

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Carfilzomib (Kyprolis®)

Amgen GmbH

Modul 4 A

Kyprolis® ist in Kombination mit [...] Dexamethason allein zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis.....	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik	23
4.2.1 Fragestellung	23
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	23
4.2.3 Informationsbeschaffung	25
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	25
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	25
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	26
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	27
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	28
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	29
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	29
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	30
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	46
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	47
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	48
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	49
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	51
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	51
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	53
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	56
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	59
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	66
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	67
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT	67
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT	68
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT	70
4.3.1.3.1.3 Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie – RCT	74
4.3.1.3.1.4 Ansprechen – RCT	76

4.3.1.3.1.5	Periphere Neuropathie – RCT	80
4.3.1.3.1.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	83
4.3.1.3.1.7	Sicherheit – RCT	96
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	109
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	110
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	117
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	117
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	117
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	117
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	118
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	118
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	120
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	120
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	120
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	121
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	122
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	122
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	123
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	123
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	123
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	123
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	124
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	124
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	124
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	124
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	125
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	125
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	126
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	135
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	136
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	136
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	136
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	136
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	136
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	138
4.7	Referenzliste.....	139
Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		146
Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		153
Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)		155

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)..... 157
Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 170
Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 181

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	20
Tabelle 4-2: Einschlusskriterien für die Studienbewertung	24
Tabelle 4-3: Einteilung der Schweregrade 1 bis 5 der peripheren Neuropathie	38
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (I).....	62
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (II)	63
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-14: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	68
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-16: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-17: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben	70
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-19: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie	74
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Ansprechen.....	76
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	77
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Dauer der Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-27: Operationalisierung von periphere Neuropathie.....	80
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für periphere Neuropathien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-29: Ergebnisse für periphere Neuropathien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-30: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität.....	83
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-32: Rücklaufquoten bei der Lebensqualitätserhebung.....	84
Tabelle 4-33: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (Gruppenunterschiede) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-35: Ergebnisse für die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Sicherheit	96
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Sicherheit – Übersicht über unerwünschte Ereignisse – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Sicherheit – Detailübersicht über UE CTC-Grad ≥ 3 , die bei ≥ 5 % der Patienten in einem der Studienarmen auftraten (Preferred Terms) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse CTC-Grad ≥ 3 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-41: Zusammenfassung der Ergebnisse aus ENDEAVOR	110
Tabelle 4-42: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	118
Tabelle 4-43: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	118
Tabelle 4-44: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	119
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	119

Tabelle 4-46: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	119
Tabelle 4-47: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	121
Tabelle 4-48: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	122
Tabelle 4-49: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	122
Tabelle 4-50: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen	124
Tabelle 4-51: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	127
Tabelle 4-52: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	135
Tabelle 4-53: Liste der eingeschlossenen Studien	138
Tabelle 4-54 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ENDEAVOR	170
Tabelle 4-55 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie ENDEAVOR.....	181

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben	73
Abbildung 4-4: Gesamtüberleben nach Tiefe der Remission im Kd-Arm.....	79

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADL	Alltagsaktivitäten (Activities of daily living)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARR	absolute Risikoreduktion
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CBR	Remission von klinischem Nutzen (Clinical Benefit Response)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	komplette Remission (Complete Response)
CRAB	Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsionen (Hypercalcemia, Renal Failure, Anemia, Bone Disorder)
CTC	Common Terminology Criteria
d	Tag (dies)
d. h.	das heißt
DCR	Rate der Krankheitskontrolle (Disease Control Rate)
Dex	Dexamethason
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dl	Deziliter
DOR	Dauer der Remission (Duration of Response)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EPAR	European Public Assessment Report
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FACT/GOG-Ntx	Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung

Abkürzung	Bedeutung
FLC	freie Leichtketten (Free Light-Chains)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GOG	Gynecologic Oncology Group
h	Stunde (hora)
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HLT	High Level Term
HR	Hazard Ratio
Hz	Hertz
i. d. R.	in der Regel
i.v.	intravenös
ICTRP	International Clinical Trials Registry Search Portal
IgA	Immunglobulin A
IgM	Immunglobulin M
IMWG	International Myeloma Working Group
inkl.	inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee
ISS	International Staging System
ITT	Intention to Treat
J.	Jahre
Kd	Carfilzomib (Kyprolis®) und Dexamethason
KI	Konfidenzintervall (CI: Confidence Interval)
KQ	Least Squares Mean Estimate
l	Liter
m	männlich
m ²	Quadratmeter
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MID	Minimally Important Difference

Abkürzung	Bedeutung
min	Minute
mind.	mindestens
ml	Milliliter
MM	multiples Myelom
mmol	Millimol
MMRM	Likelihood-Based-Mixed-Model für wiederholte Messungen
MR	minimale Remission (Minimal Response)
MRD	minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
MRU	Medical Resource Utilization
n. a.	nicht anwendbar
n. e.	nicht erreicht (NE: Not Estimable)
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
ORCA	Onyx Response Computation Assessment
ORR	Gesamtansprechrage (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
p.o.	oral (per os)
PD	progressive Disease
PFS	progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
POEMS	Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonales Protein, Hautveränderungen (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal Protein, and Skin Changes)
PR	partielle Remission (Partial Response)
PRO	Patient Reported Outcomes
PS	Performance-Status
PT	Preferred Term
qd	täglich
QoL	gesundheitsbezogene Lebensqualität
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	relatives Risiko

Abkürzung	Bedeutung
s.c.	subkutan
sCR	stringente komplette Remission (Stringent Complete Response)
SD	Standardabweichung
SMQ	Standardized MedDRA Query
SMQB	Standardized MedDRA Query (Broad scope)
SMQN	Standardized MedDRA Query (Narrow scope)
sog.	sogenannt
StD	stabiler Erkrankungszustand
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Treatment-emergent)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTP	Zeit bis Krankheitsprogression (Time to Progression)
u. a.	unter anderem
UE	unerwünschtes Ereignis (Treatment-emergent)
UK	United Kingdom
USA	United States of America
Vd	Bortezomib (Velcade®) und Dexamethason
VerfO	Verfahrensordnung
VGPR	sehr gute partielle Remission (Very Good Partial Response)
vs.	versus
w	weiblich
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
ZBnT	Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie
ZNS	Zentralnervensystem

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Carfilzomib (Kyprolis®) in Kombination mit Dexamethason (kurz Kd) bei erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, basierend auf den Daten einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie im Vergleich zu Bortezomib (Velcade®) in Kombination mit Dexamethason (kurz Vd) zu bewerten?

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

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

Im vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Carfilzomib gegenüber Bortezomib auf Grundlage der Zulassungsstudie (ENDEAVOR) dargestellt.

Datenquellen

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde die Zulassungsstudie ENDEAVOR herangezogen. Bei ENDEAVOR handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Phase III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib in Kombination mit Dexamethason bei Patienten mit rezidiertem multiplen Myelom.

Für die Studie ENDEAVOR war bei Auftreten von ca. 75 % der geplanten 526 PFS (progressionsfreies Überleben)-Ereignisse eine Zwischenauswertung präspezifiziert. Zu dieser a priori festgelegten Interimsanalyse vom 26. Mai 2015 lagen 414 (78,7 %) durch das Independent Review Committee (IRC) bestätigte PFS-Ereignisse vor und der präspezifizierte Schwellenwert für einen vorzeitigen Studienabbruch war erreicht. Somit stellt diese Analyse die finale Auswertung für das progressionsfreie Überleben dar. Diese Datenauswertung wurde an die Zulassungsbehörde übermittelt, sodass die arzneimittelrechtliche Zulassung auf dieser Datengrundlage basiert. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden darüber hinaus ergänzend Ergebnisse zum Datenschnitt 03. März 2016 an die European Medicines Agency (EMA) übermittelt und in diesem Nutzendossier dargestellt. Es ist vorgesehen, die Studie bis

zum Erreichen von 496 Todesfällen fortzuführen und zu diesem Zeitpunkt die finale Analyse zum Gesamtüberleben durchzuführen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

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

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Mortalität

Patienten unter Carfilzomib hatten im Vergleich zu Patienten unter Bortezomib ein um 20 % reduziertes Risiko zu versterben (Hazard Ratio (HR) [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,805 [0,646; 1,003]; $p=0,0526$). Die mediane Dauer der Nachbeobachtung lag zum Zeitpunkt der aktuellsten Analyse bei 27,3 Monaten (95 %-KI: 26,8; 28,1) im Carfilzomib-Arm und 26,2 Monaten (95 %-KI: 25,3; 26,9) im Bortezomib-Arm. Das mediane Gesamtüberleben wurde noch in keinem der Studienarmen erreicht.

Die Reduktion des Mortalitätsrisikos durch Carfilzomib gegenüber Bortezomib stellt insbesondere vor dem Hintergrund des fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums (rezidiertes und/oder refraktäres multiples Myelom) eine bemerkenswerte Verbesserung der Prognose für die Patienten dar. Da es sich bei den vorliegenden Ergebnissen noch nicht um die finale Analyse handelt und der Vorteil im Gesamtüberleben von Carfilzomib noch keine statistische Signifikanz erreicht hat, lässt sich das Ausmaß des Zusatznutzens nicht exakt bestimmen. Für die Nutzendimension Mortalität ist damit ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** belegt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben zeigte sich eine signifikante Überlegenheit von Carfilzomib: Das mediane progressionsfreie Überleben lag im Carfilzomib-Arm bei 18,7 Monaten im Vergleich zu 9,4 Monaten im Bortezomib-Arm. Dies entspricht etwa einer Verdoppelung des progressionsfreien Überlebens gegenüber Bortezomib (HR [95 %-KI]: 0,533 [0,437; 0,651]; $p < 0,0001$). Das unter Carfilzomib erreichte progressionsfreie Überleben von knapp 19 Monaten stellt ein unter einer Zweifachkombination bisher nicht erreichtes Therapieergebnis in der Rezidivsituation dar. Diese Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ist für rezidierte Myelompatienten von großer Bedeutung, da eine Krankheitsprogression in der Regel ein (Wieder)aufreten oder eine Verschlimmerung der teilweise stark beeinträchtigenden Symptomatik bedeutet und diese unter anderem in einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie einer Verkürzung der Lebenserwartung resultieren kann (Mols et al. 2012, Jordan et al. 2014, Ludwig et al. 2014a).

Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie

Carfilzomib zeigte gegenüber Bortezomib ebenfalls einen signifikanten Vorteil bezüglich der Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie. Patienten unter Carfilzomib hatten eine um 56,6 % statistisch signifikant reduzierte Wahrscheinlichkeit eine nachfolgende Therapie zu erhalten (HR [95 %-KI]: 0,434 [0,339; 0,555]; $p < 0,0001$). Ein Aufschub der nachfolgenden Therapie ist für den betroffenen Patienten relevant, da hierdurch das Auftreten eines klinischen Krankheitsprogresses oder das Risiko bevorstehender Endorganschäden verzögert werden kann. Darüber hinaus werden psychische Belastungen, die durch das Bewusstwerden des Erkrankungsprogresses auftreten können, aufgeschoben. Da nachfolgende Therapien zudem mit belastenden Nebenwirkungen verbunden sein können, ist die Verlängerung der Zeit bis zur nachfolgenden Therapie auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten von Bedeutung.

Ansprechen

Die Überlegenheit von Carfilzomib gegenüber Bortezomib konnte auch für die Endpunkte zum Ansprechen gezeigt werden: Die Gesamtansprechrates (ORR) lag im Carfilzomib-Arm bei 76,9 % im Vergleich zu 62,6 % im Bortezomib-Arm. Dies entsprach einer Verbesserung des Gesamtansprechens um 14,3 % (Odds Ratio (OR) [95 %-KI]: 2,032 [1,5191; 2,718]; $p < 0,0001$). Eine komplette oder stringente komplette Remission (\geq CR) wurde unter Carfilzomib im Vergleich zu Bortezomib mehr als doppelt so häufig erreicht (Kd: 12,5 %; Vd: 6,2 %; OR [95 %-KI]: 2,140 [1,344; 3,408] $p = 0,0005$). Diese Tiefe der Remission war für Patienten in ENDEAVOR insbesondere deshalb relevant, da sie mit einer günstigeren Prognose verbunden war: Eine tiefere Remission ging mit einem längeren Gesamtüberleben einher. Die Behandlung mit Carfilzomib führte nicht nur zu einer besseren Qualität (Tiefe) der Remission, sondern sie konnte darüber hinaus auch die Remissionsdauer um 10,9 Monate verlängern (Kd: 21,3 Monate; Vd: 10,4 Monate; $p < 0,0001$). Die Verdoppelung der

Remissionsdauer bedeutet für den Patienten eine Verzögerung des Wiederauftretens der Erkrankung, insbesondere auch möglicher psychischer Belastungen, die mit dem Bewusstwerden des Erkrankungsprogresses durch einen Rückfall assoziiert sind.

Periphere Neuropathien

Periphere Neuropathien (PN) mit Common Terminology Criteria (CTC)-Grad ≥ 2 (mäßige Symptome; eingeschränkte instrumentelle Alltagsaktivitäten) oder Grad ≥ 3 (schwere Symptome; eingeschränkte Selbstversorgung) traten signifikant seltener unter Carfilzomib im Vergleich zu Bortezomib auf. Im Bortezomib-Arm wurden periphere Neuropathien mit CTC-Grad ≥ 2 fünfmal häufiger im Vergleich zum Carfilzomib-Arm beobachtet (Kd: 6,0 %; Vd: 32,0 %; OR [95 %-KI]: 0,137 [0,089; 0,210]; $p < 0,0001$), periphere Neuropathien mit CTC-Grad ≥ 3 traten viermal häufiger auf (Kd: 2,2 %; Vd: 8,1 %; OR [95 %-KI]: 0,250 [0,123; 0,509]; $p < 0,0001$). Insgesamt mussten 7,5 % der Patienten ihre Therapie mit Bortezomib aufgrund einer peripheren Neuropathie abbrechen, hingegen nur 0,2 % der mit Carfilzomib behandelten Patienten. Damit gehörte die periphere Neuropathie im Bortezomib-Arm zu den häufigsten toxisch bedingten Ursachen, die zu einem Abbruch der Therapie führten. Der gezeigte statistisch signifikante Unterschied im Auftreten der peripheren Neuropathie ist besonders beeindruckend, da 84,6 % der Patienten im Vd-Arm Bortezomib subkutan erhielten und es bekannt ist, dass periphere Neuropathien bei subkutaner Anwendung von Bortezomib im Vergleich zur intravenösen Anwendung deutlich seltener auftreten (Moreau et al. 2011). Auch im Vergleich zur subkutanen Bortezomibgabe entwickelten sich unter Carfilzomib signifikant weniger periphere Neuropathien mit CTC-Grad ≥ 2 (Kd: 6,5 %; Vd: 33,9 %; OR [95 %-KI]: 0,135 [0,084; 0,218]; $p < 0,0001$). Periphere Neuropathien sind teilweise irreversibel und für Patienten sehr belastend: Sie können mit starken Schmerzen und erheblichen Einschränkungen der Alltagsaktivitäten einhergehen und zu einer kompletten Unselbstständigkeit/Pflegebedürftigkeit führen (Cavaletti et al. 2010, Mohty et al. 2010). Dies bedeutet für die Patienten eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verschlechterung der Lebensqualität (Beijers et al. 2016). Viele Patienten mit einer Bortezomib-induzierten peripheren Neuropathie benötigen eine Dosisreduktion oder gar Behandlungsunterbrechungen (Palumbo et al. 2011, Jakubowiak 2012, Martin et al. 2013), die sich allerdings negativ auf die Wirksamkeit der Behandlung auswirken (Jagannath et al. 2004). Im Median dauert es drei Monate nach Absetzen der Bortezomib-Therapie, bis eine Verbesserung oder eine Auflösung der PN-Symptome erreicht wird; in einigen Fällen dauert dies sogar bis zu zwei Jahren (Argyriou et al. 2008). Die hier gezeigte signifikante Verringerung des Risikos peripherer Neuropathien mit CTC-Grad ≥ 2 und Grad ≥ 3 stellt daher eine bisher nicht erreichte relevante Verbesserung der Morbidität von Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem multiplem Myelom dar.

Gesamtschau Morbidität

Gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen u. a. bei einer Abschwächung schwerer Symptome und einer spürbaren Linderung der Erkrankung vor. Eine Behandlung von Myelompatienten in der Rezidivsituation mit Carfilzomib erzielt gegenüber Bortezomib eine bisher nicht erreichte signifikante Verlängerung des progressionsfreien

Überlebens und der Zeit bis zur nächsten Behandlung, eine Verbesserung der Qualität und Dauer der Remission sowie eine signifikante Verringerung des Risikos peripherer Neuropathien. In Hinblick auf die Nutzendimension Morbidität ist damit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand von drei etablierten und validierten Fragebögen erhoben: Dem onkologiespezifischen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ)-C30, dem myelom-spezifischen EORTC QLQ-MY20 sowie dem neurotoxizitätsspezifischen Fragebogen Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx). Die Rücklaufquoten der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und der FACT/GOG-Ntx Skala „Neurotoxizität“ (zwischen 75 und 91 %) sind unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung sehr hoch.

Gruppenunterschiede

Bei Betrachtung der Gruppenunterschiede der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 zeigten Patienten unter Carfilzomib im Vergleich zu Patienten unter Bortezomib über alle Messzeitpunkte hinweg eine signifikant bessere Lebensqualität ($p < 0,0001$). Der a priori definierte klinisch relevante Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (5 Punkte) wurde ab Woche 60 übertroffen (Differenz: 5,36 bis 5,84 Punkte). Diese Ergebnisse wurden durch die weiteren Symptom- und Funktionsskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20 untermauert. Insbesondere in den QLQ-C30-Skalen „Physische Funktion“ und „Schmerz“ sowie die QLQ-MY20-Skala „Nebenwirkungen der Behandlung“ wiesen Patienten im Kd-Arm eine signifikant bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität auf ($p < 0,0001$). Die Ergebnisse der Skala „Neurotoxizität“ des FACT/GOG-Ntx unterstreichen den oben gezeigten signifikanten Vorteil bezüglich des Auftretens peripherer Neuropathien nochmal. Zu allen Messzeitpunkten wurde unter Carfilzomib eine bessere neurotoxizitätsspezifische Lebensqualität erreicht und der klinisch relevante Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen von 3,3 Punkten wurde ab Woche 60 übertroffen (Differenz: 3,38 bis 3,96 Punkte).

Responderanalyse

Die durch den Krankheitsverlauf unvermeidbare Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird durch Carfilzomib ebenfalls reduziert. Patienten im Kd-Arm hatten über alle Behandlungszyklen hinweg eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“. Die Anzahl Studienteilnehmer, die eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte hatten, nahm über die Zeit in beiden Armen zu. In Woche 36 erreichten beispielsweise mit 67,0 % signifikant weniger der Patienten unter Carfilzomib im Vergleich zu 81,9 % der Patienten unter Bortezomib eine klinisch relevante Verschlechterung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Skala „Gesamtgesundheitszustand/

-Lebensqualität“ (OR [95 %-KI]: 0,45 [0,33; 0,61]; $p < 0,0001$). Diese Ergebnisse der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 Fragebogens zugunsten von Carfilzomib wurden in allen weiteren Symptom- und Funktionsskalen des QLQ-C30 und QLQ-MY20 bestätigt. Auch im FACT/GOG-Ntx Fragebogen zur „Neurotoxizität“ zeigte Carfilzomib ebenfalls eine klare Überlegenheit gegenüber Bortezomib und unterstreicht den bereits dargestellten signifikanten Vorteil von Carfilzomib bezüglich des Auftretens peripherer Neuropathien (Woche 36: OR [95 %-KI]: 0,41 [0,30; 0,54]; $p < 0,0001$).

Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung

Die Überlegenheit von Carfilzomib gegenüber Bortezomib zeigte sich ferner in der Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um mindestens 10 Punkte (QLQ-C30 und QLQ-MY20) bzw. um mindestens 5 Punkte (FACT/GOG-Ntx) gegenüber dem Studienbeginn. In der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 wurde die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Carfilzomib statistisch signifikant verlängert (HR [95 %-KI]: 0,78 [0,65; 0,93]; $p = 0,0041$). In der Gesamtschau wurden diese Ergebnisse der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ zugunsten von Carfilzomib in den weiteren Symptom- und Funktionsskalen der Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-MY20 bestätigt, auch wenn nicht alle Parameter signifikant unterschiedlich waren. Insbesondere in den QLQ-C30-Skalen „Physische Funktion“ und „Übelkeit/Erbrechen“ sowie die QLQ-MY20-Skala „Nebenwirkungen der Behandlung“ wurde die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung statistisch signifikant verbessert. Hinsichtlich der medianen Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Skala „Neurotoxizität“ des FACT/GOG-Ntx war Carfilzomib ebenfalls signifikant überlegen (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,56; 0,85]; $p = 0,0003$). Dieses Ergebnis zur Verlängerung der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung unterstreicht den Vorteil von Carfilzomib bezüglich des Auftretens peripherer Neuropathien.

Gesamtschau gesundheitsbezogene Lebensqualität

Da die myelombedingte Symptomatik allgemein mit einer deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten einhergeht (Mols et al. 2012, Jordan et al. 2014), wird in der Therapie des multiplen Myeloms insbesondere der Aufschub einer Verschlechterung der Lebensqualität angestrebt. Die Daten von ENDEAVOR zeigen, dass die neue Therapiekombination aus Carfilzomib und Dexamethason eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Behandlungsverlauf über einen längeren Zeitraum aufschieben kann. Gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen u. a. bei einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung ohne zusätzliche therapiebedingten Nebenwirkungen wie z. B. periphere Neuropathien vor. Die durch Carfilzomib erreichte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt somit einen **beträchtlichen Zusatznutzen** dar.

Sicherheit

Das Sicherheitsprofil zwischen Carfilzomib und Bortezomib war insgesamt ausgeglichen. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass Studienteilnehmer des Interventions-Arms deutlich länger behandelt wurden, als die des Kontroll-Arms (mediane Behandlungsdauer: 39,9 Wochen im Kd-Arm im Vergleich zu 26,8 Wochen im Vd-Arm).

Bei nahezu allen Patienten beider Studienarme wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) beobachtet (Kd: 98,3 %; Vd: 98,0 %). Unerwünschte Ereignisse vom CTC-Grad ≥ 3 traten bei 73,2 % der mit Carfilzomib behandelten Patienten sowie 66,9 % der mit Bortezomib behandelten Patienten auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten unter Carfilzomib bei 48,5 % beziehungsweise 35,5 % der Patienten unter Bortezomib auf. Der Anteil der Patienten, die mindestens ein zum dauerhaften Absetzen eines Prüfpräparates der Studienmedikation führendes unerwünschtes Ereignis hatten, war in beiden Studienarmen vergleichbar (Kd: 19,9 %; Vd: 20,8 %). Auch der Patientenanteil, bei dem ein unerwünschtes Ereignis zum dauerhaften Absetzen von Carfilzomib bzw. Bortezomib führte, war zwischen den Studienarmen ausgeglichen (Kd: 17,1 %; Vd: 17,5 %). Ferner war die Gesamtrate der Patienten, die innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation verstarben, in beiden Studienarmen vergleichbar (Kd: 3,9 %; Vd: 3,5 %).

Die häufigsten unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 waren unter Carfilzomib die Ereignisse Anämie (Kd: 14,5 %; Vd: 9,9 %), Hypertonie (Kd: 8,9 %; Vd: 2,6 %) und Thrombozytopenie (Kd: 8,4 %; Vd: 9,4 %). Diese Ereignisse sind in der Regel im klinischen Alltag gut handhabbar. Im Bortezomib-Arm traten neben Anämie und Thrombozytopenie, Pneumonie (Kd: 6,9 %; Vd: 7,9 %) und Fatigue (Kd: 5,4 %; Vd: 7,0 %) am häufigsten auf.

Bei den a priori definierten unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (CTC-Grad ≥ 3) traten im Carfilzomib-Arm und im Bortezomib-Arm Infektionen und Befall (Kd: 24,4 %; Vd: 19,1 %), Erythrozytopenie (Kd: 14,7 %; Vd: 9,1 %) und Leukozytopenie (Kd: 14,5 %; Vd: 9,9 %) am häufigsten auf. Gruppenunterschiede von mehr als 5 Prozentpunkten zwischen den Behandlungsarmen wurden nur bei den Ereignissen Leukozytopenie und Hypertonie beobachtet. Hierbei handelt es sich um gut zu überwachende und therapierbare Ereignisse.

In der Gesamtschau ist das Sicherheitsprofil zwischen Carfilzomib und Bortezomib bei deutlich längerer Behandlungsdauer unter Carfilzomib ausgeglichen (Kd: 39,9 Wochen; Vd: 26,8 Wochen). Bezüglich der Reduktion der Neurotoxizität konnte, wie im Abschnitt Morbidität dargestellt, ein signifikanter Vorteil zugunsten von Carfilzomib gezeigt werden. Daher bestehen **keine Hinweise** auf ein **erhöhtes oder verändertes Schadenspotential** von Carfilzomib im Vergleich zu Bortezomib.

Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkte	Ergebnisse (Kd vs. Vd)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 0,805 [0,646; 1,003] p-Wert: 0,0526	nicht quantifizierbar
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben	Monate (Median): 18,7 vs. 9,4 HR [95 %-KI]: 0,533 [0,437; 0,651] p-Wert: <0,0001	beträchtlich
Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie	Monate (Median): n. e. vs. 14,0 HR [95 %-KI]: 0,434 [0,339; 0,555] p-Wert: <0,0001	beträchtlich
Ansprechen	Gesamtansprechrates Ereignisse: 76,9 vs. 62,6 % OR [95 %-KI]: 2,032 [1,519; 2,718] p-Wert: <0,0001	beträchtlich
	Tiefe der Remission: \geq CR (sCR+CR) Ereignisse: 12,5 vs. 6,2 % OR [95 %-KI]: 2,140 [1,344; 3,408] p-Wert: 0,0005	
	Dauer der Remission Monate (Median): 21,3 vs. 10,4 p-Wert: <0,0001	
Periphere Neuropathie	Periphere Neuropathie mit CTC-Grad \geq 2 Ereignisse: 6,0 vs. 32,0 % OR [95 %-KI]: 0,137 [0,089; 0,210] p-Wert: <0,0001	erheblich
	Periphere Neuropathie mit CTC-Grad \geq 3 Ereignisse: 2,2 vs. 8,1 % OR [95 %-KI]: 0,250 [0,123; 0,509] p-Wert: <0,0001	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesamtgesundheitszustand/ Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Gruppenunterschiede (Mittlere Differenz) Vorteil zugunsten von Kd p-Wert (Gesamteffekt): <0,0001	beträchtlich
	Responderanalysen (Verschlechterung \geq 10 Punkte, Woche 36) Ereignisse: 67,0 vs. 81,9 % OR [95 %-KI]: 0,45 [0,33; 0,61] p-Wert: <0,0001	

Endpunkte	Ergebnisse (Kd vs. Vd)	Ausmaß des Zusatznutzens
	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte Monate (Median): 3,8 vs. 2,8 HR [95 %-KI]: 0,78 [0,65; 0,93] p-Wert: 0,0041	
Nebenwirkungen der Behandlung (EORTC QLQ-MY20)	Gruppenunterschiede (Mittlere Differenz) Vorteil zugunsten von Kd p-Wert (Gesamteffekt): $<0,0001$	beträchtlich
	Responderanalysen (Verschlechterung ≥ 10 Punkte, Woche 36) Ereignisse: 65,3 vs. 81,1 % OR [95 %-KI]: 0,44 [0,32; 0,59] p-Wert: $<0,0001$	
	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte Monate (Median): 6,5 vs. 3,8 HR [95 %-KI]: 0,65 [0,54; 0,79] p-Wert: $<0,0001$	
Neurotoxizität (FACT/GOG-Ntx)	Gruppenunterschiede (Mittlere Differenz) Vorteil zugunsten von Kd p-Wert (Gesamteffekt): 0,0868	beträchtlich
	Responderanalysen (Verschlechterung ≥ 5 Punkte, Woche 36) Ereignisse: 61,2 vs. 79,6 % OR [95 %-KI]: 0,41 [0,30; 0,54] p-Wert: $<0,0001$	
	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte Monate (Median): 11,2 vs. 5,6 HR [95 %-KI]: 0,69 [0,56; 0,85] p-Wert: 0,0003	
Sicherheit		
Behandlungsdauer	Wochen (Median): 39,9 vs. 26,8	kein zusätzlicher Schaden
Mind. 1 UE	Ereignisse: 98,3 vs. 98,0 % RR [95 %-KI]: 0,9000 [0,7899; 1,0255] p-Wert: 0,1136	
Mind. 1 UE CTC-Grad ≥ 3	Ereignisse: 73,2 vs. 66,9 % RR [95 %-KI]: 0,9160 [0,7848; 1,0693] p-Wert: 0,2665	
Mind. 1 SUE	Ereignisse: 48,4 vs. 35,5 % RR [95 %-KI]: 1,701 [1,306; 2,216] p-Wert: 0,5708	

Endpunkte	Ergebnisse (Kd vs. Vd)	Ausmaß des Zusatznutzens
≥1 zum dauerhaften Absetzen mind. eines Prüfpräparats der Studienmedikation führendes UE	Ereignisse: 19,9 vs. 20,8 % RR [95 %-KI]: 0,7066 [0,5203; 0,9409] p-Wert: 0,0175	
Tod ≤30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation	Ereignisse: 5,4 vs. 4,6 % RR [95 %-KI]: 0,7214 [0,5286; 0,9844] p-Wert: 0,5697	
CTC: Common Terminology Criteria; CR: Komplette Remission; EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; FACT/GOG-NTx: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity; mind.: Mindestens; n. e.: Nicht erreicht, HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; sCR: Stringente komplette Remission; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib und Dexamethason; vs.: Versus.		

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Zusammenfassend ist das **Ausmaß des Zusatznutzens von Carfilzomib** auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades des rezidierten und/oder refraktären multiplen Myeloms und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung als **beträchtlich** einzustufen. Carfilzomib eröffnet Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, eine Chance auf:

- Verlängerung des Überlebens
- Lang anhaltende Krankheitsfreiheit
- Verlängerung des Ansprechens und Verbesserung der Ansprechqualität
- Klinisch relevante Reduktion des Risiko für eine therapieinduzierte periphere Neuropathie
- Klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität
- Insgesamt gute Verträglichkeit

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Tabelle 4-2: Einschlusskriterien für die Studienbewertung

Kriterium		Einschluss
1	Studienpopulation	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben
2	Intervention	Carfilzomib+Dexamethason
3	Vergleichstherapie^a	Nicht eingeschränkt
4	Endpunkte^b	Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Sicherheit
5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte klinische Studie
6	Studiendauer	Nicht eingeschränkt, da ereignisgesteuert
7	Publikationstyp^c	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht
<p>a: Entsprechend der Vorgaben zur Beurteilung des medizinischen Nutzens von Arzneimitteln, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, wird als Vergleichstherapie diejenige medizinische Intervention verwendet, die in der randomisierten Zulassungsstudie (ENDEAVOR) gewählt worden ist.</p> <p>b: Operationalisierungen siehe Tabelle 4-14, Tabelle 4-17, Tabelle 4-27, Tabelle 4-36, Tabelle 4-30 und Tabelle 4-36.</p> <p>c: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z. B. clinical-trials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden.</p>		

Das Einschlusskriterium Studienpopulation wurde auf Basis des in der Fachinformation genannten Anwendungsgebiets ausgewählt (Amgen 2016b). Die weiteren Einschlusskriterien Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientyp und Studiendauer wurden entsprechend der Vorgaben zur Beurteilung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Arzneimitteln, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, anhand der Zulassungsstudie (ENDEAVOR) ausgewählt. Des Weiteren musste für einen Einschluss einer Studie der Publikationstyp den Kriterien des CONSORT-Statements genügen, um eine Einschätzung der Studienergebnisse zu ermöglichen. Studien, die wenigstens eines der oben genannten Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen wurde eine systematische bibliographische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt: 04.07.2016). Diese erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Für die Recherche wurde mittels der Suchoberfläche des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) jeweils einzeln in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Datenbank Cochrane Clinical Trials nach relevanten Treffern gesucht. Die für die jeweilige Datenbank adaptierte Suchstrategie wurde in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Für die Einschränkung nach Studientyp „Randomisierte kontrollierte klinische Studie“ wurde für EMBASE und MEDLINE der validierte und in der Verfahrensordnung (VerfO) empfohlene Wong-Filter verwendet (Wong et al. 2006). Die Suchstrategie in den Cochrane-Datenbanken wurde hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

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

Zur Identifikation relevanter Studien wurden die Studienregister clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu, International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht (Suchzeitpunkt: 04.07.2016).

Eine systematische Suche ist in den Studienregistern nicht möglich. Die Suchstrategie wurde an das jeweilige Studienregister adaptiert und in Anhang 4-B dokumentiert.

Die Treffer aus den jeweiligen Studienregistern wurden nach Microsoft-Excel exportiert und dort weiterverarbeitet. Die Suche diente der Identifizierung von direkt vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Bibliographische Literaturrecherche

Die Liste der im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen, wurde von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Tabelle 4-2 auf ihre Relevanz hin überprüft. In einem ersten Schritt wurden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel und Abstract eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ. In nachfolgenden Schritten wurde bei Unklarheiten der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt waren. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden Reviewer wurden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung eines dritten Reviewers. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-7) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert.

Suche in Studienregistern

Die aus der Suche in Studienregistern zusammengestellten Einträge wurden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Tabelle 4-2) von zwei Personen unabhängig voneinander bewertet. Relevante Studien mussten dem Anwendungsgebiet multiples Myelom oder einem Teilanwendungsgebiet entsprechen und die beschriebene Intervention auf die Therapiekombination Carfilzomib mit Dexamethason schließen lassen.

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

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

Die Darstellung der eingeschlossenen RCT erfolgte gemäß den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials Statement (Schulz et al. 2010). Items 2b bis 14 sowie das CONSORT-Flow-Chart der CONSORT-Checkliste sind für die Studie ENDEAVOR separat in Anhang 4-E des Dossiers aufgeführt.

Hierbei wurden sowohl die Checkliste als auch die weiteren Ausführungen zu den einzelnen Items (Moher et al. 2012) zur besseren Beurteilung der Studie herangezogen. Es wurden Angaben zum Ziel der Studie, Methodik und Ergebnisse gemacht. Die Methodik der Studie ENDEAVOR, die Interventionen sowie die Patientencharakteristika wurden in Tabelle 4-8, Tabelle 4-9, Tabelle 4-10 und Tabelle 4-11 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Patientencharakteristika

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

Demographische Charakteristika:

- Alter
- Geschlecht

Krankheitsspezifische Charakteristika:

- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status
- Zytogenetische Risikogruppen (Einteilung mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH))
- β_2 -Mikroglobulinspiegel
- Kreatinin-Clearance
- Anzahl der Vortherapien
- Behandlungsverlauf (Vortherapie: Carfilzomib, Bortezomib; Lenalidomid, Thalidomid) des multiplen Myeloms
- Vorherige periphere Neuropathien
- Bestehende periphere Neuropathien mit CTC-Grad 1 bzw. 2 beim Screening

Die Charakterisierung der Studienpopulation ist in Tabelle 4-10 und Tabelle 4-11 dargestellt.

Patientenrelevante Endpunkte

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

Mortalität

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

Endpunkt Gesamtüberleben

a. Operationalisierung und Validität:

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

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Ergebnisse zum Gesamtüberleben basieren auf einer präspezifizierten Interimsanalyse, die zum Zeitpunkt des Vorliegens der Ergebnisse zum primären Endpunkt progressionsfreies Überleben durchgeführt wurde. Diese wurde nach Erreichen von 414 PFS-Ereignissen vorgenommen. Es ist vorgesehen, die Studie bis zum Erreichen von 496 Todesfällen fortzuführen und zu diesem Zeitpunkt die finale Analyse zum Gesamtüberleben durchzuführen.

Die Validität des Endpunkts Gesamtüberleben ist gegeben.

b. Patientenrelevanz:

Das Gesamtüberleben ist ein patientenrelevanter Endpunkt.

Morbidität

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

Endpunkt progressionsfreies Überleben

a. Operationalisierung und Validität:

Der primäre Endpunkt progressionsfreies Überleben wurde in ENDEAVOR als die Zeit in Monaten ab der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod aufgrund jeglicher Ursache definiert. Es handelt sich hierbei um einen zusammengesetzten Endpunkt, der aus den Ereignissen Tod und Krankheitsprogression besteht. Als Tod (jeglicher Ursache) wurden auch diese Ereignisse berücksichtigt, die vor einer Krankheitsprogression eintraten. Die Krankheitsprogression wurde gemäß der International Myeloma Working Group Uniform Response Criteria (IMWG) durch ein IRC verblindet erhoben. Wesentliche Ereignisse, die eine Krankheitsprogression nach IMWG definieren, sind eine klinische Progression sowie ein relevanter Anstieg tumorbedingter biochemischer Laborparameter (M-Protein im Blut und/oder Urin, Plasmazellen im Knochenmark, Calcium im Blut). Diese Operationalisierung hat den Vorteil, dass Störfaktoren wie z. B. unterschiedliche Folgetherapien keinen Einfluss ausüben können und eine objektive Effektivitätsbeurteilung der zu untersuchenden Substanz(kombination) in der untersuchten Therapielinie möglich ist.

Für eine Krankheitsprogression musste mindestens eines der folgenden IMWG-Kriterien erfüllt sein:

- Anstieg um $\geq 25\%$ gegenüber dem niedrigsten gemessenen Wert
 - der M-Proteinkonzentration im Serum (absoluter Anstieg $\geq 0,5$ g/dl) und/oder
 - der M-Proteinkonzentration im Urin (absoluter Anstieg ≥ 200 mg/24 h) und/oder
 - nur bei Patienten ohne messbares M-Protein: des Unterschieds zwischen beteiligten und unbeteiligten freier Leichtketten (FLC)-Werten (absoluter Anstieg >10 mg/dl)
 - der Plasmazellen im Knochenmark (absolute Zahl $\geq 10\%$)
- Entstehung neuer oder Vergrößerung bestehender Knochenläsionen oder Weichteilplasmozytome
- Entwicklung einer Hyperkalzämie (korrigierter Calciumspiegel im Serum $>11,5$ mg/dl oder $2,65$ mmol/l), die ausschließlich der Störung in der Plasmazellproliferation zugeschrieben werden kann

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

b. Patientenrelevanz:

Das progressionsfreie Überleben ist aktuell in der Indikation multiples Myelom der Goldstandard bei der Wahl des primären Endpunkts von klinischen Studien sowohl in der Primärtherapie als auch im Rezidiv. Das progressionsfreie Überleben wird von der IMWG und der DGHO empfohlen (Durie 2011, DGHO 2013) und auch von der EMA als Maß für eine Tumorreduktion und geeignete Messmethode für einen Patientenutzen angesehen, wenn zudem, wie in ENDEAVOR gegeben, die Toxizität und Verträglichkeit des zu prüfenden Wirkstoffes betrachtet wird (EMA 2012). Folglich wird das progressionsfreie Überleben in der Mehrzahl der aktuell durchgeführten Zulassungsstudien beim multiplen Myelom als primärer Endpunkt benannt (Lonial et al. 2015, Moreau et al. 2015, Palumbo et al. 2015).

Beim Endpunkt progressionsfreies Überleben handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus den Ereignissen Tod und Krankheitsprogression zusammensetzt. Die Patientenrelevanz des Ereignisses Tod ist unbestritten gegeben. Das Ereignis Krankheitsprogression ist für den betroffenen Patienten ebenfalls schwerwiegend und relevant. Eine klinische Krankheitsprogression zieht in der Regel ein (Wieder-)auftreten oder eine Verschlimmerung von Symptomen, eine dadurch bedingte Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und eine Verkürzung der Lebenserwartung nach sich (Mols et al. 2012, Jordan et al. 2014, Ludwig et al. 2014a). Die Verlängerung der Zeit bis zur Progression ist klinisch dem Zeitraum der Erkrankungskontrolle gleichzusetzen und bedeutet für den Myelompatienten eine Ausweitung der symptomfreien Zeit mit dem Ziel, die Lebensqualität zu steigern oder zu erhalten. In kürzlich publizierten Studien wurde entsprechend berichtet, dass bei Patienten ohne Krankheitsprogression die Lebensqualität stabilisiert oder sogar verbessert wurde (Stewart et al. 2014). Im Gegensatz dazu reduzierte sich die Lebensqualität bei Patienten, die die Behandlung aufgrund einer Krankheitsprogression absetzten, statistisch signifikant (Kyriakou C. et al. 2015). Die Verlängerung der progressionsfreien Zeit ist daher ein primäres, patientenrelevantes Therapieziel (DGHO 2013), insbesondere, da es sich beim multiplen Myelom im absolut überwiegenden Fall um eine unheilbare Erkrankung handelt.

Die Krankheitsprogression ist u. a. definiert durch die Entstehung neuer oder die Vergrößerung bestehender Knochenläsionen oder Weichteilplasmozytome. Diese sind für die Betroffenen kritische Ereignisse, die u. a. mit Schmerzen, Frakturgefahr und Hyperkalzämie einhergehen können. Knochenschmerzen und -frakturen, sowie Fatigue haben nachgewiesenermaßen den größten negativen Einfluss auf die Lebensqualität und die körperliche Funktionsfähigkeit von Patienten mit multiplem

Myelom (Jordan et al. 2014). Eine Hyperkalzämie kann wiederum zu Niereninsuffizienz, Fatigue und Zentralnervensystem (ZNS)-Symptomen bis hin zu Verwirrung, Somnolenz und Koma führen (Ralston et al. 1990). Neben ihrem Einfluss auf die Morbidität der Patienten korrelieren Knochenfrakturen, Infektionen und eine Niereninsuffizienz darüber hinaus mit einer reduzierten Überlebenswahrscheinlichkeit (Augustson et al. 2005, Saad et al. 2007). Nierenversagen und Infektionen gehören zu den häufigsten Todesursachen in Folge des multiplen Myeloms und sollten soweit möglich vermieden oder hinausgezögert werden (Oshima et al. 2001, Herrera et al. 2004, DGHO 2013). Darüber hinaus ist die Krankheitsprogression mit einem Anstieg an Plasmazellen im Knochenmark assoziiert (siehe Definition oben). Dies bedingt eine Verdrängung gesunder Knochenmarkzellen und schwächt allgemein das Immunsystem, sodass anämiebedingte Symptome wie z. B. Fatigue, Atemnot und Herzrasen begünstigt werden und teils schwere Infektionen auftreten können.

Der Anstieg der M-Proteinkonzentration im Serum und/oder Urin ist ein weiterer, wichtiger Parameter zur Messung der Krankheitslast und -progression gemäß IMWG-Kriterien. Das M-Protein bezeichnet funktionslose Immunglobuline (auch Teile davon, sog. Leichtketten), die von entarteten Plasmazellen produziert werden und im Falle von Leichtketten bei höherer Konzentration in den Nieren ausfallen und zu Niereninsuffizienz bis hin zu Nierenversagen und Dialysepflicht führen können (Dimopoulos et al. 2008, Stringer et al. 2011). Durch den serologischen Nachweis des M-Proteins kann der Krankheitsprogress bereits sehr früh detektiert werden, selbst wenn die Patienten noch nicht zwangsläufig eine Symptomatik wie Schmerzen bemerken und ein Therapiewechsel/eine Folgetherapie noch nicht zwingend indiziert ist. Bereits in dieser Phase wird der serologische Progress relevant, da ab diesem Ereignis umfassende und zeitintensive Untersuchungen, die Planung der nächsten Therapie und damit zusammenhängende psychische und physische Belastungen für den Patienten und seine Angehörigen folgen. Diese frühen Maßnahmen sind für den Patienten im asymptomatischen Rezidiv unerlässlich, um den symptomatischen klinischen Progress frühzeitig zu verhindern. Gerade bei Patienten mit einem rezidierten multiplen Myelom, d. h. in einem fortgeschrittenen Stadium ihrer Erkrankung, folgt auf den serologischen Progress (M-Proteinanstieg) in der Regel und rasch ein klinischer Progress, der häufig mit Knochenschmerzen aufgrund von Knochenläsionen, einer Verschlechterung der Nierenfunktion, Hyperkalzämie, Anämie und anderen erheblichen Komplikationen einhergeht und eine Beeinträchtigung der Lebensqualität mit sich bringt. Dann ist eine unmittelbare nachfolgende Therapie laut aktuellen Leitlinien und Therapieempfehlungen obligat (Durie et al. 2006, Rajkumar et al. 2011, Ludwig et al. 2014a, Palumbo et al. 2014b). Aber selbst bei Patienten mit „indolentem“ Rezidiv, charakterisiert durch einen asymptomatischen Anstieg des M-Proteins im Serum und Urin, progressive Anämie oder wenige, kleine Knochenläsionen kann eine sofortige Behandlung mit aktuellen Therapiestandards notwendig und erfolgreich sein (Rajkumar 2011, Rajkumar et al. 2011). Die Zeit zwischen einem asymptomatischen Progress und dem Auftreten einer erneuten Symptomatik variiert im Rezidiv stark. So musste selbst bei asymptomatischen

Rezidivpatienten nach autologer Stammzelltransplantation in der Erstlinie eine erneute Therapie im Median bereits nach 5,6 Monaten eingeleitet werden (Lopez et al. 2015).

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

Endpunkt Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie

a. Operationalisierung und Validität:

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

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

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

b. Patientenrelevanz:

Der Zeitpunkt der nachfolgenden Therapie ist für die Patienten besonders relevant, da er den Moment des klinischen Krankheitsprogresses bestimmt, an dem unmittelbar eine Folgetherapie eingeleitet werden muss. Laut der aktuellen validierten IMWG-Konsensus-Empfehlungen ist eine nachfolgende Therapie indiziert, wenn mindestens eines der CRAB-Kriterien (klinischer Progress: Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsion), d. h. ein Endorganschaden, auftritt (Durie et al. 2006, Rajkumar et al. 2011, Ludwig et al. 2014b, Palumbo et al. 2014c). Insbesondere eine krankheitsbedingte Schädigung der Niere erfordert eine umgehende und schnell wirksame Therapie, um ein Nierenversagen zu vermeiden. Darüber hinaus wird bei hoher Tumormasse und rascher Verdopplung der M-Proteinkonzentration ein Therapiebeginn bereits vor dem Nachweis der CRAB-Kriterien empfohlen (signifikanter M-Protein-Rückfall ohne Symptomatik), da eine starke Zunahme der Tumormasse schnell zu Endorganschäden führen kann (Rajkumar et al. 2011).

Eine möglichst lange Zeit bis zur nachfolgenden Therapie ist ein wichtiges Therapieziel, denn sie bedeutet für die Patienten eine möglichst lange symptomfreie Zeit, ohne (neue) therapiebedingte Nebenwirkungen. Als Therapie des erneuten Rezidivs (nachfolgende Therapie) stehen Behandlungen zur Verfügung, die für den Patienten wiederum belastend und mit starken Nebenwirkungen verbunden sein können. Darüber hinaus führen das Fortschreiten der Erkrankung und die Erfordernis einer anderen, weiteren Tumorthherapie bei dem Patienten zu psychischen Belastungen. Der Patient nimmt wahr, dass die unheilbare Erkrankung fortschreitet, die Behandlungsalternativen weniger werden und er sich im weit fortgeschrittenen Erkrankungsstadium befindet.

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

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

a. Operationalisierung und Validität:

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

Gesamtansprechrates:

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

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

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

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

Dauer der Remission (DOR):

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

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

b. Patientenrelevanz:

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

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

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

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

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

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

Endpunkt periphere Neuropathie

a. Operationalisierung und Validität:

Gemäß Studienprotokoll wurden periphere Neuropathien mit CTC-Grad ≥ 2 im Rahmen der Datenerhebung von unerwünschten Ereignissen für alle randomisierten Patienten erhoben, die mindestens eine Anwendung der Studienmedikation erhielten (sog. Safety-Population). Es wurden alle Ereignisse ab der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation dokumentiert. Im vorliegenden Dossier sind die peripheren Neuropathien mit CTC-Grad ≥ 2 und Grad ≥ 3 unabhängig von ihrer möglichen Ursache dargestellt (sog. Treatment-emergent Adverse Events). Der Schweregrad einer Neuropathie wurde nach den standardisierten National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE)-Kriterien bewertet, die sensorische Störungen und Beeinträchtigungen in den Bewegungsabläufen (motorische Störungen) umfassen. Die Einteilung des Schweregrades der peripheren Neuropathien reicht von Grad 1 (mild) bis Grad 4 (lebensbedrohlich oder Ausmaß einer körperlichen/geistigen Behinderung) und Grad 5 (Tod). Grad 2 gilt bereits als funktionsstörend, Grad 3 und 4 beinhalten eine Beeinträchtigung des täglichen Lebens und lebensbedrohliche Ereignisse (Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Einteilung der Schweregrade 1 bis 5 der peripheren Neuropathie

Schweregrad	Art der Symptome	
	Periphere motorische Neuropathie	Periphere sensorische Neuropathie
1 (mild)	Asymptomatisch; nur klinische und diagnostische Beobachtung, keine Intervention notwendig	Asymptomatisch; Verlust von Sehnenreflexen oder Parästhesie
2 (moderat)	Mäßige Symptome; eingeschränkte instrumentelle ADL ^a	Mäßige Symptome; eingeschränkte instrumentelle ADL ^a
3 (schwer)	Schwere Symptome; eingeschränkte Selbstversorgung ADL ^b ; Mobilitätshilfen angezeigt	Schwere Symptome; eingeschränkte Selbstversorgung ADL ^b ;
4 (lebensbedrohlich)	Lebensbedrohliche Folgen; dringende Maßnahmen angezeigt	Lebensbedrohliche Folgen; dringende Maßnahmen angezeigt

Schweregrad	Art der Symptome	
	Periphere motorische Neuropathie	Periphere sensorische Neuropathie
5 (fatal)	Tod	Tod
<p>a: Instrumentelle ADL: bezieht sich auf die Zubereitung von Speisen, den Einkauf von Lebensmitteln oder Kleidung, das Benutzen des Telefons, den Umgang mit Geld, usw.</p> <p>b: Selbstversorgung ADL: bezieht sich auf das Baden, das An- und Entkleiden, die selbständige Nahrungsaufnahme, die Toilettenbenutzung, die Einnahme von Arzneimitteln und nicht bettlägerig zu sein.</p> <p>ADL: Alltagsaktivitäten ; z. B.: Zum Beispiel.</p> <p>Quelle: HHS 2010</p>		

Die neurologische Untersuchung fand im Rahmen der regelmäßigen ärztlichen Untersuchung statt und beinhaltete eine Vibrationsmessung mit einer 128-Hz-Stimmgabel, Sensibilitätsprüfung, Prüfung des Achillessehnenreflexes, Beurteilung der Muskelkraft und Bestimmung des Schweregrads einer Neuropathie.

b. Patientenrelevanz:

Myelompatienten erfahren häufig während ihrer Therapie Medikamenten-induzierte periphere Neuropathien. Diese Ereignisse sind nicht nur potenziell invalidisierend und haben einen negativen Effekt auf die Lebensqualität der Patienten, sie wirken darüber hinaus vielfach dosislimitierend und vermindern dadurch die Chance auf eine wirksame Therapie. Es ist bekannt, dass Rezidivpatienten unter Bortezomib-Therapie oft an einer teilweise irreversiblen peripheren Neuropathie leiden (Mohty et al. 2010, Richardson et al. 2012). Auch andere neurotoxische Arzneimittel, beispielsweise Thalidomid, verursachen periphere Neuropathien und erhöhen somit den Leidensdruck der Patienten (Richardson et al. 2012). Die Verringerung der Dosierung oder im schlimmsten Fall das komplette Absetzen des verursachenden Medikaments stellen in der Regel die Maßnahmen der Gegensteuerung dar. Dosis und Dauer der Medikation sind hierbei nach Möglichkeit auf das niedrigste Maß zu reduzieren. Bei Patienten mit peripheren Neuropathien, die im Zusammenhang mit einer Bortezomib- oder Thalidomid-Behandlung stehen, muss die Dosis dieser Medikamente entsprechend der Intensität der Schweregrade nach NCI-CTCAE reduziert werden (Celgene 2015, Janssen-Cilag 2016). Ab Schweregrad 1 mit Schmerzen oder Schweregrad 2 (mäßige Symptome; eingeschränkte instrumentelle Alltagsaktivitäten (ADL) [Instrumentelle ADL: bezieht sich auf die Zubereitung von Speisen, den Einkauf von Lebensmitteln oder Kleidung, das Benutzen des Telefons, den Umgang mit Geld, usw.]) muss z. B. die Bortezomibdosis auf 1,0 mg/m² angepasst oder das Behandlungsschema auf einmal wöchentlich reduziert werden. Neuropathien mit Schweregrad 2 mit Schmerzen oder Schweregrad 3 (schwere Symptome; eingeschränkte Selbstversorgung bezüglich Baden, das An- und Entkleiden, die selbständige Nahrungsaufnahme, die Toilettenbenutzung, die Einnahme von Arzneimitteln; ohne Bettlägerigkeit) erfordern das Absetzen der Therapie, bis die Toxizitätssymptome abgeklungen sind. Die nachfolgende Wiederaufnahme der Therapie erfolgt in der

Regel mit deutlich verringerter Dosierung (0,7 mg/m² einmal wöchentlich). Bei Schweregrad 4 muss die Therapie endgültig abgebrochen werden.

Periphere Neuropathien haben jedoch nicht nur einen negativen Einfluss auf die Intensität und damit auf die Wirksamkeit der Myelom-Therapie, sie schränken darüber hinaus auch die Lebensqualität der Patienten stark ein. Sensorische und motorische Störungen und Symptome, die mit einer peripheren Neuropathie einhergehen, beginnen häufig mit Anzeichen wie Kribbeln, Taubheit, Brennen sowie Schmerzen in den Gliedmaßen (Meyer-Rosberg et al. 2001, Kautio et al. 2011). Aber auch eine ausgeprägte, vollkommen unerwartete Schmerzunempfindlichkeit kann auftreten, die z. B. Temperaturreize unterbindet und zu Verletzungen und Verbrennungen führt. Beeinträchtigungen in den Bewegungsabläufen bedeuten Schwierigkeiten beim Schreiben, Schuhebinden, Greifen nach kleinen Gegenständen oder beim Zuknöpfen der Kleidung. Auch das Aufstehen aus der Sitzhaltung gelingt nur mühsam und Stolpern erschwert das Gehen. In einigen Fällen kann es zudem zu einem Hörverlust oder Sehstörungen kommen sowie zu Problemen beim Halten des Urins, zu Durchfällen oder Verstopfungen (MD Anderson Cancer Center 2012). Diese Symptome sind teils mit starken Schmerzen und erheblichen Einschränkungen der Alltagsaktivitäten bis hin zu vollkommener Unselbstständigkeit/Pflegebedürftigkeit assoziiert (Mohty et al. 2010).

Zahlreiche Studien bestätigen den negativen Einfluss peripherer Neuropathien auf die Lebensqualität der Patienten (Mols et al. 2014, Beijers et al. 2016). Beijers et al. zeigt eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verschlechterung aller Funktions-skalen und der globalen Skala Gesundheitszustand/-Lebensqualität des EORTC QLQ-C30. Die besondere Patientenrelevanz des Endpunkts periphere Neuropathie wird durch die Bereitschaft der Patienten hervorgehoben, die Wirksamkeit der Therapie gegen ein reduziertes Risiko für eine periphere Neuropathie einzutauschen. Dies wurde durch ein Discrete-Choice-Experiment gezeigt, bei dem junge, erwerbsfähige Myelompatienten bereit waren auf etwa fünf Monate progressionsfreie Zeit zu verzichten, wenn sie dafür periphere Neuropathien mit CTC-Grad 3 oder 4 vermeiden können (Leleu et al. 2015).

Aber selbst periphere Neuropathien mit einem niedrigeren Schweregrad stellen eine hohe Belastung für den Myelompatienten dar (Kautio et al. 2011, Richardson et al. 2012, Hurtz et al. 2014) und können mit einer erheblichen funktionellen Einschränkungen verbunden sein, die Alltagsaktivitäten und die Lebensqualität teils erheblich beeinträchtigen (Meyer-Rosberg et al. 2001, Kautio et al. 2011). Selbst von Seiten des Arztes als mild eingestufte Symptome (Grad 1) können von Patienten als unangenehm und qualvoll erlebt werden (Kautio et al. 2011). Daher wurden in der vorliegenden Studie periphere Neuropathien sowohl der Schweregrade ≥ 2 als auch ≥ 3 analysiert.

Aus den oben genannten Gründen ist die Reduktion des Risikos einer peripheren Neuropathie ein äußerst patientenrelevantes Therapieziel.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

a. Operationalisierung und Validität:

In ENDEAVOR wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der breit eingesetzten Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC MY20 und der Skala „Neurotoxizität“ des Fragebogens FACT/GOG-Ntx (Version 4, „Additional Concerns“ Questionnaire) erhoben.

EORTC QLQ-C30 und EORTC MY20

Die beiden Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 wurden von der EORTC entwickelt und werden in der klinischen Prüfung onkologischer Arzneimittel umfangreich eingesetzt. Es liegt eine umfassende Evidenz zur Entwicklung sowie zur psychometrischen Qualität (z. B. Validität und Reliabilität) des Fragebogens vor (Amgen 2014).

Der onkologiespezifische QLQ-C30 Fragebogen wurde von der EORTC als multi-dimensionales Instrument zur Messung der Lebensqualität von Krebspatienten entwickelt (Wisloff et al. 1996, Kvam et al. 2011, Leleu et al. 2013). Der EORTC QLQ-MY20 Fragebogen ist ein erkrankungsspezifisches, multi-dimensionales Instrument, das zur spezifischen Messung der Lebensqualität von Patienten mit multiplen Myelom entwickelt wurde (Cocks et al. 2011).

Im vorliegenden Dossier werden folgende a priori festgelegte Skalen der EORTC Fragebögen QLQ-C30 und MY20 zur Darstellung des Ausmaßes des Zusatznutzens in der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität herangezogen:

- Gesamtskala (QLQ-C30): „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“
- Funktionsskalen (QLQ-C30): „physische Funktion“ und „Rollenfunktion“
- Symptomskalen (QLQ-C30): „Fatigue“, „Übelkeit/Erbrechen“ und „Schmerz“
- Symptomskalen (MY20): „Krankheitssymptome“ und „Nebenwirkungen der Behandlung“

Die Ergebnisse der Skalen entsprechen einem Wert zwischen 0 und 100. In den QLQ-C30 Skalen „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ sowie der Funktionsskalen bildet ein höherer Wert eine bessere Lebensqualität ab. Bei den Symptomskalen der QLQ-C30 und QLQ-MY20 Fragebögen entspricht hingegen ein niedriger Wert einer besseren Lebensqualität.

Die Fragebögen wurden von den Patienten zu Studienbeginn (Tag 1, Zyklus 1) und anschließend vierwöchentlich bis zum Krankheitsprogress, Studienabbruch oder Beginn einer Nachfolgetherapie ausgefüllt. Die Fragebögen wurden nur von Patienten ausgefüllt, die die Studienmedikation in einem der Studienarme erhalten haben. Da das Studienende für jeden Patienten individuell unterschiedlich ist und der Wert zum Behandlungsende wahrscheinlich mit dem Grund des Behandlungsabbruchs zusammenhängt, werden im vorliegenden Dossier gemäß a priori festgelegtem Analyseplan nur die Fragebögen bis einschließlich Woche 72 dargestellt und ausgewertet. Zu späteren Behandlungszeitpunkten wurden nur noch wenige Patienten (unter 5 %) mit der Studienmedikation behandelt, sodass eine Auswertung wenig aussagekräftig ist.

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

Die Skalen der EORTC Fragebögen QLQ-C30 und MY20 wurden zwischen den Behandlungsgruppen mithilfe eines Likelihood-Based-Mixed-Model für wiederholte Messungen (MMRM) unter der Missing at Random-Annahme verglichen (Mallinckrodt et al. 2008). Das Modell berücksichtigte die festen kategorialen Einflussfaktoren Behandlungsgruppe, Zyklus, Interaktion Behandlungsgruppe*Zyklus und die zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren sowie die festen kontinuierlichen Einflussfaktoren Skalenwerte zur Baseline und die Baseline Skalenwerte*Zyklus Interaktion. Der Faktor Patient ging als zufälliger Effekt in das Modell ein.

Die Minimally Important Difference (MID) bildet den kleinsten Gruppenunterschied eines Messinstruments ab, der als klinisch relevant angesehen werden kann (Jaeschke et al. 1989). Für die Interpretation der Ergebnisse der EORTC Fragebögen QLQ-C30 und MY20 wurde für Gruppenunterschiede auf Grundlage verfügbarer Literatur eine MID von 5 Punkten präspezifiziert (Cocks et al. 2011, Kvam et al. 2011, Delforge et al. 2012).

Um den Anteil der Patienten mit einer individuell klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität zu ermitteln, wurden Responderanalysen durchgeführt (post-hoc) (IQWiG 2015). Zusätzlich wurden Analysen durchgeführt (post-hoc), um die Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung der im Studienbericht enthaltenen Skalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20 darzustellen. Für diese Analysen wurde eine individuelle Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Studienbeginn festgelegt (Osoba et al. 1998, Cocks et al. 2011, Kvam et al. 2011). Dieser als klinisch relevant angesehene Schwellenwert wurde in zurückliegenden Nutzenbewertungen anerkannt (G-BA 2013, G-BA 2016) und bereits in klinischen Studien herangezogen (Stockler et al. 2014). Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte wurde zwischen den Studienarmen zu jedem relevanten Zyklus mittels des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests

verglichen. Für die Responderanalysen wurden Patienten mit fehlenden Angaben (Missing Data) als Patienten ohne Verschlechterung gewertet.

Die Validität beider EORTC Fragebögen QLQ-C30 und MY20 wurde für Patienten mit multiplem Myelom mehrfach bestätigt (Wisloff et al. 1996, Kvam et al. 2011, Leleu et al. 2013). Darüber hinaus wurden die EORTC Fragebögen QLQ-C30 und MY20 als validierte Instrumente zur Messung der Lebensqualität bei Patienten mit multiplem Myelom durch den G-BA anerkannt (G-BA 2014, G-BA 2016).

FACT/GOG-Ntx Skala „Neurotoxizität“

Die a priori festgelegte Subskala „Neurotoxizität“ des Fragebogens FACT/GOG-Ntx wurde von der Gruppe Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) und der Gynecologic Oncology Group (GOG) entwickelt, um die Schwere und die Auswirkungen von Neurotoxizitäten bei der Behandlung von Krebserkrankungen zu untersuchen (Calhoun et al. 2003). Die Ergebnisse der Skala entsprechen einem Wert zwischen 0 und 44, wobei ein höherer Wert eine bessere Lebensqualität abbildet.

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

Eine MID, die den kleinsten Gruppenunterschied eines Messinstruments abbildet, der als klinisch relevant angesehen werden kann (Jaeschke et al. 1989), wurde für FACT/GOG-Ntx noch nicht validiert. Auf Grundlage verfügbarer Literatur kann die MID jedoch auf 3,3 Punkte geschätzt werden (Yost et al. 2005).

Um den Anteil der Patienten mit einer individuell klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität zu ermitteln, wurden Responderanalysen durchgeführt (post-hoc) (IQWiG 2015). Zusätzlich wurden Analysen durchgeführt (post-hoc), um die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung in der Skala „Neurotoxizität“ des FACT/GOG-Ntx Fragebogens darzustellen. Für diese Analysen wurde eine individuelle Verschlechterung um mindestens 5 Punkte gegenüber Studienbeginn festgelegt. Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung um mindestens 5 Punkte wurde zwischen den Studienarmen zu jedem relevanten Zyklus mittels des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests verglichen. Für die Analysen wurden Patienten mit fehlenden Angaben (Missing Data) als Patienten ohne Verschlechterung gewertet.

Die Validität der Skala „Neurotoxizität“ des FACT/GOG-Ntx wurde für Patienten mit Ovarialkarzinom bestätigt (Calhoun et al. 2003) und wurde in einigen klinischen

Studien für Patienten mit multiplem Myelom eingesetzt (Dubois et al. 2006, Lee et al. 2008). Darüber hinaus wurde dieser Fragebogen zur Messung der Lebensqualität bei Patienten mit multiplem Myelom durch den G-BA anerkannt (G-BA 2014, G-BA 2016).

b. Patientenrelevanz:

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Lebensqualität gemessen anhand der EORTC Fragebögen QLQ-C30 und MY20, sowie die Skala „Neurotoxizität“ des FACT/GOG-Ntx wurde vom G-BA als patientenrelevant anerkannt (G-BA 2014, G-BA 2016).

Sicherheit

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

a. Operationalisierung und Validität:

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

Unerwünschte sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden gemäß dem standardisierten Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert und der Schweregrad nach NCI-CTCAE-Kriterien bewertet.

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

Folgende Häufigkeiten zu unerwünschten Ereignissen werden im vorliegenden Dossier dargestellt:

- Patienten mit ≥ 1 UE
- Patienten mit ≥ 1 UE CTC-Grad ≥ 3
- Patienten mit ≥ 1 SUE
- Patienten mit ≥ 1 zum dauerhaften Absetzen mindestens eines Prüfpräparats der Studienmedikation führendem UE
- Patienten mit ≥ 1 zum dauerhaften Absetzen von Bortezomib oder Carfilzomib führendem UE

- Tod innerhalb von ≤ 30 Tagen nach letzter Dosis der Studienmedikation
- UE CTC-Grad ≥ 3 die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer auftraten; aufgelistet gemäß Preferred Terms
- UE von besonderem Interesse (CTC-Grad ≥ 3)
 - Kardiale UE
 - Hämatologische UE
 - Hämorrhagische UE
 - Hepatische UE
 - Infektionen
 - Maligne oder nicht spezifizierte Tumore
 - Neuropathien
 - Pulmonale UE
 - Renale UE
 - Thromboembolische UE
 - Thrombotische mikroangiopathische UE
 - Vaskuläre UE

Die Endpunkte zur Sicherheit wurden gemäß internationaler Standards erfasst (NCI-CTCAE-Kriterien Version 4.03 und MedDRA-Kodierung Version 15.1) und sind daher validiert.

Bei der Betrachtung von unerwünschten Ereignissen sollte auch die entsprechende Behandlungsdauer berücksichtigt werden, wenn sich diese zwischen beiden Studienarmen unterscheidet. Daher wurden im nachfolgenden Vergleich der Studienarme die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen für die jeweilige Behandlungsdauer adjustiert.

b. Patientenrelevanz:

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

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. *Analysing data and undertaking meta-analyses*. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

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

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

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

Die Sensitivitätsanalysen bestätigten die Ergebnisse der primären Analyse. Diese werden im vorliegenden Dossier nicht dargestellt (Amgen 2015a).

Progressionsfreies Überleben

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

- Beurteilung des progressionsfreien Überlebens durch den Prüfarzt
- Beurteilung des progressionsfreien Überlebens durch den präspezifizierten Statistikalgorithmus Onyx Response Computation Assessment (ORCA) des Sponsors
- Nicht-stratifizierte Analyse
- Neue multiples Myelom-Therapie wird als Progression gewertet
- Neue multiples Myelom-Therapie wird weder als Progression noch als Zensierung gewertet
- Fehlende Erhebungen werden als Zensierungen im Vd-Arm und als Progression im Kd-Arm gewertet

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ des Lebensqualitätsfragebogens EORTC QLQ-C30 wurde zur Überprüfung der Robustheit ein Pattern-Mixture-Model mit einer Hilfsvariable zur Berücksichtigung von fehlenden Daten durchgeführt. In einer zweiten Sensitivitätsanalyse wurden alle Daten zensiert, nachdem zum ersten Mal mehr als 60 % der randomisierten Patienten ausgeschieden waren.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

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

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

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

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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

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

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

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

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

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

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

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

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

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

Stand der Information: 04.07.2016

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

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie ^a
ARROW (NCT02412878)	Intervention (Carfilzomib (einmal wöchentlich)+Dexamethason vs. Carfilzomib (zweimal wöchentlich)+Dexamethason) entspricht nicht den Einschlusskriterien
CLARION (NCT01818752)	Studienpopulation (Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom) entspricht nicht den Einschlusskriterien
ASPIRE (NCT01080391)	Intervention (Carfilzomib+Lenalidomid+Dexamethason vs. Lenalidomid+Dexamethason) entspricht nicht den Einschlusskriterien
FOCUS (NCT01302392)	Intervention (Carfilzomib vs. Kortikosteroid/Cyclophosphamid/Best Supportive Care) entspricht nicht den Einschlusskriterien
a: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung sind in Abschnitt 4.2.2 erläutert. vs.: Versus.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

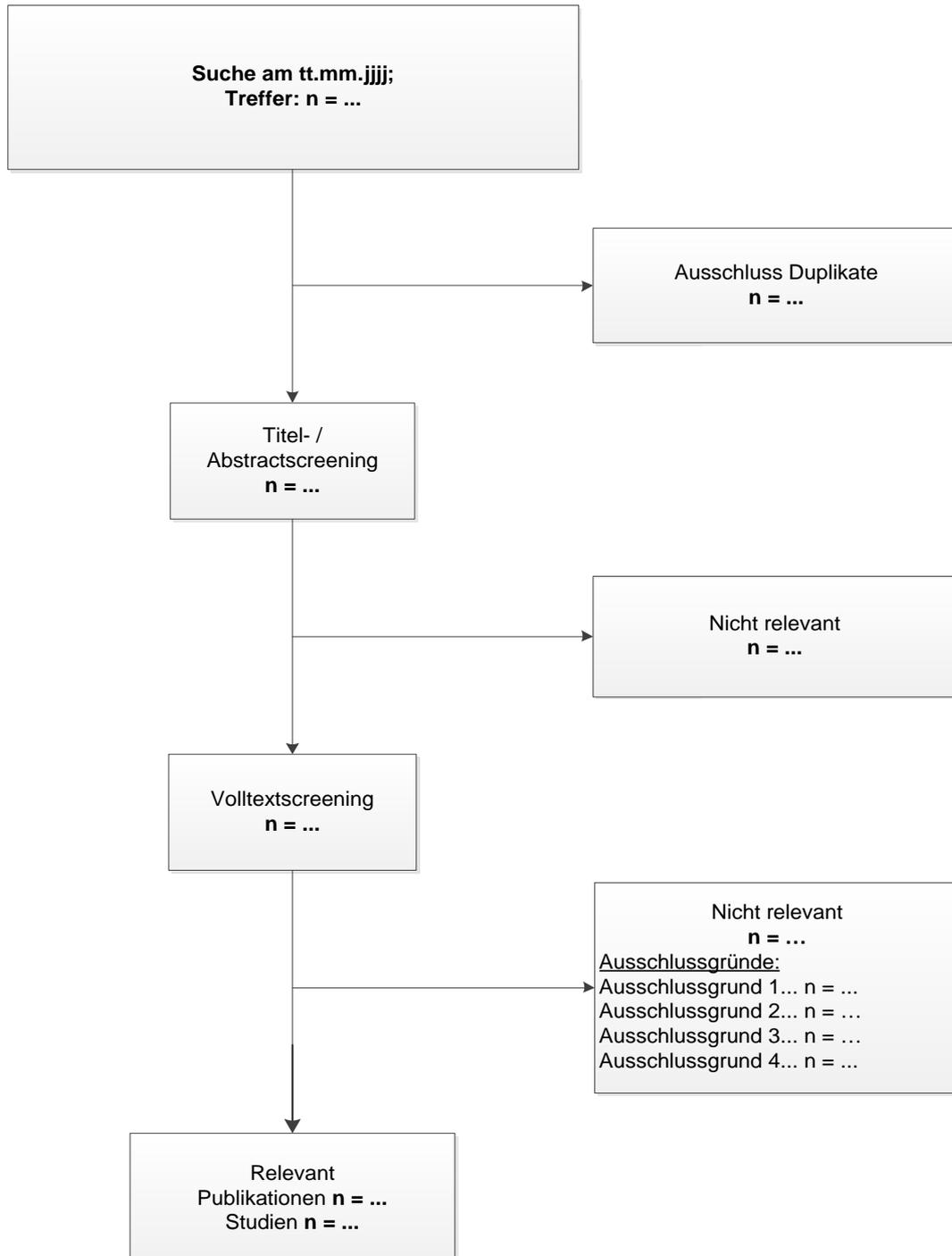


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

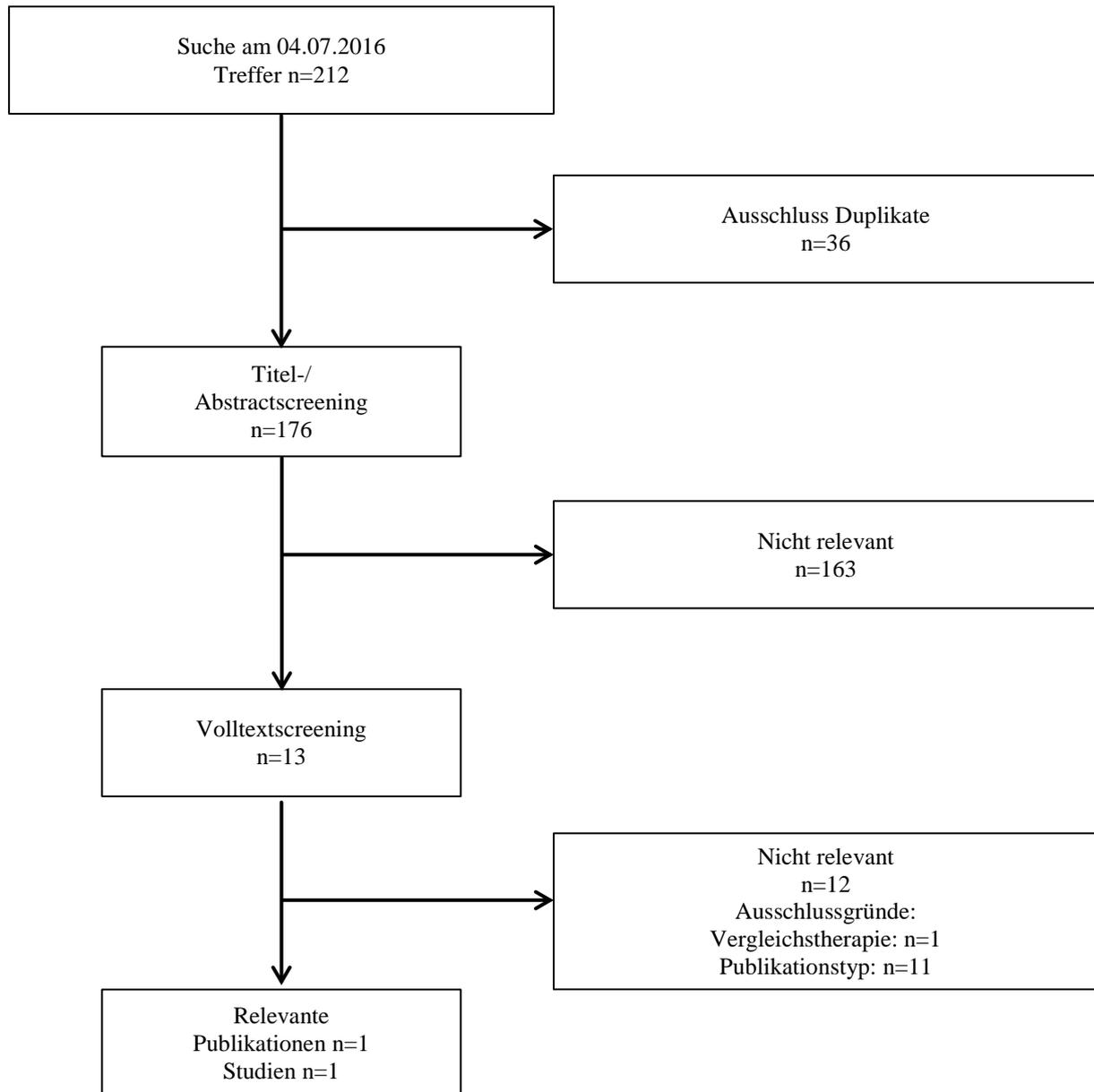


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

In der am 04. Juli 2016 durchgeführten Recherche wurden 212 Treffer gefunden. Nach dem Ausschluss von Duplikaten wurden Titel und Abstract der verbleibenden 176 Treffer gesichtet und anhand der in Tabelle 4-2 festgelegten Einschlusskriterien selektiert. Diese Einschlusskriterien wurden von 13 Publikationen anhand des Titels und Abstract erfüllt, sodass diese Publikationen im Volltext gesichtet und anhand der Einschlusskriterien selektiert wurden.

Durch die bibliographische Literaturrecherche wurde eine relevante Publikation identifiziert:

„Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study“ (Dimopoulos et al. 2015).

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 4-4) 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 4-6: 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)
ENDEAVOR	<u>clinicaltrials.gov:</u> NCT01568866 (CTGOV 2012) <u>clinicaltrialsregister.eu:</u> 2012-000128-16 (CTEU 2012) <u>ICTRP:</u> NCT01568866 (ICTRP 2012) <u>Klinische Prüfungen</u> <u>PharmNet.Bund:</u> 2012-000128-16 (PharmNet.Bund 2012)	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal.				

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

Stand der Information: 04.07.2016

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 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
nicht zutreffend						

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])
Zulassungsstudie (aktivkontrolliert)						
ENDE AVOR	ja	ja	nein	ja (Amgen 2015a)	<u>clinicaltrials.gov:</u> NCT01568866 (CTGOV 2012) <u>clinicaltrialsregister.eu:</u> 2012-000128-16 (CTEU 2012) <u>ICTRP:</u> NCT01568866 (ICTRP 2012) <u>Klinische Prüfungen PharmNet.Bund:</u> 2012-000128-16 (PharmNet.Bund 2012)	ja (Dimopoulos et al. 2015)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Keine weiteren Zitate in den Registereinträgen vorhanden.</p> <p>ggf.: Gegebenenfalls; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal; z. B.: Zum Beispiel.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
ENDEAVOR	RCT, offen, parallel, aktiv-kontrolliert, multizentrisch, Phase III	≥18 Jahre mit rezidiviertem oder progredientem MM, die 1-3 Vortherapien erhalten haben ECOG PS 0-2	Kd (n=464) Vd (n=465)	Ereignisgesteuert: Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder Studienabbruch Nachbeobachtung zur Messung des Gesamtüberlebens	198 Studienzentren: Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien Japan, Kanada, Korea, Neuseeland, Österreich, Polen, Rumänien, Russland, Singapur, Slowakei, Spanien, Taiwan, Thailand, Tschechien, Ukraine, Ungarn, UK, USA Zeitraum: 06/2012 - 11/2014	<u>Primärer Endpunkt:</u> PFS <u>Sekundäre Endpunkte:</u> OS, ORR, PN CTC-Grad 2 oder höher, Sicherheit <u>Explorative Endpunkte:</u> DOR, QoL (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, FACT/GOG-Ntx)
<p>DOR: Dauer der Remission; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; etc.: Et cetera; FACT/GOG-Ntx: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity; ggf.: Gegebenenfalls; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; MM: Multiples Myelom; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PN: Periphere Neuropathie; PS: Performance-Status; QoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UK: United Kingdom; USA: United States of America; Vd: Bortezomib und Dexamethason; z. B.: Zum Beispiel.</p> <p>Quelle: Studienbericht ENDEAVOR (Amgen 2015a)</p>						

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kd	Vd	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
ENDEAVOR	<p><u>Zykluslänge: 28 d:</u> Carfilzomib (i.v.): 20 mg/m² an d 1, 2 des Zyklus 1; 56 mg/m² an d 8, 9, 15, 16 des Zyklus 1 und d 1, 2, 8, 9, 15, 16 der folgenden Zyklen</p> <p>+</p> <p>Dexamethason (p.o. oder i.v.): 20 mg an d 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23</p>	<p><u>Zykluslänge: 21 d:</u> Bortezomib (i.v. oder s.c): 1,3 mg/m² an d 1, 4, 8, 11 +</p> <p>Dexamethason (p.o. oder i.v.): 20 mg an d 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12</p>	<p>Begleitmedikation ab d 1 des Zyklus 1 (alle Studienteilnehmer):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Valaciclovir (p.o.): 500 mg qd • Lansoprazol (p.o.): 15 mg qd <p>Optionale/erlaubte Begleit- medikation (alle Studienteilnehmer)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allopurinol bei hohem Risiko für Tumorlyse-Syndrom • Nystatin oder Fluconazol zur Prävention oraler Candidosen • Antiemetika und Antidiarrhoika • Wachstumsfaktoren bei Neutropenie • Erythrozyten-, Thrombozyten- transfusion oder Erythropoese- stimulierende Faktoren • Palliative Bestrahlung zur Schmerztherapie bei Vorliegen einer schriftlichen Zustimmung des Medical Monitors • Bisphosphonate
<p>d: Tag; etc.: Et cetera; ggf.: Gegebenenfalls; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; i.v.: Intravenös; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; p.o.: Oral; qd.: Täglich; s.c.: Subkutan; Vd: Bortezomib und Dexamethason; z. B.: Zum Beispiel.</p> <p>Quelle: Studienbericht ENDEAVOR (Amgen 2015a)</p>			

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

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

Studie Gruppe	N ^a	Alter (Jahre) n (%)	Geschlecht w/m (%)	ECOG Performance-Status (0, 1, 2) n (%)	Risikogruppe bestimmt mittels FISH n (%)	β ₂ -Mikroglobulinspiegel n (%)
ENDEAVOR						
Kd	464	Median (Spanne): 65,0 (35,0; 89,0) <65 J.: 223 (48,1) 65-74 J.: 164 (35,3) ≥75 J.: 77 (16,6)	w: 224 (48,3) m: 240 (51,7)	0: 221 (47,6) 1: 211 (45,5) 2: 32 (6,9)	Hoch: 97 (20,9) Standard: 284 (61,2) Unbekannt: 55 (11,9) Fehlend: 28 (6,0)	<3,5 mg/l: 220 (47,4) ≥3,5 mg/l: 244 (52,6)
Vd	465	Median (Spanne): 65,0 (30,0; 88,0) <65 J.: 210 (45,2) 65-74 J.: 189 (40,6) ≥75 J.: 66 (14,2)	w: 236 (50,8) m: 229 (49,2)	0: 232 (49,9) 1: 203 (43,7) 2: 30 (6,5)	Hoch: 113 (24,3) Standard: 291 (62,6) Unbekannt: 30 (6,5) Fehlend: 31 (6,7)	<3,5 mg/l: 216 (46,5) ≥3,5 mg/l: 249 (53,5)
<p>a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT). ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; J.: Jahre; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; l: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; Vd: Bortezomib und Dexamethason; w: weiblich. Quelle: Studienbericht ENDEAVOR, Tabellen 13-15 (Amgen 2015a)</p>						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (II)

Studie Gruppe	N ^a	Kreatinin-Clearance n (%)	Anzahl Vortherapien n (%)	Vortherapie (Carfilzomib, Bortezomib, Lenalidomid, Thalidomid) n (%)	Vorherige PN n (%)	Bestehende PN beim Screening n (%)
ENDEAVOR						
Kd	464	Median (Spanne): 73,0 (14,0; 185,0) <30 ml/min: 28 (6,0) 30 bis <50 ml/min: 57 (12,3) 50 bis <80 ml/min: 186 (40,1) ≥80 ml/min: 193 (41,6)	1: 232 (50,0) 2: 157 (33,8) 3: 75 (16,2) 4: 0 (0,0)	Carfilzomib: 2 (0,4) Bortezomib: 250 (53,9) Lenalidomid: 177 (38,1) Thalidomid: 211 (45,5)	Nein: 249 (53,7) Ja: 215 (46,3)	Grad 1: 133 (28,7) Grad 2: 10 (2,2)
Vd	465	Median (Spanne): 72,0 (12,0; 208,0) <30 ml/min: 28 (6,0) 30 bis <50 ml/min: 71 (15,3) 50 bis <80 ml/min: 177 (38,1) ≥80 ml/min: 189 (40,6)	1: 232 (49,9) 2: 145 (31,2) 3: 87 (18,7) 4: 1 (0,2)	Carfilzomib: 1 (0,2) Bortezomib: 252 (54,2) Lenalidomid: 177 (38,1) Thalidomid: 247 (53,1)	Nein: 221 (47,5) Ja: 244 (52,5)	Grad 1: 159 (34,2) Grad 2: 10 (2,2)
a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT). Kd: Carfilzomib und Dexamethason; ml: Milliliter; min: Minuten; PN: Periphere Neuropathie; Vd: Bortezomib und Dexamethason. Quelle: Studienbericht ENDEAVOR, Tabellen 14 und 16 (Amgen 2015a)						

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

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

Zur Nutzenbewertung von Carfilzomib wurde die multizentrische, offene und randomisierte Phase III-Zulassungsstudie ENDEAVOR (2011-003) herangezogen.

Patientenpopulation

In die Studie wurden erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit rezidiviertem oder progredientem multiplen Myelom eingeschlossen, die mindestens eine und maximal drei Vortherapien erhalten haben. Die eingeschlossenen Patienten mussten einen ECOG Performance-Status zwischen 0 und 2 aufweisen. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert. Die Patientencharakteristika waren zu Studienbeginn zwischen beiden Studienarmen gleichmäßig verteilt und es lag keine relevante Heterogenität vor (Tabelle 4-10, Tabelle 4-11).

Intervention und Vergleichstherapie

Im Studienarm Kd erhielten die Studienteilnehmer Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason jeweils in 28-tägigen Behandlungszyklen. Carfilzomib wurde an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 intravenös verabreicht. Die Initialdosis von 20 mg/m² Carfilzomib wurde jeweils über 30 min an Tag 1 und 2 des Zyklus 1 gegeben und nachfolgend auf 56 mg/m² über 30 min erhöht. 20 mg Dexamethason erhielten die Patienten entweder oral oder intravenös an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23.

Im Vergleichsstudienarm Vd erhielten die Studienteilnehmer die Therapiekombination aus Bortezomib und Dexamethason. In allen 21-tägigen Behandlungszyklen wurde 1,3 mg/m² Bortezomib an den Tagen 1, 4, 8 und 11 intravenös oder subkutan appliziert und 20 mg Dexamethason an den Tagen 1, 2, 3, 4, 8, 9, 11 und 12 oral oder intravenös gegeben.

Um die Wirksamkeit der Therapieregime zu erhöhen und aus Gründen der Vergleichbarkeit, wurden beide Regime bis zur Progression, zum Auftreten intolerabler Nebenwirkungen, der Rücknahme der Einverständniserklärung oder zum Tod gegeben. Die Grundlage dies auch für Vd vorzugeben, waren zudem unterstützende Daten aus vorausgegangenen Studien (Richardson et al. 2007, Sonneveld et al. 2012, Palumbo et al. 2014a, San-Miguel et al. 2014, Mateos et al. 2015).

Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie ENDEAVOR war das progressionsfreie Überleben. Als sekundäre Endpunkte wurden Daten zum Gesamtüberleben, zur Gesamtansprechrate, zur Inzidenz peripherer Neuropathien \geq Grad 2 und zur Sicherheit erhoben. Darüber hinaus wurden die explorativen Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, FACT/GOG-Ntx) sowie die Dauer der Remission untersucht.

Analysezeitraum

Für die Studie ENDEAVOR war bei Auftreten von ca. 75 % der geplanten 526 PFS-Ereignisse eine Zwischenauswertung präspezifiziert. Zu dieser a priori festgelegten Interimsanalyse lagen 414 (78,7 %) durch das IRC bestätigte PFS-Ereignisse vor, sodass eine hohe Teststärke von 90 % gewährleistet ist. Die vorliegende Datenauswertung bezieht sich auf die präspezifizierte Interimsanalyse vom 26. Mai 2015. Auf Basis dieses Datenschnitts wurden signifikante und klinisch relevante Vorteile zugunsten von Carfilzomib gezeigt und der präspezifizierte Schwellenwert für einen vorzeitigen Studienabbruch erreicht, sodass diese Analyse die finale Auswertung für PFS darstellt. Diese Datenauswertung wurde an die Zulassungsbehörde übermittelt, sodass die arzneimittelrechtliche Zulassung auf dieser Datengrundlage basiert.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden darüber hinaus ergänzend Ergebnisse zum Datenschnitt 03. März 2016 an die EMA übermittelt und in diesem Nutzendossier dargestellt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

Zum einen sind die Patientencharakteristika in ENDEAVOR mit den epidemiologischen Daten in Deutschland vergleichbar (siehe auch Modul 3.2.3) (RKI 2015). Zum anderen wurde ENDEAVOR an insgesamt 198 Studienzentren in Europa, Amerika und Asien durchgeführt. Die Studienzentren lagen vorwiegend in Europa (69,7 %), darunter zehn (5,1 %) in Deutschland. Darüber hinaus lagen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen einzelnen Bevölkerungsgruppen vor, die sich insbesondere in Bezug auf Deutschland auf die Studienergebnisse auswirken könnten.

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

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-12: 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			
ENDEAVOR	ja	nein	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ENDEAVOR ist eine multizentrische, offene und randomisierte Phase III-Studie. Die Randomisierung erfolgte mittels eines computergestützten Interactive Voice/Web Response-Systems. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den folgenden Faktoren Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein), Anzahl vorheriger Therapielinien (1, 2 oder 3), International Staging System (ISS)-Stadium (1, 2 oder 3) und Wahl der Bortezomib-Administration (i.v., s.c.). Die Studienteilnehmer und Prüfarzte waren nicht verblindet. Eine mögliche Verzerrung durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit wird in Abschnitt 4.3.1.3.1 auf Endpunktebene diskutiert, da das offene Studiendesign die verschiedenen Endpunkte unterschiedlich beeinflusst. Der Patientenfluss wurde in der Studie transparent und nachvollziehbar dargestellt. Auf Studienebene wurden keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Hinweise identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial von ENDEAVOR auf Studienebene als niedrig einzuschätzen ist.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

CR: Komplette Remission; DOR: Dauer der Remission; ORR: Gesamtansprechrates; PFS: Progressionsfreies Überleben; PN: Periphere Neuropathie; QoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; sCR: Stringente komplette Remission; VGPR: Sehr gute partielle Remission; ZbnT: Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1 Gesamtüberleben – RCT

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

Tabelle 4-14: Operationalisierung von Gesamtüberleben

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

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

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

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

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

Tabelle 4-16: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kd			Vd			Kd vs. Vd	
	N ^a	Ereignis (%)	OS (Monate, Median) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	OS (Monate, Median) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
ENDEAVOR ^c	464	75 (16,2)	n. e. [n. e.; n. e.]	465	88 (18,9)	24,3 [24,3; n. e.]	0,786 [0,575; 1,075]	0,0650
ENDEAVOR ^d	464	153 (33,0)	n. e. [n.e.; n. e.]	465	169 (36,3)	n. e. [31,0; n. e.]	0,805 [0,646; 1,003]	0,0526

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT).
b: Einseitiger p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test mit den zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein), Anzahl vorheriger Therapielinien (1, 2 oder 3), ISS-Stadium (1, 2 oder 3) und Wahl der Bortezomib-Administration (i.v., s.c.).
c: Datenschnitt: 20. November 2014
d: Datenschnitt: 03. März 2016
HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; ITT: Intention to Treat; i.v.: Intravenös; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben; s.c.: Subkutan;
Vd: Bortezomib und Dexamethason; vs.: Versus.
Quelle: Studienbericht ENDEAVOR, Tabelle 14.2.2.1 (Amgen 2015a), EPAR (CHMP 2016)

Patienten im Carfilzomib-Arm hatten im Vergleich zu Patienten im Bortezomib-Arm ein um etwa 20 % reduziertes Risiko zu versterben (Tabelle 4-16). Zum Zeitpunkt der prä-spezifizierten Interimsanalyse (20. November 2014) bei 75 Ereignissen im Kd-Arm und 88 Ereignissen im Vd-Arm betrug die Hazard Ratio 0,786 (95 %-KI: 0,575; 1,075; p=0,0650). Die mediane Nachbeobachtung lag bei 12,5 Monaten (95 %-KI: 11,9; 13,2) im Carfilzomib-Arm und bei 11,9 Monaten (95 %-KI: 11,2; 12,6) im Bortezomib-Arm.

Zum Zeitpunkt des weiteren Datenschnitts (03. März 2016) wurden diese Ergebnisse bestätigt. Auf Grundlage von 153 Ereignissen unter Carfilzomib und 169 Ereignissen unter Bortezomib zeigte sich eine Hazard Ratio von 0,805 (95 %-KI: 0,646; 1,003; $p=0,0526$) für mit Carfilzomib behandelte Patienten. Die mediane Dauer der Nachbeobachtung lag bei 27,3 Monaten (95 %-KI: 26,8; 28,1) im Kd-Arm und bei 26,2 Monaten (95 %-KI: 25,3; 26,9) im Vd-Arm.

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

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

4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben

Studie	Operationalisierung
ENDEAVOR	<p><u>Progressionsfreies Überleben</u>: Zeit in Monaten ab Randomisierung bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Definition der Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien. Für eine Krankheitsprogression muss mind. eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anstieg um ≥ 25 % gegenüber dem niedrigsten gemessenen Wert <ul style="list-style-type: none"> ○ der M-Proteinkonzentration im Serum (absoluter Anstieg $\geq 0,5$ g/dl) und/oder ○ der M-Proteinkonzentration im Urin (absoluter Anstieg ≥ 200 mg/24 h) und/oder ○ <u>nur</u> bei Patienten ohne messbares M-Protein: <ul style="list-style-type: none"> ○ des Unterschieds zwischen beteiligten und unbeteiligten FLC-Werten (absoluter Anstieg >10 mg/dl) ○ Plasmazellen im Knochenmark (absoluter Anstieg ≥ 10 %) • Entstehung neuer oder Vergrößerung bestehender Knochenläsionen oder Weichteilplasmazytome • Entwicklung einer Hyperkalzämie (korrigierter Calciumspiegel im Serum $>11,5$ mg/dl oder $2,65$ mmol/l), die ausschließlich der Störung in der Plasmazellproliferation zugeschrieben werden kann
<p>dl: Deziliter; FLC: freie Leichtketten; g: Gramm; h: Stunde; IMWG: International Myeloma Working Group; l: Liter; mind. Mindestens; mg: Milligramm; mmol: Millimol</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 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

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

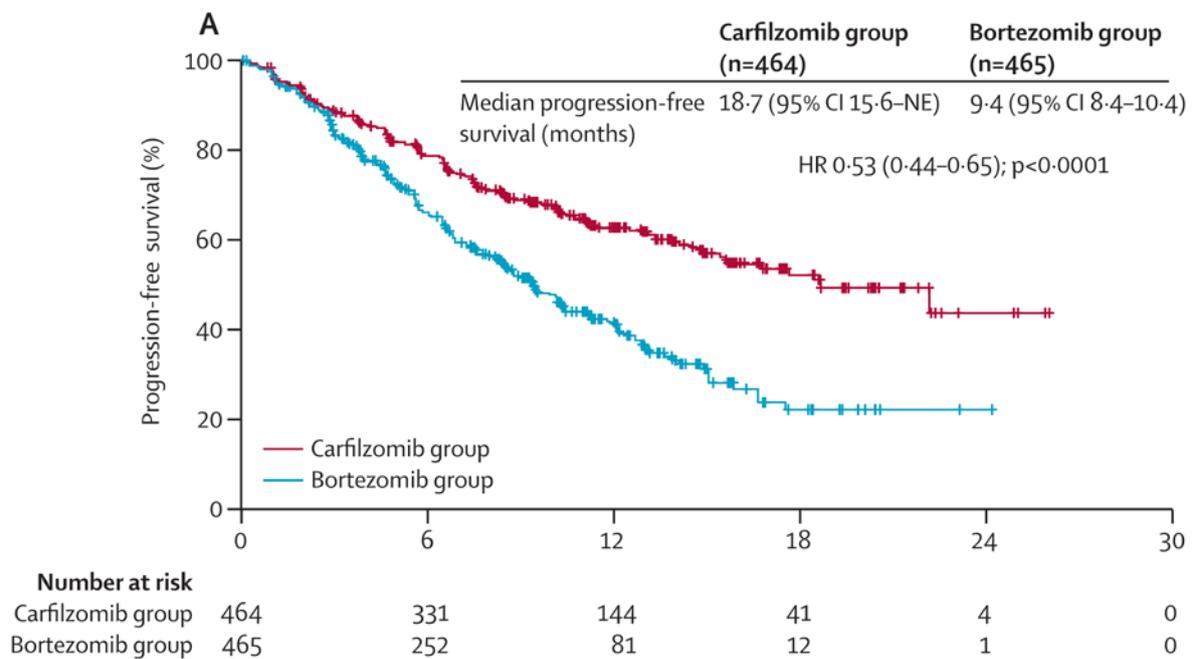
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kd			Vd			Kd vs. Vd	
	N ^a	Ereignis (%)	PFS (Monate, Median) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	PFS (Monate, Median) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
ENDEAVOR	464	171 (36,9)	18,7 [15,6; n. e.]	465	243 (52,3)	9,4 [8,4; 10,4]	0,533 [0,437; 0,651]	<0,0001

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT).
b: Einseitiger p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test mit den zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein), Anzahl vorheriger Therapielinien (1, 2 oder 3), ISS-Stadium (1, 2 oder 3) und Wahl der Bortezomib-Administration (i.v., s.c.).
HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; ITT: Intention to Treat; i.v.: Intravenös; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; n. e.: Nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben; s.c.: Subkutan; Vd: Bortezomib und Dexamethason; vs.: Versus.
Quelle: Studienbericht ENDEAVOR, Tabelle 14.2.1.2. (Amgen 2015a)

Die Analyse des progressionsfreien Überlebens zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung im Kd-Arm gegenüber dem Vd-Arm. Unter Carfilzomib wurde ein medianes progressionsfreies Überleben von 18,7 Monaten erreicht, im Vergleich zu 9,4 Monaten in der Bortezomib-Gruppe. Patienten unter Carfilzomib profitierten somit von einer Verdoppelung ihres medianen progressionsfreien Überlebens (HR [95 %-KI]: 0,533 [0,437; 0,651] (p<0,0001)) (Tabelle 4-19).



Quelle: Dimopoulos et al. 2015

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; PFS: Progressionsfreies Überleben; Vd: Bortezomib und Dexamethason.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt progressionsfreies Überleben für die Therapiekombinationen Carfilzomib mit Dexamethason und Bortezomib mit Dexamethason sind in Abbildung 4-3 dargestellt. Der Verlauf der Kurven zeigt einen früh einsetzenden und sich im Zeitverlauf verstärkenden klaren Unterschied zugunsten von Carfilzomib. Der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven ist etwa ab Monat 18 nach Randomisierung wenig aussagekräftig, da nur noch wenige Patienten unter Risiko waren.

Die Überlegenheit von Carfilzomib in Bezug auf die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens wurde durch weitere Sensitivitätsanalysen (Abschnitt 4.2.5.4.) bestätigt (Amgen 2015a).

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

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

4.3.1.3.1.3 Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie – RCT

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie

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

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Die Auswertung basierte auf dem ITT-Prinzip, welches adäquat umgesetzt wurde. Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrechen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert, sodass das

Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie als niedrig anzusehen ist.

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kd			Vd			Kd vs. Vd ^b	
	N ^a	Ereignis (%)	ZBnT (Monate, Median) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	ZBnT (Monate, Median) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
ENDEA VOR	464	105 (22,6)	n. e. [22,3; n. e.]	465	181 (38,9)	14,0 [12,3; 15,9]	0,434 [0,339; 0,555]	<0,0001

a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT).
b: Einseitiger p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test mit den zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein), Anzahl vorheriger Therapielinien (1, 2 oder 3), ISS-Stadium (1, 2 oder 3) und Wahl der Bortezomib-Administration (i.v., s.c.).
HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall;
Kd: Carfilzomib und Dexamethason; n. e.: Nicht erreicht; Vd: Bortezomib und Dexamethason; vs.: Versus;
ZBnT: Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie.
Quelle: Post-hoc-Analyse, Tabelle 1 (Amgen 2016a)

Insgesamt hatten 22,6 % der Patienten im Kd-Arm und 38,9 % der Patienten im Vd-Arm eine nachfolgende Therapie begonnen (Tabelle 4-22). Mit Carfilzomib behandelte Patienten hatten eine um 56,6 % statistisch signifikant reduzierte Wahrscheinlichkeit eine nachfolgende Therapie zu erhalten (HR [95 %-KI]: 0,434 [0,339; 0,555]; p<0,0001). Die mediane Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie wurde im Kd-Arm noch nicht erreicht und lag im Vd-Arm bei 14,0 Monaten.

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

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

4.3.1.3.1.4 Ansprechen – RCT

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Ansprechen

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

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

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

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

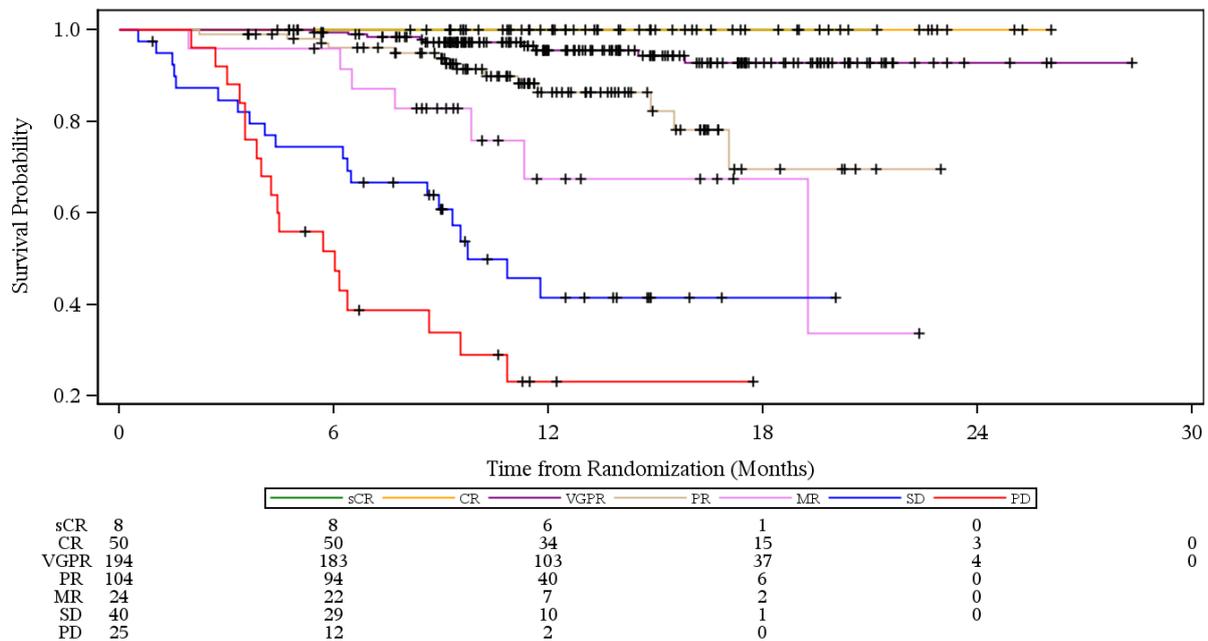
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kd		Vd		Kd vs. Vd			
	N ^a	Ereignis (%)	N ^a	Ereignis (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert ^b
ORR (sCR+CR+VGPR+PR)								
ENDEAVOR	464	357 (76,9)	465	291 (62,6)	2,032 [1,519; 2,718]	1,229 [1,129; 1,339]	0,144 [0,083; 0,204]	<0,0001
Tiefe der Remission: ≥CR (sCR+CR)								
ENDEAVOR	464	58 (12,5)	465	29 (6,2)	2,140 [1,344; 3,408]	2,006 [1,307; 3,081]	0,063 [0,023; 0,102]	0,0005

Studie	Kd		Vd		Kd vs. Vd			
	N ^a	Ereignis (%)	N ^a	Ereignis (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Tiefe der Remission: \geqVGPR (sCR+CR+VGPR)								
ENDEAVOR	464	252 (54,3)	465	133 (28,6)	3,063 [2,322; 4,040]	1,899 [1,612; 2,238]	0,257 [0,194; 0,320]	<0,0001
a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT). b: Einseitiger p-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Square-Test mit den zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein), Anzahl vorheriger Therapielinien (1, 2 oder 3), ISS-Stadium (1, 2 oder 3) und Wahl der Bortezomib-Administration (i.v., s.c.). ARR: Absolute Risikoreduktion; CR: Komplette Remission; ISS: International Staging System; ITT: Intention to Treat; i.v.: Intravenös; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrate; PR: Partielle Remission; RR: Relatives Risiko; s.c.: Subkutan; sCR: Stringente komplette Remission; Vd: Bortezomib und Dexamethason; VGPR: Sehr gute partielle Remission; vs.: Versus. Quelle: Studienbericht ENDEAVOR, Tabelle 23 (Amgen 2015a); Post-hoc-Analysen, Tabelle 1 (Amgen 2016f)								

Die Analyse des Ansprechens zeigte für die Therapiekombination aus Carfilzomib und Dexamethason eine deutliche Überlegenheit gegenüber der Behandlung mit Bortezomib und Dexamethason (Tabelle 4-25). Basierend auf den IMWG-Kriterien wurde unter Carfilzomib bei 76,9 % der Studienteilnehmer ein Ansprechen erreicht im Vergleich zu 62,6 % unter Bortezomib. Dies entsprach einer Verbesserung der Gesamtansprechrate von 14,3 Prozentpunkten durch die Therapiekombination aus Carfilzomib und Dexamethason gegenüber der Therapiekombination aus Bortezomib und Dexamethason (OR [95 %-KI]: 2,032 [1,5191; 2,718]; $p < 0,0001$). Die Analyse der Tiefe der Remission zeigte unter Carfilzomib mehr als doppelt so häufig eine komplette Remission oder stringente komplette Remission (\geq CR) (Kd: 12,5 %; Vd: 6,2 %; OR [95 %-KI]: 2,140 [1,344; 3,408]; $p = 0,0005$). Zudem wurde mindestens eine sehr gute partielle Remission (\geq VGPR) bei 54,3 % der Patienten im Kd-Arm gegenüber nur 28,6 % der Patienten im Vd-Arm erreicht (OR [95 %-KI]: 3,063 [2,322; 4,040]; $p < 0,0001$).

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



Quelle: Post-hoc-Analysen, Abb. 1 (Amgen 2016f)

Abbildung 4-4: Gesamtüberleben nach Tiefe der Remission im Kd-Arm

CR: Komplette Remission; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; MR: Minimale Remission; PD: Progressive Disease; PR: Partielle Remission; sCR: Stringente komplette Remission; SD: stabiler Erkrankungszustand; VGPR: Sehr gute partielle Remission.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Dauer der Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kd			Vd			Kd vs. Vd ^b
	N ^a	Ereignis (%)	DOR (Monate, Median) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	DOR (Monate, Median) [95 %-KI]	p-Wert ^c
ENDEA VOR	464	357 (76,9)	21,3 [21,3; n. e.]	465	291 (62,6)	10,4 [9,3; 13,8]	<0,0001

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

b: Als Effektschätzer für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen wurde ergänzend das Verhältnis der Mittelwerte der DOR berechnet (Methodik siehe (Ellis et al. 2008)): Verhältnis der Mittelwerte der DOR [95 %-KI]: 2,353 [1,776; 3,117], p<0,0001.

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

DOR: Dauer der Remission; ITT: Intention to Treat; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; Vd: Bortezomib und Dexamethason; vs.: Versus.

Quelle: Studienbericht ENDEAVOR, Tabelle 14.2.3.1 (Amgen 2015a); Post-hoc-Analysen, Tabellen 2 und 3 (Amgen 2016f)

Die Dauer der Remission, gemessen als Zeit von Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, ist in Tabelle 4-26 dargestellt. Die Studienteilnehmer wiesen eine mediane Remissionsdauer von 21,3 Monaten unter Carfilzomib gegenüber nur 10,4 Monaten unter Bortezomib auf. Die höhere Ansprechrates unter Carfilzomib ging somit mit einer doppelt so langen Remissionsdauer einher ($p < 0,0001$).

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

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

4.3.1.3.1.5 Periphere Neuropathie – RCT

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von periphere Neuropathie

Studie	Operationalisierung
ENDEAVOR	<p><u>Periphere Neuropathie^a</u>: Ereignisse von Studienbeginn bis 30 Tage nach letzter Studienmedikation bzw. Beginn einer nächsten Therapie. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der Safety-Population (Randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Studienmedikation erhielten).</p> <p>Festlegung der peripheren Neuropathien mittels neurologischer, ärztlicher Untersuchung (Vibrationsmessung mit einer 128-Hz-Stimmgabel, Sensibilitätsprüfung, Prüfung des Achillessehnenreflexes, Beurteilung der Muskelkraft und Bestimmung des Schweregrads der Neuropathie).</p>
<p>a: SMQN: Standardized MedDRA Query (Narrow scope), CTC-Grad ≥ 2 und ≥ 3. bzw.: Beziehungsweise; CTC: Common Terminology Criteria; FACT/GOG-NTx: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity; Hz: Hertz; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE: National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>	

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für periphere Neuropathien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Periphere Neuropathien wurden gemäß MedDRA Version 15.1 kodiert und der Schweregrad wurde entsprechend der NCI-CTCAE-Kriterien Version 4.03 bestimmt. Die Auswertung basierte auf dem as treated-Prinzip, d. h. die Patienten wurden gemäß der tatsächlich erhaltenen Prüfmedikation ausgewertet. Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Diagnostik der peripheren Neuropathien erfolgte durch den behandelnden Arzt anhand einer standardisierten neurologischen Untersuchung, womit eine objektive klinische Einschätzung sichergestellt war. Somit ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt periphere Neuropathien als niedrig einzuschätzen.

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für periphere Neuropathien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kd		Vd		Kd vs. Vd			
	N ^a	Ereignis (%)	N ^a	Ereignis (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Periphere Neuropathie mit CTC-Grad ≥2								
ENDEAVOR	463	28 (6,0)	456	146 (32,0)	0,137 [0,089; 0,210]	0,189 [0,129; 0,277]	-0,260 [-0,310; -0,210]	<0,0001

Studie	Kd		Vd		Kd vs. Vd			
	N ^a	Ereignis (%)	N ^a	Ereignis (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Periphere Neuropathie mit CTC-Grad ≥ 3								
ENDEAVOR	463	10 (2,2)	456	37 (8,1)	0,250 [0,123; 0,509]	0,266 [0,134; 0,529]	-0,060 [-0,090; -0,029]	<0,0001
a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (Safety-Population). b: Einseitiger p-Wert basierend auf dem unbedingten Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Square-Test ARR: Absolute Risikoreduktion; CTC: Common Terminology Criteria; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; Vd: Bortezomib und Dexamethason; vs.: Versus. Quelle: Studienbericht ENDEAVOR, Tabellen 14.3.2.3.1 (Amgen 2015a); Post-hoc-Analysen, Tabelle 1 (Amgen 2016e)								

Die Analyse der peripheren Neuropathien mit CTC-Grad ≥ 2 zeigte eine statistisch signifikante Überlegenheit von Carfilzomib (OR [95 %-KI]: 0,137 [0,089; 0,210]; $p < 0,0001$). Periphere Neuropathien mit CTC-Grad ≥ 2 traten unter Bortezomib im Vergleich zu Carfilzomib mehr als fünfmal häufiger auf (Kd: 6,0 %; Vd: 32,0 %). Schwergradige Neuropathien mit CTC-Grad ≥ 3 traten unter Bortezomib etwa viermal häufiger im Vergleich zu Carfilzomib auf (Kd: 2,2 %; Vd: 8,1 %; OR [95 %-KI]: 0,250 [0,123; 0,509]; $p < 0,0001$). Insgesamt brachen 7,5 % der Patienten im Vd-Arm ihre Therapie aufgrund einer peripheren Neuropathie ab, hingegen nur 0,2 % der Patienten unter Carfilzomib (Amgen 2015a). 84,6 % der Patienten im Vd-Arm erhielten Bortezomib subkutan. Auch im Vergleich zur subkutanen Bortezomibgabe, die bezüglich neurologischer Toxizitäten als besser verträglich gilt, entwickelten sich unter Carfilzomib signifikant weniger periphere Neuropathien mit CTC-Grad ≥ 2 (Kd: 6,5 %; Vd: 33,9 %; OR [95 %-KI]: 0,135 [0,084; 0,218]; $p < 0,0001$) (Amgen 2015a).

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

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

4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
ENDEAVOR	<p><u>EORTC QLQ-C30</u>: Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität bei Krebserkrankungen. Im vorliegenden Dossier werden die a priori festgelegten Skalen „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“, „physische Funktion“, „Rollenfunktion“, „Fatigue“, „Übelkeit/Erbrechen“ und „Schmerz“ dargestellt.</p> <p><u>EORTC QLQ-MY20</u>: Fragebogen zur Erhebung der erkrankungsspezifischen Lebensqualität beim multiplen Myelom. Im vorliegenden Dossier werden die a priori festgelegten Skalen „Krankheitssymptome“ und „Nebenwirkungen der Behandlung“ dargestellt.</p> <p>Es wurden folgende Auswertungsmethoden gewählt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppenunterschiede (Likelihood-Based-Mixed-Model für wiederholte Messungen (MMRM)): Fehlende Werte wurden unter der Annahme Missing at Random imputiert. Berechnung der Gruppenunterschiede als mittlere Differenz zwischen den Behandlungsgruppen zu Studienbeginn, Woche 12, 24, 36, 48, 60 und 72. • Responderanalysen: Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“. Erhoben zur Woche 12, 24, 36, 48, 60 und 72 im Vergleich zu Studienbeginn. • Responderanalysen: Zeit in Monaten bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn.
ENDEAVOR	<p><u>FACT/GOG-Ntx Skala „Neurotoxizität“</u>: Fragebogen zur Erhebung der Schwere und Auswirkung von Neurotoxizitäten bei der Behandlung von Krebserkrankungen.</p> <p>Es wurden folgende Auswertungsmethoden gewählt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppenunterschiede (MMRM): Fehlende Werte wurden unter der Annahme Missing at Random imputiert. Berechnung der Gruppenunterschiede als mittlere Differenz zwischen den Behandlungsgruppen zu Studienbeginn, Woche 12, 24, 36, 48, 60 und 72.
<p>EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; FACT/GOG-NTx: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity; MMRM: Likelihood-Based-Mixed-Model für wiederholte Messungen.</p>	

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden unverblindet mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC MY30 und FACT/GOG-Ntx erhoben. Die Auswertung basierte auf dem ITT-Prinzip, welches adäquat umgesetzt wurde. Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund der Kenntnis der Studienteilnehmer und Prüfärzte über die Gruppenzugehörigkeit kann eine Verzerrung der Ereignisse, die auf Patientenberichten basieren, nicht ausgeschlossen werden, weshalb das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität als hoch einzuschätzen ist.

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

Tabelle 4-32: Rücklaufquoten bei der Lebensqualitätserhebung

Studie	Zeitpunkt	Kd		Vd	
		Patienten unter Studienmedikation (n) ^a	Rücklaufquote ^b (%)	Patienten unter Studienmedikation (n) ^a	Rücklaufquote ^b (%)
EORTC QLQ-C30, QLQ-MY20, FACT/GOG-Ntx Skala „Neurotoxizität“					
ENDEAVOR	Studienbeginn	464	407 (87,7)	465	392 (84,3)
	Woche 12	408	383 (93,9)	388	336 (86,6)
	Woche 24	343	298 (86,9)	254	222 (87,4)
	Woche 36	258	235 (91,1)	162	142 (87,7) ^c
	Woche 48	159	137 (86,2)	80	73 (91,3)

Studie	Zeitpunkt	Kd		Vd	
		Patienten unter Studienmedikation (n) ^a	Rücklaufquote ^b (%)	Patienten unter Studienmedikation (n) ^a	Rücklaufquote ^b (%)
	Woche 60	82	73 (89,0)	37	28 (75,7)
	Woche 72	44	41 (93,2)	12	11 (91,7)

a: Randomisierte Studienteilnehmer, die zu dem Zeitpunkt am Leben waren und die Therapie fortführten.
b: Die angegebenen Rücklaufquoten beziehen sich auf das Ausfüllen des jeweiligen Fragebogens.
c: Die Rücklaufquote für den QLQ-MY20 und die FACT/GOG-Ntx Skala „Neurotoxizität“ betrug im VD-Arm 141 (87,0)

EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire;
FACT/GOG-NTx: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity;
Kd: Carfilzomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib und Dexamethason.

Quelle: Statistischer Analyseplan „PRO Statistical Analysis Report“ Tabellen 01.01, 01.03 und 01.04 (Amgen 2014)

Die Rücklaufquoten der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und der FACT/GOG-Ntx Skala „Neurotoxizität“ sind in Tabelle 4-32 dargestellt. Unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung, sind die Rücklaufquoten zwischen 75 und 91 % als sehr hoch anzusehen.

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (Gruppenunterschiede) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zeitpunkt	Kd		Vd		Kd vs. Vd
		Anzahl analysierter Studienteilnehmer ^a	KQ-Schätzer ^b	Anzahl analysierter Studienteilnehmer ^a	KQ-Schätzer ^b	Mittlere Differenz zwischen den Behandlungsgruppen [95 %-KI]; p-Wert ^{b,c}
„Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ (QLQ-C30)						
ENDEA VOR	Studienbeginn	407	61,55	392	63,71	-2,16 [-5,15; 0,82]; 0,1552
	Woche 12	383	61,27	336	57,79	3,48 [1,93; 5,02]; <0,0001
	Woche 24	298	60,70	222	56,76	3,95 [2,21; 5,68]; <0,0001
	Woche 36	235	60,14	142	55,72	4,42 [2,17; 6,67]; 0,0001
	Woche 48	137	59,58	73	54,69	4,89 [1,97; 7,82]; 0,0011

Studie	Zeitpunkt	Kd		Vd		Kd vs. Vd
		Anzahl analysierter Studienteilnehmer ^a	KQ-Schätzer ^b	Anzahl analysierter Studienteilnehmer ^a	KQ-Schätzer ^b	Mittlere Differenz zwischen den Behandlungsgruppen [95 %-KI]; p-Wert ^{b,c}
	Woche 60	73	59,01	28	53,65	5,36 [1,69; 9,04]; 0,0044
	Woche 72	41	58,45	11	52,62	5,84 [1,38; 10,30]; 0,0105
	Insgesamt	p-Wert für den Gesamteffekt (einseitig): <0,0001				
„Physische Funktion“ (QLQ-C30)						
ENDEA VOR	Studienbeginn	407	73,76	392	74,03	-0,27 [-3,33; 2,79]; 0,8618
	Woche 12	383	73,11	336	71,69	1,42 [-0,02; 2,87] 0,0538
	Woche 24	298	72,67	222	70,07	2,60 [0,84; 4,35] 0,0038
	Woche 36	235	72,22	142	68,45	3,77 [1,44; 6,10]; 0,0016
	Woche 48	137	71,77	73	66,83	4,94 [1,92; 7,96] 0,0014
	Woche 60	73	71,33	28	65,21	6,12 [2,35; 9,88]; 0,0015
	Woche 72	41	70,88	11	63,59	7,29 [2,76; 11,82]; 0,0017
	Insgesamt	p-Wert für den Gesamteffekt (einseitig): 0,2953				
„Rollenfunktion“ (QLQ-C30)						
ENDEA VOR	Studienbeginn	407	73,67	392	73,55	0,11 [-3,85; 4,08]; 0,9548
	Woche 12	383	70,80	336	69,11	1,68 [-0,36; 3,73]; 0,1064
	Woche 24	298	70,20	222	67,95	2,25 [0,01; 4,49]; 0,0491
	Woche 36	235	69,60	142	66,78	2,82 [-0,01; 5,64]; 0,0509
	Woche 48	137	68,99	73	65,61	3,38 [-0,24; 7,00]; 0,0669
	Woche 60	73	68,39	28	64,45	3,95 [-0,56; 8,46]; 0,0858
	Woche 72	41	67,79	11	63,28	4,51 [-0,93; 9,96]; 0,1040
	Insgesamt	p-Wert für den Gesamteffekt (einseitig): <0,0001				

Studie	Zeitpunkt	Kd		Vd		Kd vs. Vd
		Anzahl analysierter Studienteilnehmer ^a	KQ-Schätzer ^b	Anzahl analysierter Studienteilnehmer ^a	KQ-Schätzer ^b	Mittlere Differenz zwischen den Behandlungsgruppen [95 %-KI]; p-Wert ^{b,c}
„Fatigue“ (QLQ-C30)						
ENDEA VOR	Studienbeginn	407	33,63	392	34,52	-0,89 [-4,17; 2,39]; 0,5944
	Woche 12	383	37,74	336	39,64	-1,90 [-3,69; -0,11]; 0,0379
	Woche 24	298	38,33	222	40,09	-1,76 [-3,73; 0,21]; 0,0798
	Woche 36	235	38,91	142	40,54	-1,63 [-4,08; 0,83]; 0,1941
	Woche 48	137	39,49	73	40,98	-1,49 [-4,60; 1,62]; 0,3466
	Woche 60	73	40,08	28	41,43	-1,35 [-5,19; 2,49]; 0,4888
	Woche 72	41	40,66	11	41,88	-1,22 [-5,83; 3,40]; 0,6045
	Insgesamt	p-Wert für den Gesamteffekt (einseitig): <0,0001				
„Übelkeit/Erbrechen“ (QLQ-C30)						
ENDEA VOR	Studienbeginn	407	4,87	392	5,23	-0,36 [-2,03; 1,31]; 0,6752
	Woche 12	383	3,82	336	4,50	-0,68 [-1,51; 0,15]; 0,1080
	Woche 24	298	3,86	222	4,40	-0,54 [-1,38; 0,30]; 0,2073
	Woche 36	235	3,89	142	4,29	-0,40 [-1,42; 0,62]; 0,4417
	Woche 48	137	3,93	73	4,19	-0,26 [-1,56; 1,04]; 0,6957
	Woche 60	73	3,96	28	4,08	-0,12 [-1,75; 1,51]; 0,8867
	Woche 72	41	4,00	11	3,98	0,02 [-1,97; 2,01]; 0,9823
	Insgesamt	p-Wert für den Gesamteffekt (einseitig): 0,0560				
„Schmerz“ (QLQ-C30)						
ENDEA VOR	Studienbeginn	407	33,09	392	31,16	1,92 [-1,96; 5,80]; 0,331
	Woche 12	383	25,74	336	28,00	-2,26 [-4,22; -0,30]; 0,0238

Studie	Zeitpunkt	Kd		Vd		Kd vs. Vd
		Anzahl analysierter Studienteilnehmer ^a	KQ-Schätzer ^b	Anzahl analysierter Studienteilnehmer ^a	KQ-Schätzer ^b	Mittlere Differenz zwischen den Behandlungsgruppen [95 %-KI]; p-Wert ^{b,c}
	Woche 24	298	25,94	222	28,75	-2,81 [-4,91; -0,72]; 0,0086
	Woche 36	235	26,14	142	29,51	-3,37 [-5,94; -0,80]; 0,0103
	Woche 48	137	26,34	73	30,27	-3,92 [-7,16; -0,69]; 0,0176
	Woche 60	73	26,54	28	31,02	-4,48 [-8,47; -0,48]; 0,0281
	Woche 72	41	26,75	11	31,78	-5,03 [-9,84; -0,23]; 0,0402
	Insgesamt	p-Wert für den Gesamteffekt (einseitig): <0,0001				
„Krankheitssymptome“ (QLQ-MY20)						
ENDEA VOR	Studienbeginn	407	27,76	392	25,13	2,64 [-0,22; 5,49]; 0,0703
	Woche 12	383	19,51	336	19,68	-0,17 [-1,44; 1,10]; 0,7884
	Woche 24	298	19,47	222	19,80	-0,34 [-1,76; 1,08]; 0,6420
	Woche 36	235	19,43	142	19,92	-0,50 [-2,31; 1,31]; 0,5873
	Woche 48	137	19,38	73	20,05	-0,66 [-2,98; 1,65]; 0,5739
	Woche 60	73	19,34	28	20,17	-0,83 [-3,70; 2,05]; 0,5732
	Woche 72	41	19,30	11	20,29	-0,99 [-4,46; 2,48]; 0,5760
	Insgesamt	p-Wert für den Gesamteffekt (einseitig): <0,0001				
„Nebenwirkungen der Behandlung“ (QLQ-MY20)						
ENDEA VOR	Studienbeginn	407	16,82	392	16,83	-0,01 [-1,88; 1,86]; 0,9918
	Woche 12	383	18,28	336	20,65	-2,37 [-3,37; -1,37]; <0,0001
	Woche 24	298	18,98	222	21,65	-2,67 [-3,82; -1,52]; <0,0001
	Woche 36	235	19,68	142	22,64	-2,96 [-4,43; -1,50]; <0,0001
	Woche 48	137	20,37	73	23,63	-3,26 [-5,12; -1,40]; 0,0006

Studie	Zeitpunkt	Kd		Vd		Kd vs. Vd
		Anzahl analysierter Studienteilnehmer ^a	KQ-Schätzer ^b	Anzahl analysierter Studienteilnehmer ^a	KQ-Schätzer ^b	Mittlere Differenz zwischen den Behandlungsgruppen [95 %-KI]; p-Wert ^{b,c}
	Woche 60	73	21,07	28	24,63	-3,56 [-5,85; -1,26]; 0,0025
	Woche 72	41	21,77	11	25,62	-3,85 [-6,60; -1,10]; 0,0062
	Insgesamt	p-Wert für den Gesamteffekt (einseitig): <0,0001				
„Neurotoxizität“ (FACT/GOG-Ntx)						
ENDEA VOR	Studienbeginn	407	37,02	392	36,97	0,06 [-0,80; 0,91]; 0,8944
	Woche 12	383	36,70	336	35,65	1,05 [0,60; 1,50]; <0,0001
	Woche 24	298	36,25	222	34,62	1,63 [1,07; 2,19]; <0,0001
	Woche 36	235	35,81	142	33,60	2,21 [1,48; 2,95]; <0,0001
	Woche 48	137	35,37	73	32,57	2,80 [1,85; 3,75]; <0,0001
	Woche 60	73	34,93	28	31,55	3,38 [2,21; 4,56]; <0,0001
	Woche 72	41	34,49	11	30,52	3,96 [2,56; 5,37]; <0,0001
	Insgesamt	p-Wert für den Gesamteffekt (einseitig): 0,0868				
<p>a: Anzahl der Patienten eingeschlossen in der Analyse b: MMRM unter der Missing at Random-Annahme c: Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem MMRM mit den festen kategorialen Einflussfaktoren Behandlungsgruppe, den zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein), Anzahl vorheriger Therapielinien (1, 2 oder 3), ISS-Stadium (1, 2 oder 3) und Wahl der Bortezomib-Administration (i.v., s.c.), random effects of subject intercept und Koeffizient Zeit und Treatment-to-Time-Interaktion.</p> <p>FACT/GOG-NTx: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity; ISS: International Staging System; i.v.: Intravenös; Kd: Carfilzomib und Dexamethason KI: Konfidenzintervall; KQ: Least Squares Mean Estimates; MMRM: Likelihood-Based-Mixed-Model für wiederholte Messungen; QLQ: Quality of Life Questionnaire; s.c.: Subkutan; Vd: Bortezomib und Dexamethason; vs.: Versus.</p> <p>Quelle: Post-hoc-Analysen, Tabelle 03.01-03.09 (Amgen 2016d)</p>						

Die KQ-Schätzer der Lebensqualität zu Studienbeginn, Woche 12, 24, 36, 48, 60 und 72 sowie die mittleren Differenzen zwischen den Behandlungsarmen sind in Tabelle 4-33 dargestellt. Bei Betrachtung der Gruppenunterschiede der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ wiesen Kd-Patienten im Vergleich zu Vd-Patienten zu allen Messzeitpunkten eine statistisch signifikant bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität auf ($p < 0,0001$). Der a priori definierte klinisch relevante Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (5 Punkte) wurden in Woche 36 und Woche 48 näherungsweise erreicht und ab Woche 60 übertroffen (Differenz: 5,36 bis 5,84 Punkte). Diese unter Carfilzomib erreichte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde durch die Ergebnisse der weiteren Symptom- und Funktionsskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20 untermauert. Insbesondere in den QLQ-C30-Skalen „Physische Funktion“ und „Schmerz“ sowie die QLQ-MY20-Skala „Nebenwirkungen der Behandlung“ wiesen Patienten im Kd-Arm eine signifikant bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität auf ($p < 0,0001$).

Die Ergebnisse der Skala „Neurotoxizität“ des FACT/GOG-Ntx unterstreichen den in Abschnitt 4.3.1.3.1.5 gezeigten signifikante Vorteil bezüglich des Auftretens peripherer Neuropathien. Zu allen Messzeitpunkten wurde unter Carfilzomib eine bessere neurotoxizitätsspezifische Lebensqualität erreicht und der klinisch relevante Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen von 3,3 Punkten wurde ab Woche 60 übertroffen (Differenz: 3,38 bis 3,96 Punkte).

Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Responderanalyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zeitpunkt	Kd		Vd		Kd vs. Vd			
		N ^a	n (%)	N ^a	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert ^b
„Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ (QLQ-C30)^c									
ENDEA VOR	Woche 12	464	233 (50,2)	465	291 (62,6)	0,60 [0,46; 0,78]	0,80 [0,72; 0,90]	-0,12 [-0,19; -0,06]	0,0001
	Woche 24	464	274 (59,1)	465	341 (73,3)	0,53 [0,40; 0,70]	0,81 [0,73; 0,88]	-0,14 [-0,20; -0,08]	<0,0001
	Woche 36	464	311 (67,0)	465	381 (81,9)	0,45 [0,33; 0,61]	0,82 [0,76; 0,88]	-0,15 [-0,20; -0,09]	<0,0001
	Woche 48	464	371 (80,0)	465	423 (91,0)	0,40 [0,27; 0,58]	0,88 [0,83; 0,93]	-0,11 [-0,15; -0,07]	<0,0001
	Woche 60	464	411 (88,6)	465	448 (96,3)	0,30 [0,17; 0,52]	0,92 [0,89; 0,95]	-0,08 [-0,11; -0,04]	<0,0001
	Woche 72	464	430 (92,7)	465	458 (98,5)	0,19 [0,08; 0,44]	0,94 [0,91; 0,97]	-0,06 [-0,08; -0,03]	<0,0001

Studie	Zeitpunkt	Kd		Vd		Kd vs. Vd			
		N ^a	n (%)	N ^a	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert ^b
„Physische Funktion“ (QLQ-C30)^c									
ENDEA VOR	Woche 12	464	215 (46,3)	465	253 (54,4)	0,72 [0,56; 0,94]	0,85 [0,75; 0,97]	-0,08 [-0,14; -0,02]	0,0134
	Woche 24	464	266 (57,3)	465	327 (70,3)	0,57 [0,44; 0,75]	0,82 [0,74; 0,90]	-0,13 [-0,19; -0,07]	<0,0001
	Woche 36	464	311 (67,0)	465	372 (80,0)	0,51 [0,38; 0,69]	0,84 [0,77; 0,91]	-0,13 [-0,19; -0,07]	<0,0001
	Woche 48	464	369 (79,5)	465	413 (88,8)	0,50 [0,34; 0,71]	0,90 [0,85; 0,95]	-0,09 [-0,14; -0,05]	0,0001
	Woche 60	464	411 (88,6)	465	447 (96,1)	0,31 [0,18; 0,54]	0,92 [0,89; 0,96]	-0,08 [-0,11; -0,04]	<0,0001
	Woche 72	464	433 (93,3)	465	456 (98,1)	0,27 [0,13; 0,58]	0,95 [0,93; 0,98]	-0,05 [-0,07; -0,02]	0,0004
„Rollenfunktion“ (QLQ-C30)^c									
ENDEA VOR	Woche 12	464	254 (54,7)	465	291 (62,6)	0,72 [0,55; 0,94]	0,87 [0,78; 0,98]	-0,08 [-0,14; -0,02]	0,0146
	Woche 24	464	303 (65,3)	465	346 (74,4)	0,65 [0,49; 0,86]	0,88 [0,81; 0,96]	-0,09 [-0,15; -0,03]	0,0026
	Woche 36	464	329 (70,9)	465	385 (82,8)	0,51 [0,37; 0,69]	0,86 [0,80; 0,92]	-0,12 [-0,17; -0,07]	<0,0001
	Woche 48	464	379 (81,7)	465	420 (90,3)	0,48 [0,33; 0,71]	0,90 [0,86; 0,95]	-0,09 [-0,13; -0,04]	0,0001
	Woche 60	464	414 (89,2)	465	447 (96,1)	0,33 [0,19; 0,58]	0,93 [0,89; 0,96]	-0,07 [-0,10; -0,04]	<0,0001
	Woche 72	464	435 (93,8)	465	456 (98,1)	0,30 [0,14; 0,63]	0,96 [0,93; 0,98]	-0,04 [-0,07; -0,02]	0,0010
„Fatigue“ (QLQ-C30)^c									
ENDEA VOR	Woche 12	464	274 (59,1)	465	313 (67,3)	0,70 [0,53; 0,91]	0,88 [0,79; 0,97]	-0,08 [-0,14; -0,02]	0,0081
	Woche 24	464	326 (70,3)	465	360 (77,4)	0,70 [0,52; 0,93]	0,91 [0,84; 0,98]	-0,07 [-0,13; -0,02]	0,0140
	Woche 36	464	357 (76,9)	465	389 (83,7)	0,66 [0,48; 0,91]	0,92 [0,86; 0,98]	-0,07 [-0,12; -0,02]	0,0112
	Woche 48	464	397 (85,6)	465	422 (90,8)	0,61 [0,41; 0,91]	0,94 [0,90; 0,99]	-0,05 [-0,09; -0,01]	0,0134
	Woche 60	464	422 (90,9)	465	447 (96,1)	0,41 [0,24; 0,72]	0,95 [0,91; 0,98]	-0,05 [-0,08; -0,02]	0,0014

Studie	Zeitpunkt	Kd		Vd		Kd vs. Vd			
		N ^a	n (%)	N ^a	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert ^b
	Woche 72	464	436 (94,0)	465	458 (98,5)	0,24 [0,10; 0,55]	0,95 [0,93; 0,98]	-0,05 [-0,07; -0,02]	0,0003
„Übelkeit und Erbrechen“ (QLQ-C30)^c									
ENDEA VOR	Woche 12	464	175 (37,7)	465	203 (43,7)	0,78 [0,60; 1,02]	0,86 [0,74; 1,01]	-0,06 [-0,12; 0,00]	0,0641
	Woche 24	464	216 (46,6)	465	306 (65,8)	0,46 [0,35; 0,59]	0,71 [0,63; 0,80]	-0,19 [-0,26; -0,13]	<0,0001
	Woche 36	464	273 (58,8)	465	361 (77,6)	0,41 [0,31; 0,55]	0,76 [0,69; 0,83]	-0,19 [-0,25; -0,13]	<0,0001
	Woche 48	464	346 (74,6)	465	408 (87,7)	0,41 [0,29; 0,58]	0,85 [0,80; 0,91]	-0,13 [-0,18; -0,08]	<0,0001
	Woche 60	464	401 (86,4)	465	441 (94,8)	0,35 [0,22; 0,57]	0,91 [0,87; 0,95]	-0,08 [-0,12; -0,05]	<0,0001
	Woche 72	464	428 (92,2)	465	455 (97,8)	0,26 [0,13; 0,53]	0,94 [0,92; 0,97]	-0,06 [-0,08; -0,03]	<0,0001
„Schmerz“ (QLQ-C30)^c									
ENDEA VOR	Woche 12	464	202 (43,5)	465	263 (56,6)	0,59 [0,46; 0,77]	0,77 [0,68; 0,88]	-0,13 [-0,19; -0,07]	<0,0001
	Woche 24	464	239 (51,5)	465	316 (68,0)	0,51 [0,39; 0,66]	0,76 [0,68; 0,84]	-0,16 [-0,23; -0,10]	<0,0001
	Woche 36	464	294 (63,4)	465	369 (79,4)	0,45 [0,34; 0,60]	0,80 [0,73; 0,87]	-0,16 [-0,22; -0,10]	<0,0001
	Woche 48	464	362 (78,0)	465	413 (88,8)	0,45 [0,31; 0,65]	0,88 [0,83; 0,93]	-0,11 [-0,16; -0,06]	<0,0001
	Woche 60	464	410 (88,4)	465	444 (95,5)	0,36 [0,21; 0,60]	0,93 [0,89; 0,96]	-0,07 [-0,11; -0,04]	<0,0001
	Woche 72	464	433 (93,3)	465	454 (97,6)	0,34 [0,17; 0,69]	0,96 [0,93; 0,98]	-0,04 [-0,07; -0,02]	0,0017
„Krankheitssymptome“ (QLQ-MY20)^c									
ENDEA VOR	Woche 12	464	180 (38,8)	465	216 (46,5)	0,72 [0,56; 0,94]	0,84 [0,72; 0,97]	-0,08 [-0,14; -0,01]	0,0155
	Woche 24	464	228 (49,1)	465	298 (64,1)	0,55 [0,42; 0,71]	0,77 [0,68; 0,86]	-0,15 [-0,21; -0,09]	<0,0001
	Woche 36	464	281 (60,6)	465	351 (75,5)	0,50 [0,37; 0,66]	0,80 [0,73; 0,88]	-0,15 [-0,21; -0,09]	<0,0001
	Woche 48	464	357 (76,9)	465	411 (88,4)	0,44 [0,31; 0,63]	0,87 [0,82; 0,92]	-0,11 [-0,16; -0,07]	<0,0001

Studie	Zeitpunkt	Kd		Vd		Kd vs. Vd			
		N ^a	n (%)	N ^a	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert ^b
	Woche 60	464	407 (87,7)	465	443 (95,3)	0,35 [0,21; 0,59]	0,92 [0,88; 0,96]	-0,08 [-0,11; -0,04]	<0,0001
	Woche 72	464	430 (92,7)	465	455 (97,8)	0,27 [0,13; 0,57]	0,95 [0,92; 0,97]	-0,05 [-0,08; -0,02]	0,0002
„Nebenwirkungen der Behandlung“ (QLQ-MY20)^c									
ENDEA VOR	Woche 12	464	207 (44,6)	465	261 (56,1)	0,63 [0,49; 0,82]	0,79 [0,70; 0,90]	-0,12 [-0,18; -0,05]	0,0004
	Woche 24	464	258 (55,6)	465	341 (73,3)	0,46 [0,35; 0,61]	0,76 [0,69; 0,84]	-0,18 [-0,24; -0,12]	<0,0001
	Woche 36	464	303 (65,3)	465	377 (81,1)	0,44 [0,32; 0,59]	0,81 [0,74; 0,87]	-0,16 [-0,21; -0,10]	<0,0001
	Woche 48	464	364 (78,4)	465	417 (89,7)	0,42 [0,29; 0,61]	0,87 [0,83; 0,93]	-0,11 [-0,16; -0,07]	<0,0001
	Woche 60	464	405 (87,3)	465	443 (95,3)	0,34 [0,21; 0,57]	0,92 [0,88; 0,95]	-0,08 [-0,12; -0,04]	<0,0001
	Woche 72	464	432 (93,1)	465	457 (98,3)	0,23 [0,10; 0,51]	0,95 [0,92; 0,97]	-0,05 [-0,08; -0,03]	0,0001
„Neurotoxizität“ (FACT/GOG-Ntx)^d									
ENDEA VOR	Woche 12	464	184 (39,7)	465	239 (51,4)	0,62 [0,48; 0,81]	0,77 [0,67; 0,89]	-0,12 [-0,18; -0,05]	0,0003
	Woche 24	464	241 (51,9)	465	324 (69,7)	0,48 [0,36; 0,62]	0,75 [0,67; 0,83]	-0,18 [-0,24; -0,12]	<0,0001
	Woche 36	464	284 (61,2)	465	370 (79,6)	0,41 [0,30; 0,54]	0,77 [0,71; 0,84]	-0,18 [-0,24; -0,13]	<0,0001
	Woche 48	464	364 (78,4)	465	412 (88,6)	0,47 [0,33; 0,68]	0,89 [0,84; 0,94]	-0,10 [-0,15; -0,05]	<0,0001
	Woche 60	464	407 (87,7)	465	443 (95,3)	0,36 [0,22; 0,59]	0,92 [0,88; 0,96]	-0,08 [-0,11; -0,04]	<0,0001
	Woche 72	464	432 (93,1)	465	456 (98,1)	0,26 [0,12; 0,56]	0,95 [0,92; 0,98]	-0,05 [-0,08; -0,02]	0,0002

Studie	Zeitpunkt	Kd		Vd		Kd vs. Vd			
		N ^a	n (%)	N ^a	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert ^b
<p>a: Anzahl der Patienten eingeschlossen in der Analyse (ITT). b: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Square-Test mit den zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein), Anzahl vorheriger Therapielinien (1, 2 oder 3), ISS-Stadium (1, 2 oder 3) und Wahl der Bortezomib-Administration (i.v., s.c.). c: Verschlechterung um ≥ 10 Punkte d: Verschlechterung um ≥ 5 Punkte ARR: Absolute Risikoreduktion; FACT/GOG-NTx: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity; ISS: International Staging System; ITT: Intention to Treat; i.v.: Intravenös; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; QLQ: Quality of Life Questionnaire; RR: Relatives Risiko; s.c.: Subkutan; Vd: Bortezomib und Dexamethason; vs.: Versus. Quelle: Post-hoc-Analysen Tabelle 04.01-04.09.01 (Amgen 2016d)</p>									

Die Responderanalysen zur Bestimmung der Patientenanteile mit einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität um mindestens 10 Punkte (QLQ-C30 und QLQ-MY20) bzw. um mindestens 5 Punkte (FACT/GOG-Ntx) gegenüber Studienbeginn sind in Tabelle 4-34 dargestellt. Die Anzahl Studienteilnehmer, die in der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte hatten, nahm über die Zeit in beiden Armen zu. Patienten im Vd-Arm erfuhren im Vergleich zu Patienten im Kd-Arm zu allen Zeitpunkten häufiger eine klinisch relevante Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In Woche 36 erreichten beispielsweise mit 67,0 % signifikant weniger Patienten im Kd-Arm im Vergleich zu 81,9 % der Patienten im Vd-Arm eine klinisch relevante Verschlechterung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität (OR [95 %-KI]: 0,45 [0,33; 0,61]; $p < 0,0001$). Diese Ergebnisse der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 Fragebogens zugunsten von Carfilzomib wurden in allen weiteren Symptom- und Funktionskalen des QLQ-C30 und QLQ-MY20 signifikant bestätigt.

Auch im FACT/GOG-Ntx Fragebogen zur „Neurotoxizität“ (Verschlechterung um 5 Punkte) zeigte Carfilzomib ebenfalls eine klare und signifikante Überlegenheit gegenüber Bortezomib und unterstreicht den bereits dargestellten Vorteil von Carfilzomib bezüglich des Auftretens peripherer Neuropathien (Woche 36: OR [95 %-KI]: 0,41 [0,30; 0,54]; $p < 0,0001$).

Tabelle 4-35: Ergebnisse für die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kd			Vd			Kd vs. Vd
	N ^a	n (%) ^b	Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^c	N ^a	n (%) ^b	Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
„Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ (QLQ-C30)^e							
ENDEA VOR	464	244 (52,6)	3,8	465	248 (53,3)	2,8	0,78 [0,65; 0,93]; 0,0041

Studie	Kd			Vd			Kd vs. Vd
	N ^a	n (%) ^b	Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^c	N ^a	n (%) ^b	Zeit bis zum Ereignis in Monaten ^c	HR [95 %-KI] p-Wert ^d
„Physische Funktion“ (QLQ-C30)^e							
ENDEA VOR	464	221 (47,6)	5,6	465	214 (46,0)	3,8	0,82 [0,68; 1,00]; 0,0401
„Rollenfunktion“ (QLQ-C30)^e							
ENDEA VOR	464	280 (60,3)	2,8	465	254 (54,6)	2,8	0,95 [0,80; 1,13]; 0,5408
„Fatigue“ (QLQ-C30)^e							
ENDEA VOR	464	301 (64,9)	1,9	465	280 (60,2)	1,9	0,91 [0,77; 1,07]; 0,2363
„Übelkeit/Erbrechen“ (QLQ-C30)^e							
ENDEA VOR	464	153 (33,0)	17,9	465	152 (32,7)	8,4	0,78 [0,62; 0,98]; 0,0271
„Schmerz“ (QLQ-C30)^e							
ENDEA VOR	464	227 (48,9)	5,6	465	210 (45,2)	4,0	0,87 [0,72; 1,05]; 0,1266
„Krankheitssymptome“ (QLQ-MY20)^e							
ENDEA VOR	464	168 (36,2)	13,1	465	155 (33,3)	8,3	0,89 [0,71; 1,10]; 0,2785
„Nebenwirkungen der Behandlung“ (QLQ-MY20)^e							
ENDEA VOR	464	218 (47,0)	6,5	465	235 (50,5)	3,8	0,65 [0,54; 0,79]; <0,0001
„Neurotoxizität“ (FACT/GOG-Ntx)^f							
ENDEA VOR	464	173 (37,3)	11,2	465	192 (41,3)	5,6	0,69 [0,56; 0,85]; 0,0003
<p>a: Anzahl der Patienten eingeschlossen in der Analyse (ITT). b: Patienten, die im Studienverlauf eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (QLQ-C30 und QLQ-My20) bzw. ≥ 5 Punkte (FACT/GOG-Ntx) gegenüber Studienbeginn hatten c: Angabe von Tagen in Monate umgerechnet (Annahme 30 Tage entsprechen einem Monat). d: Zweiseitiger p-Wert basierend auf nicht stratifiziertem Log-Rank-Test e: Verschlechterung um ≥ 10 Punkte f: Verschlechterung um ≥ 5 Punkte</p> <p>bzw.: Beziehungsweise; FACT/GOG-NTx: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; QLQ: Quality of Life Questionnaire; Vd: Bortezomib und Dexamethason; vs.: Versus.</p> <p>Quelle: Post-hoc-Analysen Tabelle 02.01-02.09.01 (Amgen 2016d)</p>							

Die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um mindestens 10 Punkte (QLQ-C30 und QLQ-My20) bzw. um mindestens 5 Punkte (FACT/GOG-Ntx) gegenüber Studienbeginn ist in Tabelle 4-35 dargestellt. In der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 wurde die Zeit bis zur

klinisch relevanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Carfilzomib statistisch signifikant verlängert (HR [95 %-KI]: 0,78 [0,65; 0,93]; p=0,0041). Diese Ergebnisse der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ werden in der Gesamtschau von den weiteren Symptom- und Funktionsskalen der Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-MY20 bestätigt. Insbesondere in den QLQ-C30-Skalen „Physische Funktion“ und „Übelkeit/Erbrechen“ sowie die QLQ-MY20-Skala „Nebenwirkungen der Behandlung“ wurde die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung statistisch signifikant verbessert.

Hinsichtlich der medianen Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Skala „Neurotoxizität“ des FACT/GOG-Ntx war Carfilzomib ebenfalls signifikant überlegen (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,56; 0,85]; p=0,0003). Auch dieses Ergebnis unterstreicht den Vorteil von Carfilzomib bezüglich peripherer Neuropathien.

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

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

4.3.1.3.1.7 Sicherheit – RCT

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von Sicherheit

Studie	Operationalisierung
ENDEAVOR	<p><u>Sicherheit</u>: Unerwünschte Ereignisse (Treatment-emergent) von Studienbeginn bis 30 Tage nach letzter Studienmedikation bzw. Beginn einer nächsten Therapie. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der Safety-Population (Randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Studienmedikation erhielten).</p> <p>Dokumentation der unerwünschten Ereignisse gemäß NCI-CTCAE-Kriterien Version 4.03 und MedDRA-Kodierung Version 15.1.</p> <p>Es wurden Ergebnisse zu folgenden UE dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit ≥ 1 UE • Patienten mit ≥ 1 UE CTC-Grad ≥ 3 • Patienten mit ≥ 1 SUE • Patienten mit ≥ 1 zum dauerhaften Absetzen mindestens eines Prüfpräparats der Studienmedikation führendem UE • Patienten mit ≥ 1 zum dauerhaften Absetzen von Bortezomib oder Carfilzomib führendem UE • Tod innerhalb ≤ 30 Tagen nach letzter Dosis der Studienmedikation

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • UE CTC-Grad ≥ 3 die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer auftraten; aufgelistet gemäß Preferred Terms • UE von besonderem Interesse CTC-Grad ≥ 3 <ul style="list-style-type: none"> ○ Kardiale UE ○ Hämatologische UE ○ Hämorrhagische UE ○ Hepatische UE ○ Infektionen ○ Maligne oder nicht spezifizierte Tumore ○ Neuropathien ○ Pulmonale UE ○ Renale UE ○ Thromboembolische UE ○ Thrombotische mikroangiopathische UE ○ Vaskuläre UE
CTC: Common Terminology Criteria; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE: National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Unerwünschte Ereignisse wurden unverblindet erhoben und gemäß MedDRA Version 15.1 kodiert und der Schweregrad wurde entsprechend der NCI-CTCAE-Kriterien Version 4.03

bestimmt. Die Auswertung basierte auf dem as treated-Prinzip, d. h. die Patienten wurden gemäß der tatsächlich erhaltenen Prüfmedikation ausgewertet. Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund der Kenntnis der Studienteilnehmer und Prüffärzte über die Gruppenzugehörigkeit kann eine Verzerrung der Ereignisse, die auf Patienten- oder Arztberichten basieren, nicht ausgeschlossen werden, weshalb das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Sicherheit als hoch einzuschätzen ist. Für Ereignisse, die auf Laborbefunden basieren und daher objektiv beurteilt werden können, ist das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene jedoch als niedrig zu bewerten.

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

Den im Folgenden dargestellten Ergebnissen für den Endpunkt Sicherheit liegt die sog. Safety-Population, d. h. alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Anwendung der Studienmedikation erhielten (Kd: 463 Patienten; Vd: 456 Patienten), zugrunde.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass Studienteilnehmer des Interventions-Arms länger behandelt wurden, als die des Kontroll-Arms (mediane Behandlungsdauer: 39,9 Wochen im Kd-Arm im Vergleich zu 26,8 Wochen im Vd-Arm). Neben Anzahl und Anteil der unerwünschten Ereignisse werden auch die gemäß Expositionszeit adjustierten Inzidenzraten dargestellt. Dabei wurde die Expositionszeit als die Summe der Zeiten bis zum ersten unerwünschten Ereignis oder bis zum Abbruch der Therapie aller Patienten des jeweiligen Studienarms definiert. Unter Berücksichtigung der Expositionszeit ergeben sich die gemäß Behandlungsdauer adjustierten aufgeführten Risikoschätzer. Zum Vergleich der unerwünschten Ereignisse zwischen den Studienarmen wurden die relativen Risiken der adjustierten Risikoschätzer berechnet. Aufgrund von post-hoc-Auswertungen und teilweise sehr geringen Ereignisraten, sollten allerdings Effektschätzer und p-Werte unter Vorbehalt interpretiert werden.

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Sicherheit – Übersicht über unerwünschte Ereignisse – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kd				Vd				Kd vs. Vd	
	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
≥1 UE										
ENDEAVOR	463	370,4	455 (98,3)	1,2284 [1,1206; 1,3466]	456	327,5	447 (98,0)	1,3649 [1,2440; 1,4975]	0,9000 [0,7899; 1,0255]	0,1136
≥1 UE CTC ≥Grad 3										
ENDEAVOR	463	2.159,4	339 (73,2)	0,1570 [0,1411; 0,1746]	456	1.779,7	305 (66,9)	0,1714 [0,1532; 0,1917]	0,9160 [0,7848; 1,0693]	0,2665
≥1 SUE										
ENDEAVOR	463	3.341,6	224 (48,4)	0,0670 [0,0588; 0,0764]	456	2.562,2	162 (35,5)	0,0632 [0,0542; 0,0738]	1,0602 [0,8662; 1,2977]	0,5708
≥1 zum dauerhaften Absetzen mind. eines Prüfpräparats der Studienmedikation führendes UE										
ENDEAVOR	463	4.030,6	92 (19,9)	0,0228 [0,0186; 0,0280]	456	2.939,9	95 (20,8)	0,0323 [0,0264; 0,0395]	0,7064 [0,5303; 0,9409]	0,0175
≥1 zum dauerhaften Absetzen von Bortezomib oder Carfilzomib führendes UE										
ENDEAVOR	463	4.136,5	79 (17,1)	0,0191 [0,0153; 0,0238]	456	3.021,8	80 (17,5)	0,0265 [0,0213; 0,0330]	0,7214 [0,5286; 0,9844]	0,0395
Tod ≤30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation										
ENDEAVOR	463	4.110,6	18 (3,9)	0,0044 [0,0028; 0,0070]	456	3.005,6	16 (3,5)	0,0053 [0,0033; 0,0087]	0,8226 [0,4195; 1,6130]	0,5697

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

Studie	Kd				Vd				Kd vs. Vd	
	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
<p>a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (Safety-Population). b: Summe der Zeiten bis zum ersten unerwünschten Ereignis oder bis zum Abbruch der Therapie aller Patienten des jeweiligen Studienarms c: Relatives Risiko auf Grundlage der adjustierten Risikoschätzer d: p-Wert aus einer Wald-Statistik eines Poisson log-linear-Modells</p> <p>CTC: Common Terminology Criteria; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; mind.: Mindestens; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib und Dexamethason; vs.: Versus.</p> <p>Quelle: Studienbericht ENDEAVOR, Tabelle 37 (Amgen 2015a); Post-hoc-Analysen, Tabelle 1 (Amgen 2016c)</p>										

Eine Übersicht der in ENDEAVOR beobachteten unerwünschten Ereignisse ist in Tabelle 4-38 dargestellt. Mindestens ein unerwünschtes Ereignis trat bei 98,3 % der mit Carfilzomib behandelten Patienten beziehungsweise bei 98,0 % der Patienten unter Bortezomib auf. Ein unerwünschtes Ereignis mit einem CTC-Grad ≥ 3 wiesen 73,2 % der Patienten im Kd-Arm sowie 66,9 % der Patienten im Vd-Arm auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei 48,4 % der Teilnehmer des Kd-Arms und bei 35,5 % derjenigen des Vd-Arms beobachtet. Trotz der deutlich längeren Behandlungsdauer im Kd-Arm war der Anteil an Patienten, bei denen es aufgrund mindestens eines unerwünschten Ereignisses zum dauerhaften Absetzen mindestens eines Prüfpräparats der Studienmedikation kam, mit 19,9 % unter Carfilzomib und 20,8 % unter Bortezomib vergleichbar. Auch der Anteil an Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zum dauerhaften Absetzen von Bortezomib bzw. Carfilzomib führten, war in beiden Studienarmen vergleichbar (Kd: 17,1 %; Vd: 17,5 %). Unerwünschte Ereignisse mit Todesfolge traten bei 5,0 % der Patienten des Kd-Arms und 3,9 % der Patienten des Vd-Arms vergleichbar häufig auf. Ferner war die Gesamtrate der Patienten, die innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation verstarben, in beiden Studienarmen ausgeglichen (Kd: 3,9 %; Vd: 3,5 %).

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Sicherheit – Detailübersicht über UE CTC-Grad ≥ 3 , die bei ≥ 5 % der Patienten in einem der Studienarmen auftraten (Preferred Terms) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kd				Vd				Kd vs. Vd	
	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Anämie										
ENDEAVOR	463	3.853,0	67 (14,5)	0,0174 [0,0137; 0,0221]	456	2.884,6	45 (9,9)	0,0156 [0,0116; 0,0209]	1,1147 [0,7640; 1,6263]	0,5732
Hypertonie										
ENDEAVOR	463	3.907,8	41 (8,9)	0,0105 [0,0077; 0,0142]	456	2.982,7	12 (2,6)	0,0040 [0,0023; 0,0071]	2,6078 [1,3706; 4,9620]	0,0035
Thrombozytopenie										
ENDEAVOR	463	3.961,5	39 (8,4)	0,0098 [0,0072; 0,0135]	456	2.860,8	43 (9,4)	0,0150 [0,0111; 0,0203]	0,6550 [0,4246; 1,0103]	0,0557
Pneumonie										
ENDEAVOR	463	4.020,0	32 (6,9)	0,0080 [0,0056; 0,0113]	456	2.936,4	36 (7,9)	0,0123 [0,0088; 0,0170]	0,6493 [0,4033; 1,0453]	0,0755
Verminderte Lymphozytenzahl										
ENDEAVOR	463	4.043,7	26 (5,6)	0,0064 [0,0044; 0,0094]	456	3.007,1	8 (1,8)	0,0027 [0,0013; 0,0053]	2,4169 [1,0942; 5,3382]	0,0291
Dyspnoe										
ENDEAVOR	463	3.994,6	25 (5,4)	0,0063 [0,0042; 0,0093]	456	3.006,4	10 (2,2)	0,0033 [0,0018; 0,0062]	1,8815 [0,9037; 3,9175]	0,0912
Fatigue										
ENDEAVOR	463	4.064,2	25 (5,4)	0,0062 [0,0042; 0,0091]	456	2.902,3	32 (7,0)	0,0110 [0,0078; 0,0156]	0,5579 [0,3306; 0,9414]	0,0288

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

Studie	Kd				Vd				Kd vs. Vd	
	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Verminderte Thrombozytenzahl										
ENDEAVOR	463	4.061,5	17 (3,7)	0,0042 [0,0026; 0,0067]	456	2.940,8	24 (5,3)	0,0082 [0,0055; 0,0122]	0,5129 [0,2755; 0,9547]	0,0352
Diarrhoe										
ENDEAVOR	463	4.059,2	16 (3,5)	0,0039 [0,0024; 0,0064]	456	2.895,6	34 (7,5)	0,0117 [0,0084; 0,0164]	0,3357 [0,1853; 0,6081]	0,0003
Neuropathie, peripher										
ENDEAVOR	463	4.123,4	6 (1,3)	0,0015 [0,0007; 0,0032]	456	2.990,6	24 (5,3)	0,0080 [0,0054; 0,0120]	0,1813 [0,0741; 0,4436]	0,0002
<p>a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (Safety-Population). b: Summe der Zeiten bis zum ersten unerwünschten Ereignis oder bis zum Abbruch der Therapie aller Patienten des jeweiligen Studienarms c: Relatives Risiko auf Grundlage der adjustierten Risikoschätzer d: p-Wert aus einer Wald-Statistik eines Poisson log-linear-Modells</p> <p>Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; Vd: Bortezomib und Dexamethason; vs.: Versus Quelle: Studienbericht ENDEAVOR, Tabelle 14.3.2.3.1 (Amgen 2015a); Post-hoc-Analysen, Tabelle 2 (Amgen 2016c)</p>										

Die unerwünschten Ereignisse mit CTC-Grad ≥ 3 , die mindestens in einem der Studienarme mit ≥ 5 % auftraten, sind in Tabelle 4-39 detailliert nach Preferred Terms aufgeführt. Am häufigsten traten unter Carfilzomib die Ereignisse Anämie (Kd: 14,5 %; Vd: 9,9 %), Hypertonie (Kd: 8,9 %; Vd: 2,6 %) und Thrombozytopenie (Kd: 8,4 %; Vd: 9,4 %) auf. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse vom CTC-Grad ≥ 3 unter Bortezomib waren neben Anämie und Thrombozytopenie, Pneumonie (Kd: 6,9 %; Vd: 7,9 %) und Fatigue (Kd: 5,4 %; Vd: 7,0 %).

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

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse CTC-Grad ≥ 3 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kd				Vd				Kd vs. Vd	
	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Kardiale UE										
Herzinsuffizienz ^e										
ENDEAVOR	463	4.117,8	22 (4,8)	0,0053 [0,0035; 0,0081]	456	3.024,4	8 (1,8)	0,0026 [0,0013; 0,0053]	2,0198 [0,8992; 4,5366]	0,0886
Ischämische Herzerkrankung ^f										
ENDEAVOR	463	4.140,2	8 (1,7)	0,0019 [0,0010; 0,0039]	456	3.027,5	7 (1,5)	0,0023 [0,0011; 0,0048]	0,8357 [0,3031; 2,3046]	0,7288
Kardiale Arrhythmien ^f										
ENDEAVOR	463	4.141,5	12 (2,6)	0,0029 [0,0016; 0,0051]	456	2.959,9	19 (4,2)	0,0064 [0,0041; 0,0101]	0,4514 [0,2191; 0,9299]	0,0310
Kardiomyopathie ^e										
ENDEAVOR	463	4.151,8	7 (1,5)	0,0017 [0,0008; 0,0035]	456	3.034,8	2 (0,4)	0,0007 [0,0002; 0,0026]	2,5584 [0,5315; 12,3152]	0,2414
Torsade de pointes-QT-Verlängerung ^f										
ENDEAVOR	463	4.163,5	5 (1,1)	0,0012 [0,0005; 0,0029]	456	2.977,8	14 (3,1)	0,0047 [0,0028; 0,0079]	0,2554 [0,0920; 0,7092]	0,0088
Hämatologische UE										
Erythrozytopenie ^f										
ENDEAVOR	463	3.850,7	68 (14,7)	0,0177 [0,0139; 0,0224]	456	2.884,3	46 (10,1)	0,0159 [0,0119; 0,0213]	1,1073 [0,7616; 1,6097]	0,5935

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

Studie	Kd				Vd				Kd vs. Vd	
	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Leukozytopenie^e										
ENDEAVOR	463	3.743,4	66 (14,3)	0,0176 [0,0139; 0,0224]	456	2.905,6	37 (8,1)	0,0127 [0,0092; 0,0176]	1,3846 [0,9258; 2,0707]	0,1131
Thrombozytopenie^e										
ENDEAVOR	463	3.861,0	55 (11,9)	0,0142 [0,0109; 0,0186]	456	2.767,1	67 (14,7)	0,0242 [0,0191; 0,0308]	0,5883 [0,4118; 0,8404]	0,0036
Hämorrhagische UE										
Hämorrhagien^e										
ENDEAVOR	463	4.125,8	9 (1,9)	0,0022 [0,0011; 0,0042]	456	3.007,1	6 (1,3)	0,0020 [0,0009; 0,0044]	1,0933 [0,3891; 3,0715]	0,8656
Hepatische UE										
Leberversagen, Fibrose, Zirrhose und andere Leberschäden^e										
ENDEAVOR	463	4.157,9	5 (1,1)	0,0012 [0,0005; 0,0029]	456	3.028,6	1 (0,2)	0,0003 [0,0000465; 0,0023]	3,6420 [0,4255; 31,1733]	0,2380
Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome^e										
ENDEAVOR	463	4.052,7	16 (3,5)	0,0039 [0,0024; 0,0064]	456	3.015,0	6 (1,3)	0,0020 [0,0009; 0,0044]	1,9839 [0,7763; 5,0698]	0,1524
Infektionen										
Infektionen und Befall										
ENDEAVOR	463	3.683,6	113 (24,4)	0,0307 [0,0255; 0,0369]	456	2.766,0	87 (19,1)	0,0315 [0,0255; 0,0388]	0,9753 [0,7374; 1,2899]	0,8606

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

Studie	Kd				Vd				Kd vs. Vd	
	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Maligne oder nicht spezifizierte Tumore										
Maligne oder nicht spezifizierte Tumore ^{e, g}										
ENDEAVOR	463	4.156,0	18 (3,9)	0,0043 [0,0027; 0,0069]	456	3.026,6	5 (1,1)	0,0017 [0,0007; 0,0040]	2,6217 [0,9734; 7,0613]	0,0566
Neuropathien										
Periphere Neuropathie ^{e, h}										
ENDEAVOR	463	4112,2	10 (2,2)	0,0024 [0,0013; 0,0045]	456	2963,6	37 (8,1)	0,0125 [0,0090; 0,0172]	0,1948 [(0,0969; 0,3917)]	<0,0001
Pulmonale UE										
Interstitielle Lungenerkrankung ^f										
ENDEAVOR	463	4.153,2	5 (1,1)	0,0012 [0,0005; 0,0029]	456	3.029,2	2 (0,4)	0,0007 [0,0002; 0,0026]	1,8234 [0,3538; 9,3983]	0,4728
HLT Dyspnoe										
ENDEAVOR	463	3.993,9	26 (5,6)	0,0065 [0,0044; 0,0096]	456	3.006,4	10 (2,2)	0,0033 [0,0018; 0,0062]	1,9571 [0,9438; 4,0584]	0,0711
Renale UE										
Akutes Nierenversagen ^e										
ENDEAVOR	463	4.137,0	19 (4,1)	0,0046 [0,0029; 0,0072]	456	3.006,6	12 (2,6)	0,0040 [0,0023; 0,0070]	1,1507 [0,5586; 2,3704]	0,7034
Chronische Nierenerkrankung ^e										
ENDEAVOR	463	4.138,4	8 (1,7)	0,0019 [0,0010; 0,0039]	456	3.034,2	2 (0,4)	0,0007 [0,0002; 0,0026]	2,9327 [0,6228; 13,8104]	0,1735

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

Studie	Kd				Vd				Kd vs. Vd	
	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Thromboembolische UE										
Embolische und thrombotische Ereignisse ^e										
ENDEAVOR	463	4.054,4	24 (5,2)	0,0059 [0,0040; 0,0088]	456	2.984,5	17 (3,7)	0,0057 [0,0035; 0,0092]	1,0392 [0,5583; 1,9344]	0,9034
Thrombotisch mikroangiopathische UE										
Arterielle thromboembolische Ereignisse ^e										
ENDEAVOR	463	4.137,8	5 (1,1)	0,0012 [0,0005; 0,0029]	456	3.027,0	7 (1,5)	0,0023 [0,0011; 0,0049]	0,5225 [0,1658; 1,6464]	0,2677
Vaskuläre UE										
Hypertonie ^f										
ENDEAVOR	463	3.894,4	44 (9,5)	0,0113 [0,0084; 0,0152]	456	2.982,7	12 (2,6)	0,0040 [0,0023; 0,0071]	2,8083 [1,4833; 5,3168]	0,0015
HLT Vaskuläre hypotensive Erkrankungen										
ENDEAVOR	463	4.155,0	4 (0,9)	0,0010 [0,0004; 0,0026]	456	2.993,2	12 (2,6)	0,0040 [0,0023; 0,0071]	0,2401 [0,0774; 0,7445]	0,0135
<p>a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (Safety-Population). b: Summe der Zeiten bis zum ersten unerwünschten Ereignis oder bis zum Abbruch der Therapie aller Patienten des jeweiligen Studienarms. c: Relatives Risiko auf Grundlage der adjustierten Risikoschätzer d: p-Wert aus einer Wald-Statistik eines Poisson log-linear-Modells e: SMQN: Standardized MedDRA Query (Narrow scope). f: SMQB: Standardized MedDRA Query (Broad scope). g: Im Kd-Arm waren hiervon 6 (1,3 %) UE Plasmozytome und 5 (1,1 %) UE multiple Myelome. Im Vd-Arm war hiervon ein (0,2 %) UE ein multiples Myelom h: Weitere Analysen zu peripheren Neuropathien sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.5 dargestellt</p> <p>HLT: High Level Term; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; SMQB: Standardized MedDRA Query (Broad scope); SMQN: Standardized MedDRA Query (Narrow scope); UE: Unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib und Dexamethason; vs.: Versus</p> <p>Quelle: Studienbericht ENDEAVOR, Tabelle 14.3.2.3.1 (Amgen 2015a); Post-hoc-Analysen, Tabelle 3 (Amgen 2016c)</p>										

Die relevanten a priori definierten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (CTC-Grad ≥ 3) sind in Tabelle 4-40 dargestellt. Am häufigsten traten unter Carfilzomib beziehungsweise Bortezomib Infektionen und Befall (Kd: 24,4 %; Vd: 19,1 %), Erythrozytopenie (Kd: 14,7 %; Vd: 9,1 %) und Leukozytopenie (Kd: 14,5 %; Vd: 9,9 %) als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse CTC-Grad ≥ 3 auf.

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

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

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

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

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

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

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

Tabelle 4-41: Zusammenfassung der Ergebnisse aus ENDEAVOR

Endpunkte	Ergebnisse (Kd vs. Vd)
Mortalität	
Gesamtüberleben	Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 0,805 [0,646; 1,003] p-Wert: 0,0526
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben	Monate (Median): 18,7 vs. 9,4 HR [95 %-KI]: 0,533 [0,437; 0,651] p-Wert: <0,0001
Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie	Monate (Median): n. e. vs. 14,0 HR [95 %-KI]: 0,434 [0,339; 0,555] p-Wert: <0,0001
Ansprechen	Gesamtansprechrates Ereignisse: 76,9 vs. 62,6 % OR [95 %-KI]: 2,032 [1,519; 2,718] p-Wert: <0,0001
	Tiefe der Remission: ≥CR (sCR+CR) Ereignisse: 12,5 vs. 6,2 % OR [95 %-KI]: 2,140 [1,344; 3,408] p-Wert: 0,0005

Endpunkte	Ergebnisse (Kd vs. Vd)
	Dauer der Remission Monate (Median): 21,3 vs. 10,4 p-Wert: <0,0001
Periphere Neuropathie	Periphere Neuropathie mit CTC-Grad ≥ 2 Ereignisse: 6,0 vs. 32,0 % OR [95 %-KI]: 0,137 [0,089; 0,210] p-Wert: <0,0001
	Periphere Neuropathie mit CTC-Grad ≥ 3 Ereignisse: 2,2 vs. 8,1 % OR [95 %-KI]: 0,250 [0,123; 0,509] p-Wert: <0,0001
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Gesamtgesundheitszustand/ -Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Gruppenunterschiede (Mittlere Differenz) Vorteil zugunsten von Kd p-Wert (Gesamteffekt): <0,0001
	Responderanalysen (Verschlechterung ≥ 10 Punkte, Woche 36) Ereignisse: 67,0 vs. 81,9 % OR [95 %-KI]: 0,45 [0,33; 0,61] p-Wert: <0,0001
	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte Monate (Median): 3,8 vs. 2,8 HR [95 %-KI]: 0,78 [0,65; 0,93] p-Wert: 0,0041
Nebenwirkungen der Behandlung (EORTC QLQ-MY20)	Gruppenunterschiede (Mittlere Differenz) Vorteil zugunsten von Kd p-Wert (Gesamteffekt): <0,0001
	Responderanalysen (Verschlechterung ≥ 10 Punkte, Woche 36) Ereignisse: 65,3 vs. 81,1 % OR [95 %-KI]: 0,44 [0,32; 0,59] p-Wert: <0,0001
	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte Monate (Median): 6,5 vs. 3,8 HR [95 %-KI]: 0,65 [0,54; 0,79] p-Wert: <0,0001
Neurotoxizität (FACT/GOG-Ntx)	Gruppenunterschiede (Mittlere Differenz) Vorteil zugunsten von Kd p-Wert (Gesamteffekt): 0,0868
	Responderanalysen (Verschlechterung ≥ 5 Punkte, Woche 36) Ereignisse: 61,2 vs. 79,6 % OR [95 %-KI]: 0,41 [0,30; 0,54] p-Wert: 0,0003

Endpunkte	Ergebnisse (Kd vs. Vd)
	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte Monate (Median): 11,2 vs. 5,6 HR [95 %-KI]: 0,69 [0,56; 0,85] p-Wert: 0,0003
Sicherheit	
Behandlungsdauer	Wochen (Median): 39,9 vs. 26,8
Mind. 1 UE	Ereignisse: 98,3 vs. 98,0 % RR [95 %-KI]: 0,9000 [0,7899; 1,0255] p-Wert: 0,1136
Mind. 1 UE CTC-Grad ≥ 3	Ereignisse: 73,2 vs. 66,9 % RR [95 %-KI]: 0,9160 [0,7848; 1,0693] p-Wert: 0,2665
Mind. 1 SUE	Ereignisse: 48,4 vs. 35,5 % RR [95 %-KI]: 1,701 [1,306; 2,216] p-Wert: 0,5708
≥ 1 zum dauerhaften Absetzen mind. eines Prüfpräparats der Studienmedikation führendes UE	Ereignisse: 19,9 vs. 20,8 % RR [95 %-KI]: 0,7066 [0,5203; 0,9409] p-Wert: 0,0175
Tod ≤ 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation	Ereignisse: 5,4 vs. 4,6 % RR [95 %-KI]: 0,7214 [0,5286; 0,9844] p-Wert: 0,5697
CR: Komplette Remission; CTC: Common Terminology Criteria; EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; FACT/GOG-NTx: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; mind.: Mindestens; n. e.: Nicht erreicht, OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; sCR: Stringente komplette Remission; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib und Dexamethason; vs.: Versus.	

Mortalität

Patienten unter Carfilzomib hatten im Vergleich zu Patienten unter Bortezomib ein um 20 % reduziertes Risiko zu versterben (HR [95 %-KI]: 0,805 [0,646; 1,003]; $p=0,0526$). Die mediane Dauer der Nachbeobachtung lag zum Zeitpunkt des relevanten Datenschnitts bei 27,3 Monaten (95 %-KI: 26,8; 28,1) im Kd-Arm und 26,2 Monaten (95 %-KI: 25,3; 26,9) im Vd-Arm. Das mediane Gesamtüberleben war zum Zeitpunkt dieser Analyse in beiden Studienarmen noch nicht erreicht.

Die Reduktion des Mortalitätsrisikos durch Carfilzomib gegenüber Bortezomib stellt insbesondere vor dem Hintergrund des fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums (rezidiertes und/oder refraktäres multiples Myelom) eine bemerkenswerte Verbesserung der Prognose der Patienten dar.

Morbidität

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben war Carfilzomib gegenüber Bortezomib deutlich überlegen. Das mediane progressionsfreie Überleben lag im Carfilzomib-Arm bei 18,7 Monaten im Vergleich zu 9,4 Monaten im Bortezomib-Arm. Dies entspricht etwa einer Verdoppelung des progressionsfreien Überlebens gegenüber Bortezomib (HR [95 %-KI] 0,533 [0,437; 0,651] ($p < 0,0001$)). Das unter Carfilzomib erreichte progressionsfreie Überleben von knapp 19 Monaten stellt ein unter einer Zweifachkombination bisher nie erreichtes Therapieergebnis dar.

Carfilzomib zeigte gegenüber Bortezomib ebenfalls einen signifikanten Vorteil bezüglich der Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie. Patienten im Kd-Arm hatten zum Zeitpunkt der Interimsanalyse eine um 56,6 % statistisch signifikant reduzierte Wahrscheinlichkeit eine nachfolgende Therapie zu erhalten (HR [95 %-KI]: 0,434 [0,339; 0,555]; $p < 0,0001$).

Die Überlegenheit von Carfilzomib gegenüber Bortezomib konnte auch für die Endpunkte zum Ansprechen gezeigt werden. Die Gesamtansprechrate lag im Carfilzomib-Arm bei 76,9 % im Vergleich zu 62,6 % im Vd-Arm. Dies entsprach einer Verbesserung des Gesamtansprechens um 14,3 % (OR [95 %-KI]: 2,032 [1,5191; 2,718]; $p < 0,0001$). Eine komplette oder stringente komplette Remission (\geq CR) wurde unter Carfilzomib im Vergleich zu Bortezomib mehr als doppelt so häufig erreicht (Kd: 12,5 %; Vd: 6,2 %; OR [95 %-KI]: 2,140 [1,344; 3,408] $p = 0,0005$). Auch eine mindestens sehr gute partielle Remission (\geq VGPR) wurde deutlich häufiger unter Carfilzomib erreicht (Kd: 54,3 %; Vd: 28,6 %; OR [95 %-KI]: 3,063 [2,322; 4,040]; $p < 0,0001$).

Periphere Neuropathien mit CTC-Grad ≥ 2 oder Grad ≥ 3 traten deutlich seltener unter Carfilzomib im Vergleich zu Bortezomib auf. Im Vd-Arm wurden periphere Neuropathien mit CTC-Grad ≥ 2 mehr als fünfmal häufiger als im Kd-Arm beobachtet (Kd: 6,0 %; Vd: 32,0 %; OR [95 %-KI]: 0,137 [0,089; 0,210]; $p < 0,0001$), periphere Neuropathien mit CTC-Grad ≥ 3 traten viermal häufiger auf (Kd: 2,2 %; Vd: 8,1 %; OR [95 %-KI]: 0,250 [0,123; 0,509]; $p < 0,0001$). Insgesamt mussten 7,5 % der Patienten ihre Therapie mit Bortezomib aufgrund einer peripheren Neuropathie abbrechen, hingegen nur 0,2 % der mit Carfilzomib behandelten Patienten. Damit gehörte die periphere Neuropathie im Bortezomib-Arm zu den häufigsten toxizitätsbedingten Ursachen, die zu einem Abbruch der Therapie führten. Der gezeigte statistisch signifikante Unterschied im Auftreten der peripheren Neuropathie ist besonders beeindruckend, da 84,6 % der Patienten im Vd-Arm Bortezomib subkutan erhielten und es bekannt ist, dass periphere Neuropathien bei subkutaner Anwendung von Bortezomib im Vergleich zur intravenösen Anwendung deutlich seltener auftreten. Auch im Vergleich zur subkutanen Bortezomibgabe entwickelten sich unter Carfilzomib signifikant weniger periphere Neuropathien mit CTC-Grad ≥ 2 (Kd: 6,5 %; Vd: 33,9 %; OR [95 %-KI]: 0,135 [0,084; 0,218]; $p < 0,0001$).

Carfilzomib erzielte gegenüber Bortezomib eine in der Rezidivsituation mit aktuell verfügbaren Zweifachkombinationen bislang nicht erreichte Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Zeit bis zur nächsten Behandlung, eine Verbesserung der Qualität

und Dauer der Remission sowie eine signifikante Verringerung des Risikos peripherer Neuropathien.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand von drei breit eingesetzten und validierten Fragebögen erhoben: Dem onkologiespezifischen EORTC QLQ-C30, dem myelomspezifischen EORTC QLQ-MY20 sowie dem neurotoxizitätsspezifischen Fragebogen FACT/GOG-Ntx. Die Rücklaufquoten der Fragebögen waren zwischen 75 und 91 % und unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung sehr hoch.

Bei Betrachtung der Gruppenunterschiede der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 zeigten Patienten unter Carfilzomib im Vergleich zu Patienten unter Bortezomib über alle Messzeitpunkte hinweg eine signifikant bessere Lebensqualität ($p < 0,0001$). Der a priori definierte klinisch relevante Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (5 Punkte) wurde ab Woche 60 übertroffen (Differenz: 5,36 bis 5,84 Punkte). Diese Ergebnisse wurden durch die weiteren Symptom- und Funktionsskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20 untermauert. Insbesondere in den QLQ-C30-Skalen „Physische Funktion“ und „Schmerz“ sowie die QLQ-MY20-Skala „Nebenwirkungen der Behandlung“ wiesen Patienten im Kd-Arm eine signifikant bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität auf ($p < 0,0001$). Die Ergebnisse der Skala „Neurotoxizität“ des FACT/GOG-Ntx unterstreichen den oben gezeigten signifikanten Vorteil bezüglich des Auftretens peripherer Neuropathien nochmal. Zu allen Messzeitpunkten wurde unter Carfilzomib eine bessere neurotoxizitätsspezifische Lebensqualität erreicht und der klinisch relevante Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen von 3,3 Punkten wurde ab Woche 60 übertroffen (Differenz: 3,38 bis 3,96 Punkte).

Die durch den Krankheitsverlauf unvermeidbare Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird durch Carfilzomib ebenfalls reduziert. Patienten im Kd-Arm hatten über alle Behandlungszyklen hinweg eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ (Responderanalyse). Die Anzahl Studienteilnehmer, die eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte hatten, nahm über die Zeit in beiden Armen zu. In Woche 36 erreichten beispielsweise mit 67,0 % signifikant weniger der Patienten unter Carfilzomib im Vergleich zu 81,9 % der Patienten unter Bortezomib eine klinisch relevante Verschlechterung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ (OR [95 %-KI]: 0,45 [0,33; 0,61]; $p < 0,0001$). Diese Ergebnisse der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ des QLQ-C30 Fragebogens zugunsten von Carfilzomib wurden in allen weiteren Symptom- und Funktionsskalen des QLQ-C30 und QLQ-MY20 bestätigt. Auch im FACT/GOG-Ntx Fragebogen zur „Neurotoxizität“ zeigte Carfilzomib ebenfalls eine klare Überlegenheit gegenüber Bortezomib und unterstreicht den bereits dargestellten signifikanten Vorteil von Carfilzomib bezüglich des Auftretens peripherer Neuropathien (Woche 36: OR [95 %-KI]: 0,41 [0,30; 0,54]; $p < 0,0001$).

Die Überlegenheit von Carfilzomib gegenüber Bortezomib zeigte sich ferner in der Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um mindestens 10 Punkte (QLQ-C30 und QLQ-MY20) bzw. um mindestens 5 Punkte (FACT/GOG-Ntx) gegenüber dem Studienbeginn. In der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ des QLQ-C30 wurde die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Carfilzomib statistisch signifikant verlängert (HR [95 %-KI]: 0,78 [0,65; 0,93]; p=0,0041). In der Gesamtschau werden diese Ergebnisse der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ zugunsten von Carfilzomib in den weiteren Symptom- und Funktionsskalen der Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-MY20 bestätigt, auch wenn nicht alle Parameter signifikant unterschiedlich waren. Insbesondere in den QLQ-C30-Skalen „Physische Funktion“ und „Übelkeit/Erbrechen“ sowie der QLQ-MY20-Skala „Nebenwirkungen der Behandlung“ wurde die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung statistisch signifikant verbessert. Hinsichtlich der medianen Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Skala „Neurotoxizität“ des FACT/GOG-Ntx war Carfilzomib ebenfalls signifikant überlegen (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,56; 0,85]; p=0,0003). Dieses Ergebnis zur Verlängerung der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung unterstreicht den Vorteil von Carfilzomib bezüglich des Auftretens peripherer Neuropathien.

Die Daten von ENDEAVOR zeigen, dass die neue Therapiekombination aus Carfilzomib und Dexamethason eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Behandlungsverlauf über einen längeren Zeitraum aufschieben kann.

Sicherheit

Die dargestellten Ergebnisse zur Sicherheit beziehen sich auf alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Anwendung der Studienmedikation erhielten (Kd: 463 Patienten; Vd: 456 Patienten). Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass Studienteilnehmer des Interventions-Arms deutlich länger behandelt wurden, als die der Kontroll-Gruppe (mediane Behandlungsdauer: 39,9 Wochen im Kd-Arm im Vergleich zu 26,8 Wochen im Vd-Arm).

Bei nahezu allen Patienten beider Studienarme wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis beobachtet (Kd: 98,3 %; Vd: 98,0 %). Unerwünschte Ereignisse vom CTC-Grad ≥ 3 traten bei 73,2 % der mit Carfilzomib behandelten Patienten sowie 66,9 % der mit Bortezomib behandelten Patienten auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten unter Carfilzomib bei 48,5 % beziehungsweise 35,5 % der Patienten unter Bortezomib auf. Der Anteil der Patienten, die mindestens ein zum dauerhaften Absetzen eines Prüfpräparates der Studienmedikation führendes unerwünschtes Ereignis hatten, war in beiden Studienarmen vergleichbar (Kd: 19,9 %; Vd: 20,8 %). Auch der Patientenanteil, bei dem ein unerwünschtes Ereignis zum dauerhaften Absetzen von Carfilzomib bzw. Bortezomib führte, war zwischen den Studienarmen ausgeglichen (Kd: 17,1 %; Vd: 17,5 %). Ferner war die Gesamtrate der Patienten, die innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation verstarben, in beiden Studienarmen vergleichbar (Kd: 3,9 %; Vd: 3,5 %).

Die häufigsten unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 waren unter Carfilzomib die Ereignisse Anämie (Kd: 14,5 %; Vd: 9,9 %), Hypertonie (Kd: 8,9 %; Vd: 2,6 %) und Thrombozytopenie (Kd: 8,4 %; Vd: 9,4 %). Diese Ereignisse sind i. d. R. im klinischen Alltag gut handhabbar. Im Vd-Arm traten neben Anämie und Thrombozytopenie, Pneumonie (Kd: 6,9 %; Vd: 7,9 %) und Fatigue (Kd: 5,4 %; Vd: 7,0 %) am häufigsten auf.

Bei den a priori definierten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (CTC-Grad ≥ 3) traten im Kd-Arm und im Vd-Arm Infektionen und Befall (Kd: 24,4 %; Vd: 19,1 %), Erythrozytopenie (Kd: 14,7 %; Vd: 9,1 %) und Leukozytopenie (Kd: 14,5 %; Vd: 9,9 %) am häufigsten auf. Gruppenunterschiede von mehr als 5 Prozentpunkten zwischen den Behandlungsarmen wurden nur bei den Ereignissen Leukozytopenie und Hypertonie beobachtet. Hierbei handelt es sich um gut zu überwachende und therapierbare Ereignisse.

Insgesamt zeigte sich ein zwischen Carfilzomib und Bortezomib vergleichbares Sicherheitsprofil, insbesondere im Hinblick auf die deutlich längere Behandlungsdauer unter Carfilzomib. Dies konnte anhand der gemäß Behandlungsdauer adjustierten Risikoschätzer bestätigt werden. Bezüglich der Reduktion der Neurotoxizität konnte, wie im Abschnitt Morbidität dargestellt, ein signifikanter Vorteil zugunsten von Carfilzomib gezeigt werden.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-42: 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 4-43: 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 4-44: 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 4-45: 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 4-46: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 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 4-47: 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 4-48: 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 4-49: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

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

Für die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurde die randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie ENDEAVOR herangezogen, die der Evidenzstufe Ib entspricht. ENDEAVOR vergleicht Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason mit der Kombinationstherapie Bortezomib und Dexamethason.

ENDEAVOR wurde anhand des CONSORT-Statements und der Cochrane-Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität überprüft (Anhang 4-E, Anhang 4-F). Für die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden die dazugehörigen Dokumente zu ENDEAVOR (Studienprotokoll, statistischer Analyseplan, Studienbericht, Publikation) herangezogen und die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte im Dossier dargestellt. Die vorliegende Datenauswertung basierte auf dem Datenstand der präspezifizierten Interimsanalyse vom 26. Mai 2015.

Studienqualität

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für ENDEAVOR als niedrig bewertet (Tabelle 4-12). Die Auswertung basierte auf dem ITT-Prinzip, welches adäquat umgesetzt wurde. Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig anzusehen ist.

Validität der Endpunkte

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

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

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

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- erheblicher Zusatznutzen
- beträchtlicher Zusatznutzen
- geringer Zusatznutzen
- nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
- kein Zusatznutzen belegbar
- der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

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

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

Die Ergebnisse anhand der das Ausmaß des Zusatznutzens von Carfilzomib nachfolgend beurteilt wird, sind in Tabelle 4-51 zusammengefasst.

Tabelle 4-51: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkte	Ergebnisse (Kd vs. Vd)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	Monate (Median): n. e. vs. n. e. HR [95 %-KI]: 0,805 [0,646; 1,003] p-Wert: 0,0526	nicht quantifizierbar
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben	Monate (Median): 18,7 vs. 9,4 HR [95 %-KI]: 0,533 [0,437; 0,651] p-Wert: <0,0001	beträchtlich
Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie	Monate (Median): n. e. vs. 14,0 HR [95 %-KI]: 0,434 [0,339; 0,555] p-Wert: <0,0001	beträchtlich

Endpunkte	Ergebnisse (Kd vs. Vd)	Ausmaß des Zusatznutzens
Ansprechen	Gesamtansprechrate Ereignisse: 76,9 vs. 62,6 % OR [95 %-KI]: 2,032 [1,519; 2,718] p-Wert: <0,0001	beträchtlich
	Tiefe der Remission: \geq CR (sCR+CR) Ereignisse: 12,5 vs. 6,2 % OR [95 %-KI]: 2,140 [1,344; 3,408] p-Wert: 0,0005	
	Dauer der Remission Monate (Median): 21,3 vs. 10,4 p-Wert: <0,0001	
Periphere Neuropathie	Periphere Neuropathie mit CTC-Grad \geq 2 Ereignisse: 6,0 vs. 32,0 % OR [95 %-KI]: 0,137 [0,089; 0,210] p-Wert: <0,0001	erheblich
	Periphere Neuropathie mit CTC-Grad \geq 3 Ereignisse: 2,2 vs. 8,1 % OR [95 %-KI]: 0,250 [0,123; 0,509] p-Wert: <0,0001	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesamtgesundheitszustand/ -Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Gruppenunterschiede (Mittlere Differenz) Vorteil zugunsten von Kd p-Wert (Gesamteffekt): <0,0001	beträchtlich
	Responderanalysen (Verschlechterung \geq 10 Punkte, Woche 36) Ereignisse: 67,0 vs. 81,9 % OR [95 %-KI]: 0,45 [0,33; 0,61] p-Wert: <0,0001	
	Zeit bis zur Verschlechterung um \geq 10 Punkte Monate (Median): 3,8 vs. 2,8 HR [95 %-KI]: 0,78 [0,65; 0,93] p-Wert: 0,0041	
Nebenwirkungen der Behandlung (EORTC QLQ-MY20)	Gruppenunterschiede (Mittlere Differenz) Vorteil zugunsten von Kd p-Wert (Gesamteffekt): <0,0001	beträchtlich
	Responderanalysen (Verschlechterung \geq 10 Punkte, Woche 36) Ereignisse: 65,3 vs. 81,1 % OR [95 %-KI]: 0,44 [0,32; 0,59] p-Wert: <0,0001	

Endpunkte	Ergebnisse (Kd vs. Vd)	Ausmaß des Zusatznutzens
	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte Monate (Median): 6,5 vs. 3,8 HR [95 %-KI]: 0,65 [0,54; 0,79] p-Wert: $<0,0001$	
Neurotoxizität (FACT/GOG-Ntx)	Gruppenunterschiede (Mittlere Differenz) Vorteil zugunsten von Kd p-Wert (Gesamteffekt): 0,0868	beträchtlich
	Responderanalysen (Verschlechterung ≥ 5 Punkte, Woche 36) Ereignisse: 61,2 vs. 79,6 % OR [95 %-KI]: 0,41 [0,30; 0,54] p-Wert: $<0,0001$	
	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte Monate (Median): 11,2 vs. 5,6 HR [95 %-KI]: 0,69 [0,56; 0,85] p-Wert: 0,0003	
Sicherheit		
Behandlungsdauer	Wochen (Median): 39,9 vs. 26,8	kein zusätzlicher Schaden
Mind. 1 UE	Ereignisse: 98,3 vs. 98,0 % RR [95 %-KI]: 0,9000 [0,7899; 1,0255] p-Wert: 0,1136	
Mind. 1 UE CTC-Grad ≥ 3	Ereignisse: 73,2 vs. 66,9 % RR [95 %-KI]: 0,9160 [0,7848; 1,0693] p-Wert: 0,2665	
Mind. 1 SUE	Ereignisse: 48,4 vs. 35,5 % RR [95 %-KI]: 1,701 [1,306; 2,216] p-Wert: 0,5708	
≥ 1 zum dauerhaften Absetzen mind. eines Prüfpräparats der Studienmedikation führendes UE	Ereignisse: 19,9 vs. 20,8 % RR [95 %-KI]: 0,7066 [0,5203; 0,9409] p-Wert: 0,0175	
Tod ≤ 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation	Ereignisse: 5,4 vs. 4,6 % RR [95 %-KI]: 0,7214 [0,5286; 0,9844] p-Wert: 0,5697	
<p>CR: Komplette Remission; CTC: Common Terminology Criteria; EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; FACT/GOG-NTx: Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; mind.: Mindestens; n. e.: Nicht erreicht, OR: Odds Ratio; Relatives Risiko; sCR: Stringente komplette Remission; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib und Dexamethason; vs.: Versus.</p>		

Mortalität

Patienten unter Carfilzomib hatten im Vergleich zu Patienten unter Bortezomib ein um 20 % reduziertes Risiko zu versterben (HR [95 %-KI]: 0,805 [0,646; 1,003]; $p=0,0526$). Die mediane Dauer der Nachbeobachtung lag zum Zeitpunkt der Analyse bei 27,3 Monaten (95 %-KI: 26,8; 28,1) im Carfilzomib-Arm und 26,2 Monaten (95 %-KI: 25,3; 26,9) im Bortezomib-Arm. Das mediane Gesamtüberleben wurde noch in keinem der Studienarmen erreicht.

Die Reduktion des Mortalitätsrisikos durch Carfilzomib gegenüber Bortezomib stellt insbesondere vor dem Hintergrund des fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums (rezidiertes und/oder refraktäres multiples Myelom) eine bemerkenswerte Verbesserung der Prognose für die Patienten dar. Da es sich bei den vorliegenden Ergebnissen noch nicht um die finale Analyse handelt und der Vorteil im Gesamtüberleben von Carfilzomib noch keine statistische Signifikanz erreicht hat, lässt sich das Ausmaß des Zusatznutzens nicht exakt bestimmen. Für die Nutzendimension Mortalität ist damit ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** belegt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben zeigte sich eine signifikante Überlegenheit von Carfilzomib: Das mediane progressionsfreie Überleben lag im Carfilzomib-Arm bei 18,7 Monaten im Vergleich zu 9,4 Monaten im Bortezomib-Arm. Dies entspricht etwa einer Verdoppelung des progressionsfreien Überlebens gegenüber Bortezomib (HR [95 %-KI]: 0,533 [0,437; 0,651]; $p<0,0001$). Das unter Carfilzomib erreichte progressionsfreie Überleben von knapp 19 Monaten stellt ein unter einer Zweifachkombination bisher nicht erreichtes Therapieergebnis in der Rezidivsituation dar. Diese Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ist für rezidierte Myelompatienten von großer Bedeutung, da eine Krankheitsprogression in der Regel ein (Wieder)auftreten oder eine Verschlimmerung der teilweise stark beeinträchtigenden Symptomatik bedeutet und diese unter anderem in einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie einer Verkürzung der Lebenserwartung resultieren kann (Mols et al. 2012, Jordan et al. 2014, Ludwig et al. 2014a).

Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie

Carfilzomib zeigte gegenüber Bortezomib ebenfalls einen signifikanten Vorteil bezüglich der Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie. Patienten im Carfilzomib-Arm hatten zum Zeitpunkt der Interimsanalyse somit eine um 56,6 % statistisch signifikant reduzierte Wahrscheinlichkeit eine nachfolgende Therapie zu erhalten (HR [95 %-KI]: 0,434 [0,339; 0,555]; $p<0,0001$). Ein Aufschub der nachfolgenden Therapie ist für den betroffenen Patienten relevant, da hierdurch das Auftreten eines klinischen Krankheitsprogresses oder das Risiko bevorstehender Endorganschäden verzögert werden kann. Darüber hinaus werden psychische Belastungen, die durch das Bewusstwerden des Erkrankungsprogresses auftreten können, aufgeschoben. Da nachfolgende Therapien zudem mit belastenden Nebenwirkungen

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

Ansprechen

Die Überlegenheit von Carfilzomib gegenüber Bortezomib konnte auch für die Endpunkte zum Ansprechen gezeigt werden: Die Gesamtansprechrates lag im Carfilzomib-Arm bei 76,9 % im Vergleich zu 62,6 % im Bortezomib-Arm. Dies entsprach einer Verbesserung des Gesamtansprechens um 14,3 % (OR [95 %-KI]: 2,032 [1,5191; 2,718]; $p < 0,0001$). Eine komplette oder stringente komplette Remission (\geq CR) wurde unter Carfilzomib im Vergleich zu Bortezomib mehr als doppelt so häufig erreicht (Kd: 12,5 %; Vd: 6,2 %; OR [95 %-KI]: 2,140 [1,344; 3,408] $p = 0,0005$). Diese Tiefe der Remission war für Patienten in ENDEAVOR insbesondere deshalb relevant, da sie mit einer günstigeren Prognose verbunden war: Eine tiefere Remission ging mit einem längeren Gesamtüberleben einher. Die Behandlung mit Carfilzomib führte nicht nur zu einer besseren Qualität (Tiefe) der Remission, sondern sie konnte darüber hinaus auch die Remissionsdauer um 10,9 Monate verlängern (Kd: 21,3 Monate; Vd: 10,4 Monate; $p < 0,0001$). Die Verdopplung der Remissionsdauer bedeutet für den Patienten eine Verzögerung des Wiederauftretens der Erkrankung, insbesondere auch möglicher psychischer Belastungen, die mit dem Bewusstwerden des Erkrankungsprogresses durch einen Rückfall assoziiert sind.

Periphere Neuropathien

Periphere Neuropathien mit CTC-Grad ≥ 2 (mäßige Symptome; eingeschränkte instrumentelle Alltagsaktivitäten) und Grad ≥ 3 (schwere Symptome; eingeschränkte Selbstversorgung) traten deutlich seltener unter Carfilzomib im Vergleich zu Bortezomib auf. Im Bortezomib-Arm wurden periphere Neuropathien mit CTC-Grad ≥ 2 fünfmal häufiger als im Carfilzomib-Arm beobachtet (Kd: 6,0 %; Vd: 32,0 %; OR [95 %-KI]: 0,137 [0,089; 0,210]; $p < 0,0001$) und mit CTC-Grad ≥ 3 viermal häufiger (Kd: 2,2 %; Vd: 8,1 %; OR [95 %-KI]: 0,250 [0,123; 0,509]; $p < 0,0001$). Insgesamt mussten 4,2 % der Patienten ihre Therapie mit Bortezomib aufgrund einer peripheren Neuropathie abbrechen, hingegen nur 0,2 % der mit Carfilzomib behandelten Patienten. Damit gehörte die periphere Neuropathie zu den häufigsten toxisitätsbedingten Ursachen, die zu einem Abbruch der Therapie führten. Der gezeigte statistisch signifikante Unterschied im Auftreten der peripheren Neuropathie ist besonders bemerkenswert, da 84,6 % der Patienten im Vd-Arm Bortezomib subkutan erhielten und es bekannt ist, dass periphere Neuropathien bei subkutaner Anwendung von Bortezomib im Vergleich zur intravenösen Anwendung deutlich seltener auftreten (Moreau et al. 2011). Auch im Vergleich zur subkutanen Bortezomibgabe zeigten sich unter Carfilzomib signifikant weniger periphere Neuropathien mit CTC-Grad ≥ 2 (Kd: 6,5 %; Vd: 33,9 %; OR [95 %-KI]: 0,135 [0,084; 0,218]; $p < 0,0001$). Periphere Neuropathien sind teilweise irreversibel und für Patienten sehr belastend: Sie können mit starken Schmerzen und erheblichen Einschränkungen der Alltagsaktivitäten einhergehen und zu einer kompletten Unselbstständigkeit/Pflegebedürftigkeit führen (Cavaletti et al. 2010, Mohty et al. 2010). Dies bedeutet für die Patienten eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verschlechterung der Lebensqualität (Beijers et al. 2016). Viele Patienten mit einer Bortezomib-induzierten peripheren

Neuropathie benötigen eine Dosisreduktion oder gar Behandlungsunterbrechungen (Palumbo et al. 2011, Jakubowiak 2012, Martin et al. 2013), die sich allerdings negativ auf die Wirksamkeit der Behandlung auswirken (Jagannath et al. 2004). Im Median dauert es drei Monate nach Absetzen der Bortezomib-Therapie, bis eine Verbesserung oder eine Auflösung der PN-Symptome erreicht wird; in einigen Fällen dauert dies sogar bis zu zwei Jahren (Argyriou et al. 2008). Die hier gezeigte signifikante Verringerung des Risikos peripherer Neuropathien mit CTC-Grad ≥ 2 und Grad ≥ 3 stellt daher eine bisher nicht erreichte relevante Verbesserung der Morbidität von Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem multiplem Myelom dar.

Gesamtschau Morbidität

Gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen u. a. bei einer Abschwächung schwerer Symptome und einer spürbaren Linderung der Erkrankung vor. Eine Behandlung von Myelompatienten in der Rezidivsituation mit Carfilzomib erzielt gegenüber Bortezomib eine bisher nicht erreichte signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Zeit bis zur nächsten Behandlung, eine Verbesserung der Qualität und Dauer der Remission sowie eine signifikante Verringerung des Risikos peripherer Neuropathien. In Hinblick auf die Nutzendimension Morbidität ist damit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand von drei breit eingesetzten und validierten Fragebögen erhoben: Dem onkologiespezifischen EORTC QLQ-C30, dem myelomspezifischen EORTC QLQ-MY20 sowie dem neurotoxizitätsspezifischen Fragebogen FACT/GOG-Ntx. Die Rücklaufquoten der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und der FACT/GOG-Ntx Skala „Neurotoxizität“ (zwischen 75 und 91 %) sind unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung, die sich allgemein negativ auf die Bereitschaft Fragen zur Lebensqualität zu beantworten auswirkt, als sehr hoch anzusehen.

Gruppenunterschiede

Bei Betrachtung der Gruppenunterschiede der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 zeigten Patienten unter Carfilzomib im Vergleich zu Patienten unter Bortezomib über alle Messzeitpunkte hinweg eine signifikant bessere Lebensqualität ($p < 0,0001$). Der a priori definierte klinisch relevante Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (5 Punkte) wurde ab Woche 60 übertroffen (Differenz: 5,36 bis 5,84 Punkte). Diese Ergebnisse wurden durch die weiteren Symptom- und Funktionsskalen der Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-MY20 untermauert, auch wenn nicht alle Parameter signifikant unterschiedlich waren. Insbesondere in den QLQ-C30-Skalen „Physische Funktion“ und „Schmerz“ sowie die QLQ-MY20-Skala „Nebenwirkungen der Behandlung“ wiesen Patienten im Kd-Arm eine signifikant bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität auf ($p < 0,0001$). Die Ergebnisse der Skala „Neurotoxizität“ des FACT/GOG-Ntx unterstreichen den oben gezeigten signifikanten Vorteil bezüglich des Auftretens peripherer Neuropathien

nochmal. Zu allen Messzeitpunkten wurde unter Carfilzomib eine bessere neurotoxizitätsspezifische Lebensqualität erreicht und der klinisch relevante Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen von 3,3 Punkten wurde ab Woche 60 übertroffen (Differenz: 3,38 bis 3,96 Punkte).

Responderanalyse

Die durch den Krankheitsverlauf unvermeidbare Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird durch Carfilzomib ebenfalls reduziert. Patienten im Kd-Arm hatten über alle Behandlungszyklen hinweg eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“. Die Anzahl Studienteilnehmer, die eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte hatten, nahm über die Zeit in beiden Armen zu. In Woche 36 erreichten beispielsweise mit 67,0 % signifikant weniger der Patienten unter Carfilzomib im Vergleich zu 81,9 % der Patienten unter Bortezomib eine klinisch relevante Verschlechterung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ (OR [95 %-KI]: 0,45 [0,33; 0,61]; $p < 0,0001$). Diese Ergebnisse der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ des QLQ-C30 Fragebogens zugunsten von Carfilzomib wurden in allen weiteren Symptom- und Funktionsskalen des QLQ-C30 und QLQ-MY20 bestätigt. Auch im FACT/GOG-Ntx Fragebogen zur „Neurotoxizität“ zeigte Carfilzomib ebenfalls eine klare Überlegenheit gegenüber Bortezomib und unterstreicht den bereits dargestellten signifikanten Vorteil von Carfilzomib bezüglich des Auftretens peripherer Neuropathien (Woche 36: OR [95 %-KI]: 0,41 [0,30; 0,54]; $p < 0,0001$).

Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung

Die Überlegenheit von Carfilzomib gegenüber Bortezomib zeigte sich ferner in der Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um mindestens 10 Punkte (QLQ-C30 und QLQ-MY20) bzw. um mindestens 5 Punkte (FACT/GOG-Ntx) gegenüber dem Studienbeginn. In der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ des QLQ-C30 wurde die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Carfilzomib statistisch signifikant verlängert (HR [95 %-KI]: 0,78 [0,65; 0,93]; $p = 0,0041$). In der Gesamtschau wurden diese Ergebnisse der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ zugunsten von Carfilzomib in den weiteren Symptom- und Funktionsskalen der Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-MY20 bestätigt, auch wenn nicht alle Parameter signifikant unterschiedlich waren. Insbesondere in den QLQ-C30-Skalen „Physische Funktion“ und „Übelkeit/Erbrechen“ sowie die QLQ-MY20-Skala „Nebenwirkungen der Behandlung“ wurde die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung statistisch signifikant verbessert. Hinsichtlich der medianen Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Skala „Neurotoxizität“ des FACT/GOG-Ntx war Carfilzomib ebenfalls signifikant überlegen (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,56; 0,85]; $p = 0,0003$). Dieses Ergebnis zur Verlängerung der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung unterstreicht den Vorteil von Carfilzomib bezüglich des Auftretens peripherer Neuropathien.

Gesamtschau gesundheitsbezogene Lebensqualität

Da die myelombedingte Symptomatik allgemein mit einer deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten einhergeht (Mols et al. 2012, Jordan et al. 2014), wird in der Therapie des multiplen Myeloms insbesondere der Aufschub einer Verschlechterung der Lebensqualität angestrebt. Die Daten von ENDEAVOR zeigen, dass die neue Therapiekombination aus Carfilzomib und Dexamethason eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Behandlungsverlauf über einen längeren Zeitraum aufschieben kann. Gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen u. a. bei einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung ohne zusätzliche therapiebedingten Nebenwirkungen wie z. B. periphere Neuropathien vor. Die durch Carfilzomib erreichte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt somit einen **beträchtlichen Zusatznutzen** dar.

Sicherheit

Das Sicherheitsprofil zwischen Carfilzomib und Bortezomib war insgesamt ausgeglichen. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass Studienteilnehmer des Interventions-Arms deutlich länger behandelt wurden, als die des Kontroll-Arms (mediane Behandlungsdauer: 39,9 Wochen im Kd-Arm im Vergleich zu 26,8 Wochen im Vd-Arm).

Bei nahezu allen Patienten beider Studienarme wurde mindestens ein unerwünschtes Ereignis beobachtet (Kd: 98,3 %; Vd: 98,0 %). Unerwünschte Ereignisse vom CTC-Grad ≥ 3 traten bei 73,2 % der mit Carfilzomib behandelten Patienten sowie 66,9 % der mit Bortezomib behandelten Patienten auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten unter Carfilzomib bei 48,5 % beziehungsweise 35,5 % der Patienten unter Bortezomib auf. Der Anteil der Patienten, die mindestens ein zum dauerhaften Absetzen eines Prüfpräparates der Studienmedikation führendes unerwünschtes Ereignis hatten, war in beiden Studienarmen vergleichbar (Kd: 19,9 %; Vd: 20,8 %). Auch der Patientenanteil, bei dem ein unerwünschtes Ereignis zum dauerhaften Absetzen von Carfilzomib bzw. Bortezomib führte, war zwischen den Studienarmen ausgeglichen (Kd: 17,1 %; Vd: 17,5 %). Ferner war die Gesamtrate der Patienten, die innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation verstarben, in beiden Studienarmen vergleichbar (Kd: 3,9 %; Vd: 3,5 %).

Die häufigsten unerwünschte Ereignisse CTC-Grad ≥ 3 waren unter Carfilzomib die Ereignisse Anämie (Kd: 14,5 %; Vd: 9,9 %), Hypertonie (Kd: 8,9 %; Vd: 2,6 %) und Thrombozytopenie (Kd: 8,4 %; Vd: 9,4 %). Diese Ereignisse sind in der Regel im klinischen Alltag gut handhabbar. Im Bortezomib-Arm traten neben Anämie und Thrombozytopenie, Pneumonie (Kd: 6,9 %; Vd: 7,9 %) und Fatigue (Kd: 5,4 %; Vd: 7,0 %) am häufigsten auf.

Bei den a priori definierten unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (CTC-Grad ≥ 3) traten im Carfilzomib-Arm und im Bortezomib-Arm Infektionen und Befall (Kd: 24,4 %; Vd: 19,1 %), Erythrozytopenie (Kd: 14,7 %; Vd: 9,1 %) und Leukozytopenie (Kd: 14,5 %; Vd: 9,9 %) am häufigsten auf. Gruppenunterschiede von mehr als 5 Prozentpunkten zwischen den Behandlungsarmen wurden nur bei den Ereignissen Leukozytopenie

und Hypertonie beobachtet. Hierbei handelt es sich um gut zu überwachende und therapierbare Ereignisse.

In der Gesamtschau ist das Sicherheitsprofil zwischen Carfilzomib und Bortezomib bei deutlich längerer Behandlungsdauer unter Carfilzomib ausgeglichen (Kd: 39,9 Wochen; Vd: 26,8 Wochen). Bezüglich der Reduktion der Neurotoxizität konnte, wie im Abschnitt Morbidität dargestellt, ein signifikanter Vorteil zugunsten von Carfilzomib gezeigt werden. Daher bestehen **keine Hinweise** auf ein **erhöhtes oder verändertes Schadenspotential** von Carfilzomib im Vergleich zu Bortezomib.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Zusammenfassend ist das **Ausmaß des Zusatznutzens von Carfilzomib** auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades des rezidierten und/oder refraktären multiplen Myeloms und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung als **beträchtlich** einzustufen. Carfilzomib eröffnet Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, eine Chance auf:

- Verlängerung des Überlebens
- Lang anhaltende Krankheitsfreiheit
- Verlängerung des Ansprechens und Verbesserung der Ansprechqualität
- Klinisch relevante Reduktion des Risiko für eine therapieinduzierte periphere Neuropathie
- Klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität
- Insgesamt gute Verträglichkeit

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-52: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

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

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage 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 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

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

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Tabelle 4-53: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Datenquellen
2011-003 (ENDEAVOR)	Studienbericht (Amgen 2015a)
	Studienprotokoll (Amgen)
	Statistischer Analyseplan (Amgen 2014)
	<u>clinicaltrials.gov:</u> NCT01568866 (CTGOV 2012)
	<u>clinicaltrialsregister.eu:</u> 2012-000128-16 (CTEU 2012)
	<u>ICTRP:</u> NCT01568866 (ICTRP 2012)
	<u>Klinische Prüfungen PharmNet.Bund:</u> 2012-000128-16 (PharmNet.Bund 2012)
Publikation (Dimopoulos et al. 2015)	
Post-hoc-Analysen (Amgen 2016c, Amgen 2016f, Amgen 2016d, Amgen 2016e)	

4.7 Referenzliste

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

1. Amgen. 2014. Statistical Analysis Plan (2011-003): A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Carfilzomib Plus Dexamethasone vs. Bortezomib Plus Dexamethasone in Patients with Relapsed Multiple Myeloma (ENDEAVOR).
2. Amgen. 2015a. Clinical Study Report (2011-003): A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Carfilzomib Plus Dexamethasone vs. Bortezomib Plus Dexamethasone in Patients with Relapsed Multiple Myeloma (ENDEAVOR).
3. Amgen. 2015b. Clinical Study Protocol (2011-003): Amendment 4: A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Carfilzomib Plus Dexamethasone vs. Bortezomib Plus Dexamethasone in Patients with Relapsed Multiple Myeloma (ENDEAVOR).
4. Amgen. 2016a. Nachberechnungen zu 2011-003 (ENDEAVOR): Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie.
5. Amgen. 2016b. Fachinformation. Kyprolis® Durchstechflasche. Stand der Information Juni 2016.
6. Amgen. 2016c. Nachberechnungen zu 2011-003 (ENDEAVOR): Endpunkt Sicherheit.
7. Amgen. 2016d. Nachberechnungen zu 2011-003 (ENDEAVOR): Endpunkt Lebensqualität.
8. Amgen. 2016e. Nachberechnungen zu 2011-003 (ENDEAVOR): Endpunkt Periphere Neuropathien.
9. Amgen. 2016f. Nachberechnungen zu 2011-003 (ENDEAVOR): Endpunkt Ansprechen.
10. Anderson K.C., Kyle R.A., et al. 2008. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. *Leukemia*, 22(2): S231-239.
11. Argyriou A.A., Iconomou G., et al. 2008. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature. *Blood*, 112(5): S1593-1599.
12. Augustson B.M., Begum G., et al. 2005. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002--Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol*, 23(36): S9219-9226.
13. Beijers A.J., Vreugdenhil G., et al. 2016. Chemotherapy-induced neuropathy in multiple myeloma: influence on quality of life and development of a questionnaire to compose common toxicity criteria grading for use in daily clinical practice. *Support Care Cancer*, 24(6): S2411-2420.
14. Bladé J., Samson D., et al. 1998. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *Br J Haematol*, 102(5): S1115-1123.
15. Calhoun E.A., Welshman E.E., et al. 2003. Psychometric evaluation of the Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (Fact/GOG-Ntx) questionnaire for patients receiving systemic chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 13(6): S741-748.

16. Cavaletti G. & Jakubowiak A.J. 2010. Peripheral neuropathy during bortezomib treatment of multiple myeloma: a review of recent studies. *Leuk Lymphoma* 51(7): S1178-1187.
17. Celgene. 2015. Fachinformation. Thalidomide Celgene 50 mg Hartkapseln. Stand der Information November 2015.
18. Chanan-Khan A.A. & Giralt S. 2010. Importance of achieving a complete response in multiple myeloma, and the impact of novel agents. *J Clin Oncol*, 28(15): S2612-2624.
19. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2016. European Public Assessment Report (EPAR): Kyprolis.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003790/human_med_001932.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
20. Cocks K., King M., et al. 2011. Evidence based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *J Clin Oncol*, 29(1): S89-96.
21. clinicaltrialsregister.eu (CTEU). 2012. Phase 3 Study With Carfilzomib and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma Patients (ENDEAVOR) (2012-000128-16). Stand der Information Juli 2016.
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-000128-16+>
22. ClinicalTrials.gov (CTGOV). 2012. Phase 3 Study With Carfilzomib and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma Patients (ENDEAVOR) (NCT01568866). Stand der Information Juli 2016.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01568866?term=NCT01568866&rank=1>
23. Delforge M., Dhawan R., et al. 2012. Health-related quality of life in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients treated with VMP vs. MP: results from the VISTA trial. *Eur J Haematol*. 89(1): S16-27.
24. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). 2013. Multiples Myelom Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (Druckfassung), Stand der Information September 2013.
25. Dimopoulos M.A., Kastritis E., et al. 2008. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia*, 22(8): S1485-1493.
26. Dimopoulos M.A., Moreau P., et al. 2015. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*, 17(1): S27-38.
27. Dubois D., Dhawan R., et al. 2006. Descriptive and prognostic value of patient-reported outcomes: the bortezomib experience in relapsed and refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 24(6): S976-982.
28. Durie B.G., Harousseau J.L., et al. 2006. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 20(9): S1467-1473.
29. Durie B.G. 2011. Concise Review of the Disease and Treatment Options. Multiple Myeloma. 2011/2012 Edition. International Myeloma Foundation.
http://myeloma.org/pdfs/CR2011-Eng_b1.pdf
30. Ellis S., Carroll K.J., et al. 2008. Analysis of duration of response in oncology trials. *Contemp Clin Trials*, 29(4): S456-465.

31. European Medicines Agency (EMA). 2012. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf
32. Commission of the European Communities (EU Kommission). 2008. Commission decision of 03-VI-2008 relating to the designation of "Carfilzomib" as an orphan medicinal product under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council. Stand der Information 03.06.2008.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2013. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35 SGB V - Crizotinib.
https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2301/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_TrG.pdf
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2014. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35 SGB V - Pomalidomid.
https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2693/2014-02-20_AM-RL-XII_Pomalidomid_2013-09-01-D-075_TrG.pdf
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2015. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 16. April 2015.
https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i .V. m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Panobinostat.
https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1152/2015-D-180_Nutzenbewertung-GBA_Panobinostat.pdf
37. Harousseau J.L., Dimopoulos M.A., et al. 2010. Better quality of response to lenalidomide plus dexamethasone is associated with improved clinical outcomes in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Haematologica*, 95(10): S1738-1744.
38. Herrera G.A., Joseph L., et al. 2004. Renal pathologic spectrum in an autopsy series of patients with plasma cell dyscrasia. *Arch Pathol Lab Med*, 128(8): S875-879.
39. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (HHS). 2010. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.3.
http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf
40. Hurtz H.-J., Knauf W., et al. 2014. Multiple myeloma and neurotoxicity: Patient-reported and physician-recorded findings from the German prospective TLN Registry and the LyTox project. Posterdiskussion: Multiples Myelom II. Poster P861. Conference: Jahrestagung der DGHO, OeGHO, SGMO und SGH (Hamburg, Germany). *Oncol Res Treat*, 37 (Suppl. 5): S286.
41. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2012. Phase 3 Study With Carfilzomib and Dexamethasone Versus Velcade and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma Patients ENDEAVOR (NCT01568866). Stand der Information Juli 2016. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01568866>

42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2015. IQWiG Methodenpapier Version 4.2: Allgemeine Methoden. https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf
43. Jaeschke R., Singer J., et al. 1989. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials*. 10(4): S407-415.
44. Jagannath S., Barlogie B., et al. 2004. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol* 127(2): S165-172.
45. Jakubowiak A. 2012. Novel therapies for relapsed/refractory multiple myeloma: how can we improve on "salvage" therapy? *Semin Hema*, 49(3 Suppl 1): S1-2.
46. Janssen-Cilag. 2016. Fachinformation. VELCADE® 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand der Information Januar 2016.
47. Jordan K., Proskorovsky I., et al. 2014. Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study. *Support Care Cancer*, 22(2): S417-426.
48. Kautio A.L., Haanpää M., et al. 2011. Burden of chemotherapy-induced neuropathy--a cross-sectional study. *Support Care Cancer* 19(12): S1991-1996.
49. Kvam A.K., Fayers P.M., et al. 2011. Responsiveness and minimal important score differences in quality-of-life questionnaires: a comparison of the EORTC QLQ-C30 cancer specific questionnaire to the generic utility questionnaires EQ-5D and 15D in patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 87(4): S330-337.
50. Kyriakou C., Murphy P., et al. 2015. Health-Related Quality of Life in Lenalidomide and Bortezomib Treated Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Session: 902 - Health Services and Outcomes Research – Malignant Diseases: Poster I. Abstract 2085. Conference: 57th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition (Orlando, USA)
51. Lee S.J., Richardson P.G., et al. 2008. Bortezomib is associated with better health-related quality of life than high-dose dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: results from the APEX study. *Br J Haematol* 143(4): S511-519.
52. Leleu X., Petrucci M.T., et al. 2013. Psychometric Performance Of The EORTC Quality-Of-Life Core Questionnaire (QLQ-C30) and QLQ-Multiple Myeloma (QLQ-MY20) In Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). Session: 901 - Health Services and Outcomes Research: Poster I. Abstract 1721. Conference: ASH Annual Meeting 2013 (New Orleans, USA).
53. Leleu X., Mateos M., et al. 2015. Assessment of Multiple Myeloma Patient Preferences on Treatment Choices: An International Discrete Choice Study Session: 901. Health Services and Outcomes Research. Abstract 2086. Conference: 57th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition (Orlando, USA).
54. Lonial S. & Anderson K.C. 2014. Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma. *Leukemia*, 28(2): S258-268.
55. Lonial S., Dimopoulos M., et al. 2015. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 373(7): S621-631.
56. Lopez A., Mateos M.V., et al. 2015. Patterns of relapse and outcome of elderly multiple myeloma patients treated as front-line therapy with novel agents combinations. *Leuk Res Rep*, 4(2): S64-69.
57. Ludwig H., Miguel J.S., et al. 2014a. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia*, 28(5): S981-992.

58. Ludwig H., Sonneveld P., et al. 2014b. European perspective on multiple myeloma treatment strategies in 2014. *Oncologist*, 19(8): S829-844.
59. Mallinckrodt C.H., Lane P.W., et al. 2008. Recommendations for the primary analysis of continuous endpoints in longitudinal clinical trials. *Drug Inf J*, 42: S303-319.
60. Martin T.G., Panjabi S., et al. 2013. Association of treatment induced peripheral neuropathy (TIPN) with treatment patterns and outcomes in patients (pts) with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM). *Blood*, 122(21): S1750.
61. Mateos M.V., Richardson P.G., et al. 2015. Effect of cumulative bortezomib dose on survival in multiple myeloma patients receiving bortezomib-melphalan-prednisone in the phase III VISTA study. *Am J Hematol*, 90(4): S314-319.
62. MD Anderson Cancer Center. The University of Texas MD Anderson Cancer Center. 2012. Patient Education: Peripheral Neuropathy. Patient Education Office.
63. Meyer-Rosberg K., Kvarnstrom A., et al. 2001. Peripheral neuropathic pain--a multidimensional burden for patients. *Eur J Pain* 5(4): S379-389.
64. Moher D., Hopewell S., et al. 2012. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg*, 10(1): S28-55.
65. Mohty B., El-Cheikh J., et al. 2010. Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: background and practical recommendations. *Haematologica*, 95(2): S311-319.
66. Mols F., Oerlemans S., et al. 2012. Health-related quality of life and disease-specific complaints among multiple myeloma patients up to 10 yr after diagnosis: results from a population-based study using the PROFILES registry. *Eur J Haematol*. 89(4): S311-319.
67. Mols F., Beijers T., et al. 2014. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its association with quality of life: a systematic review. *Support Care Cancer* 22(8): S2261-2269.
68. Moreau P., Pylypenko H., et al. 2011. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol*, 12(5): S431-440.
69. Moreau P., Masszi T., et al. 2015. Ixazomib, an Investigational Oral Proteasome Inhibitor (PI), in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone (IRd), Significantly Extends Progression-Free Survival (PFS) for Patients (Pts) with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): The Phase 3 Tourmaline-MM1 Study (NCT01564537). *Blood*, 126(23): S727-727.
70. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 2015. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. Version 2.2016. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf
71. Niesvizky R., Richardson P.G., et al. 2008. The relationship between quality of response and clinical benefit for patients treated on the bortezomib arm of the international, randomized, phase 3 APEX trial in relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol*, 143(1): S46-53.
72. Oshima K., Kanda Y., et al. 2001. Clinical and pathologic findings in 52 consecutively autopsied cases with multiple myeloma. *Am J Hematol*, 67(1): S1-5.
73. Osoba D., Rodrigues G., et al. 1998. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*, 16(1): S139-144.
74. Palumbo A. & Anderson K. 2011. Multiple myeloma. *N Engl J Med*, 364(11): S1046-1060.

75. Palumbo A., Bringhen S., et al. 2014a. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: updated follow-up and improved survival. *J Clin Oncol* 32(7): S634-640.
76. Palumbo A., Cavallo F., et al. 2014b. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*, 371(10): S895-905.
77. Palumbo A., Rajkumar S.V., et al. 2014c. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*, 32(6): S587-600.
78. Palumbo A., Dimopoulos M.A., et al. 2015. Twin randomized studies of daratumumab (DARA; D) plus standard of care (lenalidomide/dexamethasone or bortezomib/dexamethasone [DRd or DVd]) versus Rd or Vd alone in relapsed or refractory multiple myeloma (MM): 54767414MMY3003 (Pollux) and 54767414MMY3004 (Castor). Poster Session, Lymphoma and Plasma Cell Disorders. Abstract TPS8609. Conference: Conference: 2015 ASCO Annual Meeting (Chicago, USA).
79. Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (PharmNet.Bund). 2012. Phase 3 Study With Carfilzomib and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma Patients (ENDEAVOR) (2012-000128-16). Stand der Information Juli 2016.
<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>
80. Rajkumar S.V. 2011. Multiple myeloma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*, 86(1): S57-65.
81. Rajkumar S.V., Harousseau J.L., et al. 2011. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*, 117(18): S4691-4695.
82. Ralston S.H., Gallacher S.J., et al. 1990. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med*, 112(7): S499-504.
83. Richardson P.G., Sonneveld P., et al. 2007. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood*, 110(10): S3557-3560.
84. Richardson P.G., Delforge M., et al. 2012. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia*, 26(4): S595-608.
85. Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (RKI). 2015. Krebs in Deutschland 2011/2012 (10. Ausgabe). http://www.gekid.de/Doc/krebs_in_deutschland_2015.pdf
86. Saad F., Lipton A., et al. 2007. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer*, 110(8): S1860-1867.
87. San-Miguel J.F., Hungria V.T., et al. 2014. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 15(11): S1195-1206.
88. Schulz K.F., Altman D.G., et al. 2010. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Trials*, 11: S32.
89. Smith A., Wisloff F., et al. 2005. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol*, 132(4): S410-451.

90. Sonneveld P., Schmidt-Wolf I.G., et al. 2012. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol* 30(24): S2946-2955.
91. Stewart A.K., Rajkumar S.V., et al. 2014. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 372(2): S142-152.
92. Stockler M.R., Hilpert F., et al. 2014. Patient-reported outcome results from the open-label phase III AURELIA trial evaluating bevacizumab-containing therapy for platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 32(13): S1309-1316.
93. Straka C., Oduncu F.S., et al. 2012. Kapitel: Therapeutisches Konzept. In: Straka, C. & Dietzfelbinger, H. (Hrsg.) *Multiple Myelom*, Germering/München: Zuckschwerdt.
94. Stringer S., Basnayake K., et al. 2011. Recent advances in the pathogenesis and management of cast nephropathy (myeloma kidney). *Bone Marrow Res*, 2011: S493697.
95. Wisloff F., Eika S., et al. 1996. Measurement of health-related quality of life in multiple myeloma. Nordic Myeloma Study Group. *Br J Haematol*, 92(3): S604-613.
96. Wong S.S., Wilczynski N.L., et al. 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*, 94(4): S451-455.
97. Yost K.J., Cella D., et al. 2005. Minimally important differences were estimated for the Functional Assessment of Cancer Therapy-Colorectal (FACT-C) instrument using a combination of distribution- and anchor-based approaches. *J Clin Epidemiol* 58(12): S1241-1251.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

Datenbankname	CCTR93 (Cochrane Central Register of Controlled Trials)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	04.07.2016
Zeitsegment	1948 bis Datum der Suche
Suchfilter	-

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
2	CCTR93	935.884
3	FT=CARFILZOMIB	20
4	FT=KYPROLIS	0
5	FT=(PR-171 OR PR171 OR PX-171-007 OR PX171007)	1
6	FT="(2S)-4-METHYL-N-[(1S)-1-[(2S)-4-METHYL-1-[(2R)-2-METHYLOXIRAN-2-YL]-1-OXOPENTAN-2-YL]CARBAMOYL)-2-PHENYLETHYL]-2-[(2S)-2-[2-(MORPHOLIN-4-YL)ACETAMIDO]-4-PHENYLBUTANAMIDO]PENTANAMIDE"	0
7	3 TO 6	20
8	CT=MULTIPLE MYELOMA	1.330
9	CT=MULTIPLE MYELOMAS	1.330
10	CT=MYELOMA MULTIPLE	1.330
11	CT=MYELOMA, MULTIPLE	1.330
12	CT=MYELOMA, PLASMA CELL	1.330
13	CT=MYELOMA, PLASMA-CELL	1.330
14	CT=MYELOMAS, MULTIPLE	1.330
15	CT=MYELOMAS, PLASMA CELL	1.330
16	CT=MYELOMAS, PLASMA-CELL	1.330
17	CT=MYELOMATOSES	1.330
18	CT=MYELOMATOSIS	1.330
19	CT=PLASMA CELL MYELOMA	1.330
20	CT=PLASMA CELL MYELOMAS	1.330
21	CT=PLASMA-CELL MYELOMA	1.330
22	CT=PLASMA-CELL MYELOMAS	1.330
23	CT=PLASMACYTOMA	20
24	CT=PLASMACYTOMAS	20
25	CT=KAHLER DISEASE	1.330
26	FT=MULTIPLE#, MYELOM##	2.102
27	FT=PLASMA CELL?, MYELOM##	12
28	FT=MYELOMATOS%S	28
29	FT=PLASMA%YTOM##	24

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
30	FT=(KAHLER##, DISEASE# OR KAHLER'S, DISEASE)	0
31	8 TO 30	2.119
32	7 AND 31	19
33	32 AND PPS=HUMAN	19
34	33 AND LA=(ENGL; GERM)	19

a: Suchschritt 1: Treffer in allen Datenbanken (CCTR93; ME60; EM74: 55.075.712 Hits)
 CT: Controlled Term; DIMDI: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information;
 DT: Document Type; FT: Freitext; TE: Terminology; TI: Title

Datenbankname	ME60 (MEDLINE)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	04.07.2016
Zeitsegment	1960 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (Wong et al. 2006)

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
35	ME60	26.208.565
36	TE=CARFILZOMIB	195
37	FT=CARFILZOMIB	430
38	FT=KYPROLIS	16
39	FT=(PR-171 OR PR171 OR PX-171-007 OR PX171007)	11
40	FT="(2S)-4-METHYL-N-[(1S)-1-[(2S)-4-METHYL-1-[(2R)-2-METHYLOXIRAN-2-YL]-1-OXOPENTAN-2-YL]CARBAMOYL)-2-PHENYLETHYL]-2-[(2S)-2-[2-(MORPHOLIN-4-YL)ACETAMIDO]-4-PHENYLBUTANAMIDO]PENTANAMIDE"	0
41	36 TO 40	436
42	CT=MULTIPLE MYELOMA	34.168
43	CT=MULTIPLE MYELOMAS	34.168
44	CT=MYELOMA MULTIPLE	34.168
45	CT=MYELOMA, MULTIPLE	34.168
46	CT=MYELOMA, PLASMA CELL	34.168
47	CT=MYELOMA, PLASMA-CELL	34.168
48	CT=MYELOMAS, MULTIPLE	34.168
49	CT=MYELOMAS, PLASMA CELL	34.168
50	CT=MYELOMAS, PLASMA-CELL	34.168
51	CT=MYELOMATOSES	34.168
52	CT=MYELOMATOSIS	34.168
53	CT=PLASMA CELL MYELOMA	34.168

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
54	CT=PLASMA CELL MYELOMAS	34.168
55	CT=PLASMA-CELL MYELOMA	34.168
56	CT=PLASMA-CELL MYELOMAS	34.168
57	CT=PLASMACYTOMA	8.236
58	CT=PLASMACYTOMAS	8.236
59	CT=KAHLER DISEASE	34.168
60	FT=MULTIPLE#, MYELOM##	42.041
61	FT=PLASMA CELL?, MYELOM##	2.226
62	FT=MYELOMATOS%S	745
63	FT=PLASMA%YTOM##	10.149
64	FT=(KAHLER##, DISEASE# OR KAHLER'S, DISEASE)	213
65	42 TO 64	49.594
66	41 AND 65	332
67	66 AND PPS=HUMAN	313
68	DT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL	90.488
69	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	414.326
70	CT=CONTROLLED CLINICAL TRIALS AS TOPIC	5.144
71	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS AS TOPIC	103.066
72	CT=RANDOMIZATION	86.677
73	CT=DOUBLE BLIND STUDY	134.920
74	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE II	25.591
75	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE III	10.993
76	DT=CLINICAL TRIAL, PHASE IV	1.174
77	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II AS TOPIC	6.409
78	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III AS TOPIC	7.221
79	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV AS TOPIC	236
80	CT=CLINICAL TRIALS AS TOPIC AND FT=(PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)	6.669
81	FT=(TRIAL# AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	70.426
82	FT=(STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	46781
83	FT=(RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)	1.519.903
84	(74 TO 82) AND 83	37574
85	68 TO 73 OR 84	690.967
86	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/DT	414.326

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
87	RANDOMIZED/(TI; AB; CT)	443.560
88	PLACEBO/(TI; AB; CT)	177.188
89	86 TO 88	705.395
90	67 AND 85	27
91	67 AND 89	22
92	90 OR 91	30
93	92 AND LA=(ENGL; GERM)	28

a: Suchschritt 1-34: siehe Suche in der Cochrane-Datenbank
CT: Controlled Term; DIMDI: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information;
DT: Document Type; FT: Freitext; TE: Terminology; TI: Title

Datenbankname	EM74 (EMBASE)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	04.07.2016
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 (Wong et al. 2006)

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
94	EM74	27.931.263
95	CARFILZOMIB/(TI; AB)	1.105
96	KYPROLIS/(TI; AB)	27
97	(PR-171 OR PR171 OR PX-171-007 OR PX171007)/(TI; AB)	36
98	"(2S)-4-METHYL-N-[(1S)-1-[(2S)-4-METHYL-1-[(2R)-2-METHYLOXIRAN-2-YL]-1-OXOPENTAN-2-YL]CARBAMOYL)-2-PHENYLETHYL]-2-[(2S)-2-[2-PHENYLBUTANAMIDO]PENTANAMIDE"/FT	0
99	95 TO 98	1.115
100	CT=MULTIPLE MYELOMA	56.134
101	CT=MYELOMA, MULTIPLE	56.134
102	CT=MYELOMATOSIS	56.134
103	CT=PLASMA CELL MYELOMA	56.134
104	CT=KAHLER DISEASE	56.134
105	FT=MULTIPLE#, MYELOM##	61.043
106	FT=PLASMA CELL?, MYELOM##	1.094
107	FT=MYELOMATOS%S	524
108	FT=PLASMA% YTOM##	10.097
109	FT=(KAHLER##, DISEASE# OR KAHLER'S, DISEASE)	116

# ^a	Suchbegriffe	Ergebnis
110	100 TO 109	67.782
111	99 AND 110	880
112	111 AND PPS=HUMAN	850
113	CT= CONTROLLED CLINICAL TRIAL	206.611
114	CT= RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	417.929
115	CT=OPEN STUDY	23.386
116	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE II	21.255
117	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE III	21.255
118	CT=CLINICAL TRIALS, PHASE IV	896
119	CT=PHASE 2 CLINICAL TRIAL	53.731
120	CT=PHASE 3 CLINICAL TRIAL	23.639
121	CT=PHASE 4 CLINICAL TRIAL	2.135
122	CT=CLINICAL TRIALS AS TOPIC AND FT=(PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4)	7711
123	FT=(TRIAL# AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	138.163
124	FT=(STUD### AND (PHASE II OR PHASE III OR PHASE IV OR PHASE 2 OR PHASE 3 OR PHASE 4))/SAME SENT	66.693
125	FT=(RANDOM? OR CONTROLLED? OR PLACEBO? OR DOUBLE-BLIND? OR OPEN-LABEL? OR OPEN STUD?)	6.134.246
126	(116 TO 124) AND 125	93.665
127	113 TO 115 OR 126	545.394
128	RANDOM?/(TI; AB)	1.087.912
129	PLACEBO?/(TI; AB; CT)	373.364
130	DOUBLE-BLIND?/(TI; AB)	169.414
131	128 TO 130	1.315.832
132	112AND 127	129
133	112 AND 131	83
134	132 OR 133	151
135	134 NOT SU=MEDLINE	149
136	135 AND LA=(ENGL; GERM)	148
137	CCTR93; ME60; EM74	55.075.712
138	34 OR 93 OR 136	195
139	check duplicates: unique in s=138	159
140	136 AND 139	129

a: Suchschritt 1-93: Siehe Suche in der Cochrane-und MEDLINE-Datenbank

CT: Controlled Term; DIMDI: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information;
DT0: Document Type; FT: Freitext; TE: Terminology; TI: Title

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

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

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	04.07.2016
Suchstrategie	Carfilzomib OR Kyprolis [Search Term] AND („Phase 2“ OR „Phase 3“ OR „Phase 4“) [Phase] Study Type: All Studies
Treffer	83

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	04.07.2016
Suchstrategie	Carfilzomib OR Kyprolis [Search Term]
Treffer	24

Studienregister	ICTRP Search Portal (WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	04.07.2016
Suchstrategie	Carfilzomib [Title] AND „All“ [Recruitment Status] Kyprolis [Title] AND „All“ [Recruitment Status]
Treffer	147
ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: World Health Organization.	

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	04.07.2016
Suchstrategie	Carfilzomib [Title] AND („Phase 2“ OR „Phase 3“ OR „Phase 4“) [Trial phase] Kyprolis [Title] AND („Phase 2“ OR „Phase 3“ OR „Phase 4“) [Trial phase] Carfilzomib [Product name/code] AND („Phase 2“ OR „Phase 3“ OR „Phase 4“) [Trial phase] Kyprolis [Product name/code] AND („Phase 2“ OR „Phase 3“ OR „Phase 4“) [Trial phase] Carfilzomib [Textfelder] AND („Phase 2“ OR „Phase 3“ OR „Phase 4“) [Trial phase] Kyprolis [Textfelder] AND („Phase 2“ OR „Phase 3“ OR „Phase 4“) [Trial phase] Carfilzomib [Active Substance] AND („Phase 2“ OR „Phase 3“ OR „Phase 4“) [Trial phase] Kyprolis [Active Substance] AND („Phase 2“ OR „Phase 3“ OR „Phase 4“) [Trial phase]
Treffer	9

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Anonym. 2012. Kyprolis gains accelerated approval for multiple myeloma. Cancer Discovery 2(9).	Publikationstyp
2	Berenson JR, Hilger JD, Yellin O, Dichmann R, Patel-Donnelly D, Boccia RV, et al. Replacement of bortezomib with carfilzomib for multiple myeloma patients progressing from bortezomib combination therapy. Leukemia. 2014;28(7):1529-36.	Intervention
3	Chng WJ, Goldschmidt H, Dimopoulos MA, Moreau P, Joshua D, Palumbo A, et al. Efficacy and safety of carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma based on cytogenetic risk status: Subgroup analysis from the phase 3 study endeavor (NCT01568866). Blood. 2015;126(23):30.	Publikationstyp
4	Dimopoulos M, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hajek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone improves progressionfree survival and response rates vs bortezomib and dexamethasone in patients (PTS) with relapsed multiple myeloma (RMM): The phase 3 study endeavor. Haematologica. 2015;100:336.	Publikationstyp
5	Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua DE, Pour L, Hajek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone (Kd) vs bortezomib and dexamethasone (Vd) in patients (pts) with relapsed multiple myeloma (RMM): Results from the phase III study ENDEAVOR. Journal of clinical oncology. 2015;33(15 SUPPL. 1).	Publikationstyp
6	Lendvai N, Hilden P, Devlin S, Landau H, Hassoun H, Lesokhin AM, et al. A phase 2 single-center study of carfilzomib 56 mg/m ² with or without low-dose dexamethasone in relapsed multiple myeloma. Blood. 2014;124:899-906.	Studientyp
7	Mateos MV, Knop S, Femand JP, Hájek R, Ludwig H, Feng S, et al. Efficacy and safety of carfilzomib and dexamethasone (KD) vs bortezomib and dexamethasone (Vd) in patients with relapsed multiple myeloma by prior autologous stem cells transplantation: Secondary analysis from the phase 3 endeavor study (NCT01568866). Bone Marrow Transplantation. 2016;51:17-8.	Publikationstyp
8	Moreau P, Joshua D, Chng WJ, Palumbo A, Goldschmidt H, Hájek R, et al. Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in a subgroup analysis of the phase 3 endeavor study (NCT01568866). Blood. 2015;126(23):729.	Publikationstyp
9	Osterweil N, Osterweil N. Carfilzomib/dex doubles PFS of relapsed myeloma. Oncology Report. 2015;11:4-5.	Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
10	Palumbo A, Dimopoulos MA, Moreau P, Chng WJ, Goldschmidt H, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: Results of the phase 3 study endeavor (NCT01568866) according to age subgroup. Blood. 2015;126(23):1844.	Publikationstyp
11	Russell SD, Lyon A, Lenihan DJ, Moreau P, Joshua D, Chng WJ, et al. Serial echocardiographic assessment of patients (PTS) with relapsed multiple myeloma (RMM) receiving carfilzomib and dexamethasone (KD) vs bortezomib and dexamethasone (VD): A substudy of the phase 3 endeavor trial (NCT01568866). Blood. 2015;126(23):4250.	Publikationstyp
12	Vij R. & Vij R. 2012. Carfilzomib in multiple myeloma. Clinical Advances in Hematology and Oncology 10(9): 591-593.	Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
	<i>ClinicalTrials.GOV</i>	
1	Academic Myeloma Consortium Criterium, I.O.P.C.C. 4-1-2016. ClinicalTrials.gov: A Safety and Efficacy Study of Carfilzomib and Pomalidomide With Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01464034	Intervention
2	Ajai Chari Onyx Pharmaceuticals Icahn School of Medicine at Mount Sinai. ClinicalTrials.gov: Study of High Dose Carfilzomib in Multiple Myeloma Patients Who Have Progressed On Standard Dose Carfilzomib. 21-10-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01775553 .	Intervention
3	Array BioPharma. 27-6-2016. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Trial of Filanesib in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (AffIRM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02092922	Intervention
4	Array BioPharma. 1-6-2016. ClinicalTrials.gov: A Study of Filanesib (ARRY-520) and Carfilzomib in Patients With Advanced Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01989325	Intervention
5	Attaya Suvannasankha National Cancer Institute (NCI) Indiana University. 12-5-2016. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib in Treating Patients With Multiple Myeloma in First Relapse or Refractory to First-Line Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02020941	Intervention
6	Canadian Cancer Trials Group Amgen Myeloma Canada Research Network. 13-6-2016. ClinicalTrials.gov: High-Dose Weekly Carfilzomib Plus Cyclophosphamide and Dexamethasone in the Treatment of Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02597062	Intervention
7	Cancer Research and Biostatistics Clinical Trials Consortium Lucille P.Markey Cancer Center at University of Kentucky Washington University School of Medicine. 26-1-2016. ClinicalTrials.gov: Study of Carfilzomib With Irinotecan in Irinotecan-Sensitive Malignancies and Small Cell Lung Cancer Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01941316	Studienpopulation
8	Case Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 10-5-2016. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Rituximab, and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073097	Studienpopulation
9	Dana-Farber Cancer Institute Onyx Pharmaceuticals. 13-6-2016. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Rituximab and Dexamethasone in Waldenström's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01470196	Studienpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
10	ECOG-ACRIN Cancer Research Group National Cancer Institute (NCI) Eastern Cooperative Oncology Group. 14-4-2016. ClinicalTrials.gov: Bortezomib or Carfilzomib With Lenalidomide and Dexamethasone in Treating Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863550	Studienpopulation
11	Emory University Onyx Therapeutics, I. 6-10-2015. ClinicalTrials.gov: Study of Carfilzomib in Combination w/Dexamethasone in Patients w/Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01969565	Studienpopulation
12	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 11-5-2016. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib in Treating Patients With Chronic Graft-Versus-Host Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02491359	Intervention
13	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Novartis Amgen. 13-6-2016. ClinicalTrials.gov: Induction Therapy for Multiple Myeloma With Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone, Panobinostat. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02802163	Intervention
14	Hackensack University Medical Center. 20-8-2015. ClinicalTrials.gov: A Study of Carfilzomib, Lenalidomide, Vorinostat, and Dexamethasone in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01297764	Intervention
15	Hackensack University Medical Center Onyx Therapeutics, I. 21-8-2015. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Carfilzomib in Relapsed Waldenström's Macroglobulinemia (WM) IST-CAR-531. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01813227	Studienpopulation
16	Henrik Gregersen Nordic Myeloma Study Group Aalborg Universitetshospital. 7-10-2015. ClinicalTrials.gov: Study of Carfilzomib in Multiple Myeloma Relapsed After High-dose Melphalan With Autologous Stem Cell Support. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02572492	Intervention
17	John F. McDyer, M.U.o.P. 23-12-2015. ClinicalTrials.gov: Combination Therapy With Carfilzomib for the Antibody-Mediated Rejection Diagnosis in Lung Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02474927	Studienpopulation
18	Karyopharm Therapeutics, I. 31-5-2016. ClinicalTrials.gov: Selinexor Treatment of Refractory Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336815	Intervention
19	Karyopharm Therapeutics, I. 23-3-2016. ClinicalTrials.gov: Selinexor, Carfilzomib, and Dexamethasone Versus Placebo, Carfilzomib, and Dexamethasone in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02628704	Intervention
20	M.D.Anderson Cancer Center. 9-7-2014. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib/SAHA Combined With High-Dose Gemcitabine/Busulfan/Melphalan With Autologous Stem Cell Transplant in Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02114502	Intervention
21	M.D.Anderson Cancer Center Celgene Onyx Therapeutics, I. 30-6-2016. ClinicalTrials.gov: Phase I/II Carfilzomib Plus Lenalidomide and Rituximab in the Treatment of Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01729104	Studienpopulation
22	M.D.Anderson Cancer Center Onyx Therapeutics, I. 2-12-2015. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib in Refractory Renal Cell Carcinoma (RCC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01775930	Studienpopulation
23	M.D.Anderson Cancer Center Onyx Therapeutics, I. 6-4-2016. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Carfilzomib in the Treatment of Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02042950	Studienpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
24	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacyclics Onyx Pharmaceuticals. 29-3-2016. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II Trial of PCI-32765 (BTK Inhibitor) in Combination With Carfilzomib in Relapse/Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269085	Intervention
25	Mayo Clinic. 18-4-2016. ClinicalTrials.gov: Cyclophosphamide, Carfilzomib, Thalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Newly Diagnosed Active Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01057225	Studienpopulation
26	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 7-1-2016. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib and Dexamethasone in Treating Patients With Multiple Myeloma Who Previously Underwent a Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01812720	Intervention
27	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 18-4-2016. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib and Melphalan Before Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01842308	Intervention
28	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Onyx Pharmaceuticals. 27-1-2016. ClinicalTrials.gov: Infusional Carfilzomib in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01351623	Intervention
29	Memorial Sloan Kettering Cancer Center University of Nebraska. 10-3-2016. ClinicalTrials.gov: Combination Therapy With Carfilzomib, Romidepsin, Lenalidomide in Patients With Relapsed or Refractory B- and T-cell Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02341014	Studienpopulation
30	Nantes University Hospital. 12-4-2016. ClinicalTrials.gov: Trial of Carfilzomib Plus Melphalan and Prednisone in Elderly Untreated Patients With Multiple Myeloma (CARMYSAP). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01279694	Studienpopulation
31	National Cancer Institute (NCI) Celgene Onyx Therapeutics, I.N.I.o.H.C.C.C. 11-5-2016. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in New Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01402284	Studienpopulation
32	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2-5-2016. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib and Stem Cell Transplant for Plasma Cell Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01658904	Intervention
33	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 11-5-2016. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Smoldering Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01572480	Studienpopulation
34	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 28-5-2016. ClinicalTrials.gov: Genomic Based Assignment of Therapy in Advanced Urothelial Carcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02788201	Studienpopulation
35	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 26-4-2016. ClinicalTrials.gov: Panobinostat in Combination With Carfilzomib and Dexamethasone in Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756663	Intervention
36	Oncotherapeutics Celgene Corporation. 8-3-2016. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide for Lenalidomide for Failures. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02188368	Intervention
37	Oncotherapeutics Millennium: The Takeda Oncology Company. 8-3-2016. ClinicalTrials.gov: Ixazomib as a Replacement for Carfilzomib and Bortezomib for Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02206425	Intervention
38	Oncotherapeutics Onyx Pharmaceuticals. 8-3-2016. ClinicalTrials.gov: Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of a 60-Minute Infusion of Carfilzomib for Progressive Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01792102	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
39	Oncotherapeutics Onyx Pharmaceuticals. 8-3-2016. ClinicalTrials.gov: Study of Carfilzomib for Multiple Myeloma Patients Who Are Relapsed/Refractory to Bortezomib-containing Treatments. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01365559	Intervention
40	Oncotherapeutics Onyx Therapeutics, I. 8-3-2016. ClinicalTrials.gov: Weekly 70 mg/m2 Carfilzomib for Multiple Myeloma Patients Refractory to 27 mg/m2 Carfilzomib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02294357	Intervention
41	Onyx Therapeutics, I.O.P. 11-10-2013. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study of Carfilzomib in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00511238	Intervention
42	Onyx Therapeutics, I.O.P. 21-10-2015. ClinicalTrials.gov: A Study of Carfilzomib vs Best Supportive Care in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01302392	Intervention
43	Onyx Therapeutics, I.O.P. 26-10-2015. ClinicalTrials.gov: A Study of Extended Carfilzomib Therapy in Subjects Previously Enrolled in Carfilzomib Treatment Protocols. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00884312	Intervention
44	Onyx Therapeutics, I.O.P. 28-10-2015. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study of Carfilzomib in Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00530816	Intervention
45	Onyx Therapeutics, I.O.P. 18-11-2015. ClinicalTrials.gov: Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (CRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01080391	Intervention
46	Onyx Therapeutics, I.O.P. 27-10-2015. ClinicalTrials.gov: Phase 3 Study of Carfilzomib, Melphalan, Prednisone vs Bortezomib, Melphalan, Prednisone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (CLARION). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01818752	Studienpopulation
47	Onyx Therapeutics, I.O.P. 29-4-2016. ClinicalTrials.gov: A Study in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Receiving Carfilzomib in Combination With Dexamethasone, Comparing Once-weekly Versus Twice-weekly Carfilzomib Dosing (ARROW). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412878	Intervention
48	Onyx Therapeutics, I.O.P. 29-4-2016. ClinicalTrials.gov: A Study of Weekly Carfilzomib in Combination With Dexamethasone for Progressive Multiple Myeloma (CHAMPION 1). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01677858	Studientyp
49	Onyx Therapeutics, I.O.P. 28-3-2016. ClinicalTrials.gov: Phase 1b/2 Study of Carfilzomib in Relapsed Solid Tumors, Multiple Myeloma, or Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00531284	Intervention
50	Onyx Therapeutics, I.O.P. 21-4-2016. ClinicalTrials.gov: Phase 1b/2 Study of Carfilzomib, Carboplatin, and Etoposide in Subjects With Previously Untreated Extensive Stage Small-cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01987232	Studienpopulation
51	Onyx Therapeutics, I.O.P. 8-1-2016. ClinicalTrials.gov: Study of the Safety and Pharmacokinetics of Carfilzomib in Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and Varying Degrees of Renal Function. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00721734	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
52	Onyx Therapeutics, I.T.A.i.C.L.&L.T.S.D.&E.C.I.T.F.C.w.C.C.O.P. 28-3-2016. ClinicalTrials.gov: Study of Carfilzomib in Combination With Dexamethasone, Mitoxantrone, PEG-asparaginase, and Vincristine in Children With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303821	Studienpopulation
53	PETHEMA Foundation Celgene Corporation Onyx Pharmaceuticals. 16-5-2016. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib in Treatment Patients Under 65 Years With High Risk Smoldering Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02415413	Intervention
54	Pharmacyclics. 31-5-2016. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Combination With Carfilzomib (Kyprolis [®] , ϵ) in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01962792	Intervention
55	Roswell Park Cancer Institute National Cancer Institute (NCI) Onyx Pharmaceuticals. 16-2-2016. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Rituximab, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01959698	Intervention
56	SCRI Development Innovations, L.O.P. 12-4-2016. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib for the Treatment of Patients With Advanced Neuroendocrine Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318784	Studienpopulation
57	SCRI Development Innovations, L.O.T.I.N. 2-3-2016. ClinicalTrials.gov: Study of the Combination of Panobinostat and Carfilzomib in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01496118	Intervention
58	Silvio Aime University of Turin, I. 4-12-2015. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Safety and the Efficacy of Carfilzomib Combined With Cyclophosphamide and Dexamethasone (CCyd) or Lenalidomide and Dex (CRd) Followed by ASCT or 12 Cycles of Carf Combined With Dex and Len for Patients Eligible for ASCT With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02203643	Studienpopulation
59	Singapore General Hospital. 8-10-2014. ClinicalTrials.gov: A Single Arm Study of Carfilzomib in Transplant Eligible High Risk Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02217163	Intervention
60	Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 12-4-2016. ClinicalTrials.gov: S1304, Carfilzomib and Dexamethasone for Treating Patients With Relapsed or Refractory Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01903811	Intervention
61	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland Fondazione Neoplasie Sangue Onlus. 9-5-2016. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib In Combination With Bendamustine And Dexamethasone In Refractory Or Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02056756	Intervention
62	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland Fondazione Neoplasie Sangue Onlus. 9-5-2016. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone In Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01346787	Studienpopulation
63	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland Fondazione Neoplasie Sangue Onlus. 9-5-2016. ClinicalTrials.gov: Study of Carfilzomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02204241	Studienpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
64	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland Fondazione Neoplasie Sangue Onlus. 9-5-2016. ClinicalTrials.gov: Study of Weekly Carfilzomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone In Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients (wCCyd). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01857115	Studienpopulation
65	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland University of Turin, I. 9-5-2016. ClinicalTrials.gov: Phase I/II Study of Carfilzomib, Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed And/Or Refractory Multiple Myeloma Patients (CPD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02185820	Intervention
66	Suzanne Lentzsch, M.C.U. 25-6-2016. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib With Bendamustine and Dexamethasone in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02002598	Intervention
67	Triphase Research and Development I Corporation. 20-12-2014. ClinicalTrials.gov: Phase 1/2 Clinical Trial of NPI-0052 in Patients With Relapsed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00461045	Intervention
68	University College, L. 7-9-2015. ClinicalTrials.gov: A Dose Escalation Study of Carfilzomib Taken With Thalidomide and Dexamethasone in Relapsed AL Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02545907	Studienpopulation
69	University College, L.O.P. 7-12-2015. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib/Cyclophosphamide/Dexamethasone With Maintenance Carfilzomib in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02315716	Intervention
70	University Hospital, L.A. 18-5-2016. ClinicalTrials.gov: Study of Carfilzomib Weekly Plus Melphalan and Prednisone in Untreated Symptomatic Elderly Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302495	Studienpopulation
71	University Hospital, T.O.T.I.C.C. 19-8-2015. ClinicalTrials.gov: Front-line Therapy With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Induction. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02405364	Intervention
72	University of Alabama at Birmingham Onyx Pharmaceuticals. 5-1-2016. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib + High Dose Melphalan as Preparative Regimen for Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01690143	Intervention
73	University of Alabama at Birmingham Onyx Pharmaceuticals. 23-2-2016. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Trial of Carfilzomib for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Following Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02047253	Studienpopulation
74	University of Arkansas Onyx Pharmaceuticals. 30-3-2016. ClinicalTrials.gov: UARK 2012-02 Trial For High-Risk Myeloma Evaluating Accelerating and Sustaining Complete Remission. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02128230	Intervention
75	University of Chicago. 11-5-2016. ClinicalTrials.gov: Trial of Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone Versus Lenalidomide Alone After Stem-cell Transplant for Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02659293	Intervention
76	University of Chicago National Cancer Institute (NCI). 6-1-2016. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Before and After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01816971	Studienpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
77	University of Chicago National Cancer Institute (NCI). 6-1-2016. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01665794	Intervention
78	University of Leeds Celgene Merck Sharp & Dohme Corp.Amgen. 10-6-2016. ClinicalTrials.gov: Use of Thalidomide, Lenalidomide, Carfilzomib, Bortezomib and Vorinostat in the Initial Treatment of Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01554852	Intervention
79	University of Michigan Cancer Center. 9-12-2015. ClinicalTrials.gov: Phase 1/2 Study of Carfilzomib for the Prevention of Relapse and GVHD in Allo-HCT for Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02145403	Intervention
80	University of Michigan Cancer Center Onyx Therapeutics, I.C.C. 3-3-2016. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib and Lenalidomide With Dexamethasone Combination in Newly Diagnosed, Previously Untreated Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029054	Studienpopulation
81	Washington University School of Medicine. 15-12-2015. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01246063	Intervention
82	Weill Medical College of Cornell University Onyx Therapeutics, I. 17-6-2013. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Clarithromycin (Biaxin®), Lenalidomide (Revlimid®), and Dexamethasone (Decadron®) [Car-BiRD] Therapy for Subjects With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01559935	Intervention
<i>EU Clinical Trials Register</i>		
83	Array BioPharma Inc. 20-10-2014. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter Phase 2 Study of Single-agent Filanesib (ARRY-520) in Patients With Advanced Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001051-23	Intervention
84	Array BioPharma Inc. 2-11-2014. ClinicalTrialsRegister.eu: The FACTOR Study (Filanesib and Carfilzomib Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma): A Multinational, Randomized, Open-label Phase 3 Study of Filanesib (ARRY-520) + Carfilzomib Versus .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001052-39	Intervention
85	CHU de Nantes. 17-6-2010. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase I/II trial of Carfilzomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019462-92	Studienpopulation
86	CHU de Toulouse. 24-5-2013. ClinicalTrialsRegister.eu: Front-line therapy with Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (CRd) induction followed by autologous stem cell transplantation, CRd consolidation and Lenalidomide maintenance in Newly Diagn.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005804-16	Studienpopulation
87	Erasmus MC. 7-7-2010. ClinicalTrialsRegister.eu: Carfilzomib in combination with Thalidomide and Dexamethasone for remission induction and consolidation of Multiple Myeloma at first presentation. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014922-40	Studienpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
88	Fundación PETHEMA. 3-3-2015. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II multicenter study of carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone (KRd) plus high-dose therapy with melphalan-200 and autologous stem cell transplantation, followed by consolidation with .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002948-40	Intervention
89	Ghent University Hospital. 18-9-2013. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter Open label Phase 2 study of Carfilzomib Weekly plus Melphalan and Prednisone in Untreated Symptomatic Elderly Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004490-10	Studienpopulation
90	HOVON Foundation. 6-8-2015. ClinicalTrialsRegister.eu: Carfilzomib and lenalidomide-based treatment for younger and elderly newly diagnosed primary plasma cell leukemia patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005157-75	Studienpopulation
91	HOVON Foundation. 21-5-2015. ClinicalTrialsRegister.eu: Pomalidomide combined with Carfilzomib and Dexamethasone (PCd) for induction and consolidation followed by Pomalidomide combined with Dexamethason vs Pomalidomide maintenance for patients with Mult.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003265-34	Intervention
92	Merck Sharp & Dohme Corp., a.s.o.M.&.Co.I. 25-2-2016. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase III study of Pomalidomide and low dose Dexamethasone with or without Pembrolizumab (MK3475) in refractory or relapsed and refractory Multiple Myeloma (rrMM) (KEYNOTE 183). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002509-13	Intervention
93	Nordic Myeloma Study Group. 8-1-2014. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II study of carfilzomib- cyclophosphamide-dexamethasone and high-dose melphalan followed by randomization between observa-tion or maintenance with carfil-zomib and dexamethasone in pa-tients .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003789-15	Intervention
94	Onyx Therapeutics. 30-8-2013. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open-label Phase 3 Study of Carfilzomib, Melphalan, and Prednisone versus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone in Transplant ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005283-97	Studienpopulation
95	Onyx Therapeutics, I. 22-4-2010. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Carfilzomib vs Best Supportive Care in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016840-38	Intervention
96	Onyx Therapeutics, I. 7-9-2010. ClinicalTrialsRegister.eu: Estudio en fase 3 multicéntrico y aleatorizado de comparaci3n de carfilzomib, lenalidomida y dexametasona (CRd) con lenalidomida y dexametasona (Rd) en pacientes con mieloma múltiple recidivado. A.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016839-35	Intervention
97	Onyx Therapeutics, I. 10-2-2014. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Study of Carfilzomib, Carboplatin, and Etoposide in Subjects with Previously Untreated Extensive-stage Small-cell Lung Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002597-44	Studienpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
98	Onyx Therapeutics, I. 10-8-2015. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open-label, Phase 3 Study in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Receiving Carfilzomib in Combination with Dexamethasone, Comparing Once-weekly versus Twice-weekly .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005325-12	Intervention
99	Onyx Therapeutics, I. 22-1-2015. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 1b/2 Study of Carfilzomib in Combination with Dexamethasone, Mitoxantrone, PEG-asparaginase, and Vincristine (UK R3 Induction Backbone) in Children with Relapsed or Refractory Acute Lymphobla.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001633-84	Studienpopulation
100	Pharmacyclics LLC. 31-3-2016. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Multicenter Study of Ibrutinib in Combination with Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002191-25	Intervention
101	Università degli Studi di Torino-Dipartimento di Biotechnologie Molecolari e Scienze della Salute. 12-1-2015. ClinicalTrialsRegister.eu: A MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN LABEL PHASE II STUDY OF CARFILZOMIB, CYCLOPHOSPHAMIDE AND DEXAMETHASONE (CCyd) as pre transplant INDUCTION and post transplant consolidation or CARFILZOMIB, LENALIDO.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000782-53	Intervention
102	University College London. 23-2-2015. ClinicalTrialsRegister.eu: Carfilzomib/Cyclophosphamide/Dexamethasone with maintenance carfilzomib in untreated transplant-eligible patients with symptomatic MM to evaluate the benefit of upfront ASCT. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000506-35	Intervention
103	University of Birmingham. 30-12-2013. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase I/II study to determine the maximum tolerated dose and activity of the combination of romidepsin and carfilzomib in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001879-20	Studienpopulation
104	University of Leeds. 17-9-2009. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomised comparisons, in myeloma patients of all ages, of thalidomide, lenalidomide, carfilzomib and bortezomib induction combinations, and of lenalidomide and combination lenalidomide vorinostat.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010956-93	Intervention
105	University of Leeds. 28-8-2012. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II randomised trial of carfilzomib, cyclophosphamide and dexamethasone (CCD) vs cyclophosphamide, velcade and dexamethasone (CVD) for first relapse or primary refractory multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001320-36	Intervention
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>		
106	Academic Myeloma Consortium. 18-1-2016. WHO ICTRP: A Safety Study of Carfilzomib in Patients With Previously-Treated Systemic Light Chain Amyloidosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01789242	Intervention
107	Academic Myeloma Consortium. 18-1-2016. WHO ICTRP: A Safety Study of Carfilzomib, Cyclophosphamide & Dexamethasone Prior to ASCT in Patients With Newly Diagnosed Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01660750	Studienpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
108	Anderson Cancer Center, M.D. 27-6-2016. WHO ICTRP: Arry-520 + Carfilzomib for Multiple Myeloma (MM). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01372540	Intervention
109	Anderson Cancer Center, M.D. 11-4-2016. WHO ICTRP: Carfilzomib Consolidation Therapy After Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) for Mantle Cell Lymphoma (MCL), T-cell Lymphoma (TCL), and Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01926665	Studienpopulation
110	Anderson Cancer Center, M.D. 20-6-2016. WHO ICTRP: Carfilzomib Plus Panobinostat in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (MM). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01301807	Intervention
111	Anderson Cancer Center, M.D. 14-3-2016. WHO ICTRP: Ph 1b, Carfilzomib, Bendamustine, Dexamethasone in Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02095834	Intervention
112	Emory University. 19-10-2015. WHO ICTRP: Study of the Combination of Panobinostat & Carfilzomib in Patients With Relapsed &/or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01549431	Intervention
113	Emory University. 2-5-2016. WHO ICTRP: Extended Infusion Carfilzomib on a Weekly Schedule in Patients With Advanced Solid Tumors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02257476	Intervention
114	National Cancer Institute (. 23-2-2016. WHO ICTRP: Viral Protein Production After Dexamethasone, Wild-Type Reovirus, and Carfilzomib in Treating Patients With Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02101944	Intervention
115	North Shore Haematology Clinical Trial Unit. 14-3-2016. WHO ICTRP: KIWI Study- Kyprolis based Induction in untreated Myeloma with Kyprolis post Transplant Consolidation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000188538	Studienpopulation
116	Northwestern University. 23-11-2015. WHO ICTRP: Dose-Escalation Trial of Carfilzomib With and Without Romidepsin in Cutaneous T-Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01738594	Studienpopulation
117	Novartis. 17-5-2016. WHO ICTRP: A Study Conducted in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (MM); to Determine Dose of Afulresertib in Combination With Carfilzomib (Part 1) and to Investigate the Safety, Pharmacokinetic and Clinical Activity of the Combination Compared With Carfilzomib Alone (Part 2). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02235740	Intervention
118	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 17-5-2016. WHO ICTRP: Study of Carfilzomib in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL), Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) or Prolymphocytic Leukemia (PLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01212380	Studienpopulation
119	Onyx Therapeutics, I. 2-11-2015. WHO ICTRP: Study of the Pharmacokinetics and Safety of Carfilzomib in Subjects With Multiple Myeloma and Renal Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01949532	Intervention
120	Onyx Therapeutics, I. 30-5-2016. WHO ICTRP: A Multicenter, Open-label, Phase 1b Study of Carfilzomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01980589	Studienpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
121	Onyx Therapeutics, I. 11-4-2016. WHO ICTRP: Phase 1b Multicenter Study of Carfilzomib With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00603447	Vergleichstherapie
122	Onyx Therapeutics, I. 9-5-2016. WHO ICTRP: Phase 1b Study of Carfilzomib Administered Once Weekly in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02335983	Intervention
123	Onyx Therapeutics, I. 20-6-2016. WHO ICTRP: Phase 3 Study of Carfilzomib, Melphalan, and Prednisone versus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone in Transplant-ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (CLARION). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142523	Studienpopulation
124	Onyx Therapeutics, I. 11-4-2016. WHO ICTRP: Study of the Pharmacokinetics and Safety of Carfilzomib in Subjects With Advanced Malignancies and Hepatic Impairment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01949545	Intervention
125	Onyx, P. 11-5-2015. WHO ICTRP: Carfilzomib Multiple Myeloma Expanded Access Protocol for Patients With Relapsed and Refractory Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01410500	Intervention
126	Onyx, P. 19-2-2015. WHO ICTRP: Safety Study of the Proteasome Inhibitor PR-171 (Carfilzomib for Injection) in Patients With Hematological Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00150462	Studienpopulation
127	Other Collaborative groups Australiasian Leukaemia and Lymphoma Group. 14-9-2015. WHO ICTRP: A multicentre single arm study of carfilzomib-thalidomide-dexamethasone (CarTD) for newly diagnosed transplant-eligible multiple myeloma (MM) patients refractory to initial bortezomib-based induction therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000934549	Studienpopulation
128	Other Collaborative groups Australiasian Leukaemia and Lymphoma Group. 17-8-2015. WHO ICTRP: Single arm, multicentre study of Carfilzomib in combination with Thalidomide and Dexamethasone (CaTD) in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000818538	Intervention
129	Other Collaborative groups Australiasian Leukemia and Lymphoma Group. 24-3-2014. WHO ICTRP: Phase II study assessing the effect of carfilzomib treatment on early free light chain kinetics in myeloma patients with renal impairment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000301662	Intervention
130	Phoenix, C.H. 18-4-2016. WHO ICTRP: Carfilzomib in Combination With Cyclophosphamide and Etoposide for Children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02512926	Studienpopulation
131	Sheba Medical Center. 14-12-2015. WHO ICTRP: Carfilzomib for the Prevention of Graft Versus Host Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01991301	Studienpopulation
132	Spectrum, H.H. 7-12-2015. WHO ICTRP: Phase I: Melphalan, Bendamustine and Carfilzomib for Autologous Transplant in Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02148913	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
133	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland. 20-6-2016. WHO ICTRP: CARFILZOMIB IN COMBINATION WITH BENDAMUSTINE AND DEXAMETHASONE IN REFRACTORY OR RELAPSED MULTIPLE MYELOMA - A MULTICENTER PHASE IB/II TRIAL OF THE EUROPEAN MYELOMA NETWORK TRIALIST GROUP (EMNTG). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006318	Intervention
134	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON). 3-5-2016. WHO ICTRP: Carfilzomib and lenalidomide-based treatment for younger and elderly newly diagnosed primary plasma cell leukemia patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5350	Studienpopulation
135	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON). 3-5-2016. WHO ICTRP: Pomalidomide combined with Carfilzomib and Dexamethasone (PCd) for. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5349	Intervention
136	University of Arkansas. 2-11-2015. WHO ICTRP: UARK 2009-32 Compassionate Use Study of Carfilzomib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00999414	Intervention
137	University of California, D. 1-2-2016. WHO ICTRP: Carfilzomib and Hyper-CVAD in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02293109	Studienpopulation
138	University of California, S.F. 3-8-2015. WHO ICTRP: SAR650984 in Combination With Carfilzomib for Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02332850	Intervention
139	University of California, S.F. 18-1-2016. WHO ICTRP: Carfilzomib With Bendamustine and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02187133	Intervention
140	University of Chicago. 30-5-2016. WHO ICTRP: Selinexor, Carfilzomib, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02199665	Intervention
141	University of Leeds (UK). 13-1-2015. WHO ICTRP: A randomised comparison of thalidomide and lenalidomide combinations in myeloma patients of all ages. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN49407852	Intervention
142	University of Leeds (UK). 13-1-2015. WHO ICTRP: Carfilzomib in combination with doxorubicin and dexamethasone (CAD) therapy in transplant eligible relapsed myeloma patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN81151751	Intervention
143	University of Nebraska. 24-8-2015. WHO ICTRP: Carfilzomib in Treating Patients With Relapsed or Refractory T-Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01336920	Studienpopulation
144	University of Rochester. 14-12-2015. WHO ICTRP: Study of Carfilzomib and Vorinostat for Relapsed or Refractory Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01276717	Intervention
145	Washington University School of Medicine. 19-2-2015. WHO ICTRP: Filgrastim in Treating Patients With Bortezomib-, Carfilzomib-, or IMiD-Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01537861	Intervention
146	Washington University School of Medicine. 27-6-2016. WHO ICTRP: Carfilzomib in Patients With Relapsed Acute Myeloid or Acute Lymphoblastic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01137747	Studienpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
147	Woodle, E.S. 13-6-2016. WHO ICTRP: B-Cell Targeted Carfilzomib Desensitization. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02442648	Intervention
<i>PharmNet.Bund</i>		
-	-	-
<p>a: Wird eine Studie in mehreren Registern identifiziert, wird diese hier nur einmal gelistet. Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: Clinical Trials.GOV: Last updated EU Clinical Trials Register: Start Date International Clinical Trials Registry Platform WHO: Date of Registration PharmNet.Bund: Bescheiddatum Bundesoberbehörde</p>		

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-54 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 4-54 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-54 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ENDEAVOR

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<ul style="list-style-type: none"> Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Kd) im Vergleich zu Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (Vd) bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem multiplem Myelom.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation: Randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1, Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer)</p> <p>Verblindung: Offen</p> <p>Studienhorizont: n. a., da ereignisgesteuert</p> <p>Design: Zweiarstig, parallel, aktiv-kontrolliert</p> <p>Studienorganisation: Multizentrisch</p> <p>Phase: III</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 1</p> <ul style="list-style-type: none"> Korrektur des Ausschlusskriteriums: Nachweis von HIV (seropositiv), Hepatitis C Infektion und/oder Hepatitis B (außer Patienten mit Hepatitis B-Oberflächenantigen [SAg] und Antikörper, die eine antivirale Therapie erhalten und ansprechen: Patienten werden aufgenommen). Korrektur des Ausschlusskriteriums: Prostatakrebs mit Gleason-Score ≤ 6 mit stabilem prostataspezifischen Antigen über 12 Monate. Änderung des Zeitfensters zur Erhebung sicherheitsrelevanter Laborparameter für CID1 auf 3 Tage ab Screening, um die Sicherheit der Patienten zu verbessern. <p>Amendment 2</p> <ul style="list-style-type: none"> Ergänzung zur Nachbeobachtungszeit: Überleben wird etwa alle 3 Monate oder nach Bedarf bis zum Studienende weiterbeobachtet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Amendment 3</p> <ul style="list-style-type: none"> • Korrektur der Stichprobengröße für OS von 631 auf ca. 496 Studienteilnehmer. • Korrektur der Interimsanalyse für OS von 1 auf 2 • Korrektur der Landmarkanalyse von „6, 9 Monate und 1 Jahr“ auf „1, 2 und 3 Jahre“ • Entfernung des FACT/GOG-Ntx aus der Definition für periphere Neuropathien, um eine vereinfachte Analyse zu ermöglichen <p>Amendment 4</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine zentrale Beurteilung von Krankheitsparametern und kein IRC-Review von PFS, da durch die Interimsanalyse (finale Analyse für PFS) ein statistischer signifikanter Vorteil für PFS zugunsten von Carfilzomib gezeigt wurde und das primäre Studienziel hierdurch erreicht wurde
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rezidiertes oder progredientes MM zu Studienbeginn • Messbare Erkrankung (innerhalb 21 Tage vor Randomisierung), definiert als mindestens eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ M-Protein im Serum $\geq 0,5$ g/dl ○ M-Protein im Urin ≥ 200 mg/24 h ○ Patienten ohne nachweisbares M-Protein im Serum oder Urin: freie Leichtketten > 100 mg/l und abnormes Kappa/Lambda-Verhältnis im Serum ○ Patienten mit Immunglobulin A (IgA) Myelom: quantitatives Immunglobulin im Serum ≥ 750 mg/dl • Mindestens dokumentierte PR auf mindestens 1 Vorbehandlung • 1-3 MM-Vorbehandlungen • Vorbehandlung mit Bortezomib erlaubt, falls das Ansprechen unter Bortezomib-Vorbehandlung \geq PR, kein Absetzen von Bortezomib aufgrund von Toxizität und ein Bortezomibtherapiefreies Intervall ≥ 6 Monate • Vorbehandlung mit Carfilzomib erlaubt, falls das Ansprechen unter Carfilzomib-Vorbehandlung \geq PR, kein Absetzen von Carfilzomib aufgrund von Toxizität und ein Carfilzomibtherapiefreies Intervall ≥ 6 Monate; ausgenommen sind Teilnehmer an jeglicher anderen Onxy-gesponserten Phase III-Studie • ≥ 18 Jahre.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • ECOG Performance-Status 0-2 • Innerhalb 21 Tage vor Randomisierung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Adäquate Leberfunktion mit Bilirubin <1,5-fache und Aspartat-Aminotransferase und Alanin-Aminotransferase <3-fache des oberen Normwerts ○ Absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten $\geq 1000/\text{mm}^3$ ○ Hämoglobin ≥ 8 g/dl ○ Thrombozyten-Anzahl $\geq 50.000/\text{mm}^3$ ($\geq 30.000/\text{mm}^3$, falls Plasmazellen im Knochenmark >50 %) ○ Kreatinin-Clearance ≥ 15 ml/min • Linksventrikuläre Ejektionsfraktion ≥ 40 % • Schriftliche Gabe einer Einverständniserklärung • Frauen im gebärfähigen Alter: negativer Schwangerschaftstest 21 Tage vor Randomisierung und Einverständnis zur Durchführung effektiver Kontrazeption bis 3 Monate nach Gabe der letzten Dosis des Studienarzneimittels • Männer: Einverständnis zur Durchführung effektiver Kontrazeption <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Waldenström-Makroglobulinämie oder IgM-Myelom • Gabe von Kortikosteroiden (Prednison >30 mg /Tag oder äquivalent) innerhalb 14 Tage vor Randomisierung • POEMS-Syndrom • Plasmazell-Leukämie oder zirkulierende Plasmazellen $\geq 2 \times 10^9/l$ • Bekannte Amyloidose • Chemotherapie oder Immunotherapie innerhalb 21 Tage vor Randomisierung • Vorangegangene Randomisierung in jegliche andere Onyx-gesponserte Phase III-Studie • Fokale Strahlentherapie innerhalb 7 Tage bzw. großflächige, ein erhebliches Volumen an Knochenmark betreffende Strahlentherapie innerhalb von 21 Tagen vor Randomisierung • Aufwendige Operation (außer Kyphoplastik) innerhalb 28 Tage vor Randomisierung • Myokardinfarkt innerhalb 4 Monate vor Randomisierung, aktives kongestives Herzversagen (NYHA Klasse III oder IV), symptomatische Ischämie oder unkontrollierte Anomalien des Erregungsleitungssystems • Akute aktive, eine Behandlung mit systemischen Antibiotika, Virustatika oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Antimykotika erfordernde Infektion innerhalb von 14 Tage vor Randomisierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bekannte HIV-Infektion, Hepatitis C oder Hepatitis B-Infektion (außer Patienten mit Hepatitis B-Oberflächenantigen und Core-Antikörper, die auf eine antivirale Hepatitis B-Therapie ansprechen) • Bekannte Zirrhose • Zweite maligne Erkrankung innerhalb der vergangenen 3 Jahre, außer <ul style="list-style-type: none"> ○ Adäquat behandeltes Basalzell-Karzinom, Plattenepithelzell-Karzinom der Haut ○ In situ Zervixkarzinom ○ Prostatakrebs Gleason Score ≤ 6 mit stabilen Prostata-spezifischen Antigenpiegeln über die letzten 12 Monate ○ In situ Brustkarzinom, operativ vollständig entfernt ○ Behandeltes medulläres oder papilläres Schilddrüsenkarzinom • Myelodysplastisches Syndrom • Signifikante Neuropathie (Grad 3-4 oder Grad 2 mit Schmerz) innerhalb 14 Tagen vor Randomisierung • Schwangere oder stillende Frauen • Bekannte Allergie gegenüber Captisol[®] • Überempfindlichkeit gegenüber Carfilzomib, Bortezomib, Boron oder Mannitol • Kontraindikation gegenüber Dexamethason • Kontraindikation gegenüber jeglicher erforderlichen gleichzeitigen Gabe von Arzneimitteln oder unterstützenden Behandlung. inkl. Überempfindlichkeit gegenüber allen Virustatika oder Unverträglichkeit gegenüber Hydrierung aufgrund bestehender eingeschränkter Lungen- oder Herzfunktion • Bestehende graft vs. host-Erkrankung • Punktion erfordernder Pleuraerguss oder Aszites innerhalb 14 Tage vor Randomisierung • Jegliche klinisch relevante Erkrankung, die nach Einschätzung des Prüfarztes die Einhaltung des Protokolls beeinflusst oder die Abgabe der Einverständniserklärung behindern könnte
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	198 Studienzentren in den Ländern Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Griechenland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Korea, Neuseeland, Österreich, Polen, Rumänien, Russland, Singapur, Slowakei, Spanien, Taiwan, Thailand, Tschechien, Ukraine, Ungarn, USA

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	A: Kd <u>Zykluslänge: 28 Tage</u> <ul style="list-style-type: none"> • Carfilzomib (i.v.): 20 mg/m² an Tag 1 und 2 des Zyklus 1, 56 mg/m² an Tag 8,9,15,16 des Zyklus 1 und Tag 1,2,8,9,15 und 16 der folgenden Zyklen • Dexamethason (p.o. oder i.v.): 20 mg an Tag 1, 2,8,9,15,16,22 und 23 B: Vd <u>Zykluslänge: 21 Tage:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib (i.v. oder s.c.): 1,3 mg/m² an Tag 1,4,8 und 11 • Dexamethason (p.o. oder i.v.): 20 mg an Tag 1,2,4,5,8,9,11 und 12
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> • Primäre Zielkriterium: <ul style="list-style-type: none"> ○ PFS • Sekundäre Zielkriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ OS ○ ORR ○ Periphere Neuropathie Grad 2 oder höher ○ Sicherheit • Explorative Zielkriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Pharmakokinetik und pharmakokinetische/pharmakodynamische Beziehungen zu Sicherheit und Wirksamkeit ○ Pharmakodynamische und proteomische Biomarker ○ Genetische und Gen-Expressions-Biomarkern, die bei einer Proteasom-Inhibitor-Behandlung möglicherweise Ansprechen und Resistenz beeinflussen. ○ TTP ○ CBR ○ DCR ○ DOR <ul style="list-style-type: none"> ○ Lebensqualität (Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30, weitere Subskalen des EORTC QLQ-C30, QLQ-My20 und Skala „Neurotoxizität“ des FACT/GOG-Ntx) ○ MRD • Erhebungsmethoden und -zeitpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • OS: Langzeit-follow-up • Ansprechen: alle 28 Tage (±4), bei Studienende und während des Langzeit-follow-up bis zur Krankheitsprogression

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Lebensqualität: an Tag 1 des Zyklus 1, alle 28 Tage, bei Studienende und während des Langzeit-follow-up • Sicherheit: kontinuierlich bis ca. 30 Tage nach Studienende; Erhebung anhand der NCI CTCAE-Kriterien Version 4.03 und Codierung anhand der MedDRA Version 15.1 <p>Definitionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS: Zeit ab Randomisierung bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache • OS: Zeit ab Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache • ORR: sCR, CR, VGPR oder PR • Periphere Neuropathie \geq Grad 2 codiert nach MedDRA • TTP: Zeit in Monaten ab Randomisierung bis dokumentierter Krankheitsprogression • CBR: ORR+MR • DCR: sCR+CR+VGPR+PR+MR oder StD • DOR: Zeit in Monaten ab dem ersten dokumentierten und im Anschluss bestätigten Ansprechen bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Amendment 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erweiterung des Sicherheitsendpunktes um die Veränderung der linksventrikulären Ejektionsfraktion, der rechtsventrikulären Funktion, Größe und Wanddicke und dem pulmonalarteriellen Druck ab Studienbeginn in einer Teilpopulation beider Studienarme, um Auswertung der kardialen und pulmonale Substudie zu ergänzen • Ergänzung der explorativen Zielkriterien um die Analyse genetischer und Gen-Expressions-Biomarkern, die bei einer Proteasom-Inhibitor-Behandlung möglicherweise Ansprechen und Resistenz beeinflussen, aufgrund neuer optionale Biomarker-Analysen • Ergänzung des explorativen Endpunkts Lebensqualität durch den Fragebogen MRU <p>Amendment 2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spezifizierung der Lebensqualitätsskala, die als sekundäres Zielkriterium analysiert wird: „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30) • Spezifizierung des explorativen Zielkriteriums: <ul style="list-style-type: none"> ○ Alle anderen Subskalen der Fragebögen EORTC QLC-C30, QLQMY20, FACT-GOG/Ntx, MRU

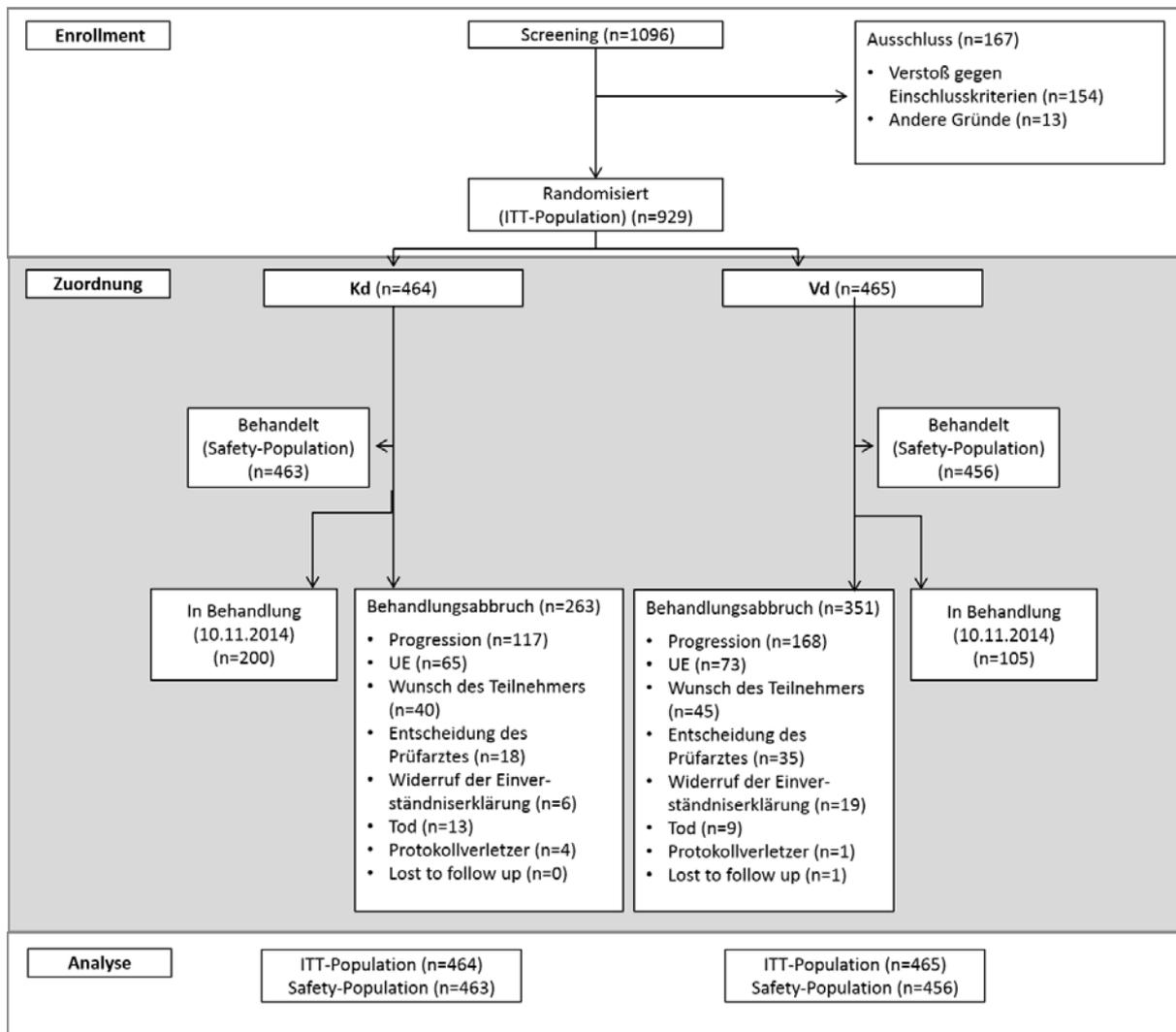
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Ergänzung des explorativen Zielkriteriums MRD <p>Amendment 3</p> <ul style="list-style-type: none"> • Korrektur der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30) zu einem explorativen Zielkriterium • FACT/GOG-Ntx wurde aus der Definition von Neuropathie Events und dem Joint Model herausgenommen • DOR wird nicht für die ITT-Population sondern nur in Patienten mit \geqPR erhoben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<ul style="list-style-type: none"> • Es wurde geschätzt, dass 526 PFS-Ereignisse erforderlich sind, um einen 33 %-Anstieg des medianen PFS (HR=0,75) in der Interventions-Gruppe gegenüber dem Kontroll-Arm nachzuweisen (einseitiges Signifikanzniveau 0,025; Teststärke 90 %)
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Interimsanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für PFS: ca. 395 PFS-Ereignisse. Vorzeitiger Studienabbruch, wenn für Kd statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit gegenüber Vd und ein günstiges Nutzen/Risiko-Profil vorliegen • Für OS sind 2 Interimsanalysen geplant <ul style="list-style-type: none"> ○ 1. Interimsanalyse: 246 OS-Ereignisse ○ 2. Interimsanalyse: 394 OS-Ereignisse
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung durch ein Interactive Voice oder Interactive Web Response-System
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Stratifizierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vortherapie mit Proteasom-Inhibitoren (ja versus nein) • ISS-Stadium (1 versus 2 oder 3) • Anzahl vorheriger Therapielinien (1 versus 2 oder 3) • Wahl der Bortezomib-Administration (i.v. versus s.c.)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Randomisierung durch ein Interactive Voice oder Interactive Web Response-System

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Aufnahme der Teilnehmer durch Studienpersonal in den einzelnen Studienzentren
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<ul style="list-style-type: none"> a) Nicht verblindet b) Nicht verblindet c) Verblindet: Ansprechen nicht verblindet: OS, QoL, Sicherheit
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant, da offenes Studiendesign
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> • PFS, OS und TTP: <ul style="list-style-type: none"> ○ Schätzung der Dauer des PFS und OS anhand Kaplan Meier-Methode ○ Vergleich zwischen den Armen durch Log Rank-Test stratifiziert nach Vortherapie mit Proteasom-Inhibitoren, ISS-Stadium, Anzahl vorheriger Therapielinien und Wahl der Bortezomib-Administration ○ Schätzung des HR und des 95 %-KI durch ein stratifiziertes COX Proportional Hazard-Modell • ORR, CBR und DCR: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vergleich zwischen den Armen durch Cochran Mantel Haenszel Chi²-Test, stratifiziert nach Vortherapie mit Proteasom-Inhibitoren, ISS-Stadium, Anzahl vorheriger Therapielinien und Wahl der Bortezomib-Administration ○ Schätzung des OR und des 95 % KI durch Mantel Haenszel-Methode • Periphere Neuropathie ≥Grad 2: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vergleich zwischen den Gruppen durch Pearson Chi²-Test • Lebensqualität: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vergleich zwischen den Gruppen anhand eines Maximum Likelihood-based Mixed Model for Repeated Measures
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Zusätzliche Subgruppen-Analysen für PFS, OS und ORR: <ul style="list-style-type: none"> • Alter (18-65 J., >65 J.) • Geschlecht (m, w) • Rasse (weiß, farbige, asiatisch, andere) • Ethnizität (hispanisch oder lateinamerikanisch,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch, unbekannt)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Region (Osteuropa, Westeuropa, Nordamerika, Südamerika, Asien-Pazifik) • Körperoberfläche ($\leq 2,2 \text{ m}^2$, $> 2,2 \text{ m}^2$, fehlend) • ECOG Performance-Status^b (0, 1, ≥ 2) • Hämoglobin^b ($< 105 \text{ g/l}$, $\geq 105 \text{ g/l}$) • Neutrophile Granulozyten-Anzahl (absolut)^b ($< 1,5 \times 10^9/\text{l}$, $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$) • Calcium (korrigiert)^b ($\leq 11,5 \text{ mg/dl}$, $> 11,5 \text{ mg/dl}$) • Kreatinin-Clearance^b ($< 30 \text{ ml/min}$, 30 bis $< 50 \text{ ml/min}$, 50 bis $< 80 \text{ ml/min}$, $\geq 80 \text{ ml/min}$) • Periphere Neuropathie in Anamnese (nein, ja, Grad 1, Grad ≥ 2, unbekannt) • ISS-Status^b (I, II oder III) • Grad der Plasmazellbeteiligung ($< 50 \%$, $\geq 50 \%$) • β_2-Mikroglobulinspiegel ($< 3,5 \text{ mg/l}$, $\geq 3,5 \text{ mg/l}$) • Lactat-Dehydrogenase ($< 300 \text{ U/l}$, $\geq 300 \text{ U/l}$) • Risikogruppe bestimmt durch FISH (hoch, Standard, unbekannt, fehlend) • Anzahl Vortherapien (1, 2 bis 3) • Transplantation-Vortherapie (ja, nein) • Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein) • Bortezomib-Vortherapie (ja, nein) • Lenalidomid-Vortherapie (ja, nein) • Thalidomid-Vortherapie (ja, nein) • Bortezomibgabe (s.c, i.v.)
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>a) Gesamt: n=929 Kd: n=464 Vd: n=465</p> <p>b) Gesamt: n=919 Kd: n=463 Vd: n=456</p> <p>c) Gesamt: n=929 Kd: n=464 Vd: n=465</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>A: Kd</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert, aber nicht behandelt: n=1 • Behandlungsabbruch: n=263

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Progression: n=117 ○ Unerwünschtes Ereignis: n=65 ○ Wunsch des Teilnehmers: n=40 ○ Entscheidung des Prüfarztes: n=18 ○ Widerruf der Einverständniserklärung: n=6 ○ Tod: n=13 ○ Protokollverletzer: n=4 ○ Lost-to-follow-up: n=0 <p>B: Vd</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Randomisiert, aber nicht behandelt: n=9 ● Behandlungsabbruch: n=351 <ul style="list-style-type: none"> ○ Progression: n=168 ○ Unerwünschtes Ereignis: n=73 ○ Wunsch des Teilnehmers: n=45 ○ Entscheidung des Prüfarztes: n=35 ○ Widerruf der Einverständniserklärung: n=19 ○ Tod: n=9 ○ Protokollverletzer: n=1 ○ Lost-to-follow-up: n=1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: 20.06.2012 bis 30.06.2015 Nachbeobachtung: Daten Cut off am 10.11.2014 (Interimsanalyse)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ENDEAVOR wurde noch nicht beendet.
<p>a: nach CONSORT 2010 b: Werte zur Baseline</p>		

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



Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

Tabelle 4-55 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie ENDEAVOR

Studie: ENDEAVOR

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll ENDEAVOR (Amgen)	A
Studienbericht ENDEAVOR (Amgen 2015a)	B
Studienregister clinicaltrials.gov NCT01568866 (CTGOV 2012)	C
Studienregister EU Clinical Trials Register 2012-000128-16 (CTEU 2012)	D
Studienregister ICTRP Search Portal (WHO) NCT01568866 (ICTRP 2012)	E
Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund 2012-000128-16 (PharmNet.Bund 2012)	F
Publikation Dimopoulos et al 2016 (Dimopoulos et al. 2015)	G

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

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

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

A, B, G

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

A, B, G

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja **unklar** **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

Die Studie ENDEAVOR ist eine offene Phase III-Studie

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

Die Studie ENDEAVOR ist eine offene Phase III-Studie

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

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

ja nein

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

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

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

ja unklar nein

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

ENDEAVOR ist eine offene Phase III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

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

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

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

ENDEAVOR ist eine offene Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Periphere Neuropathie**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, G

ENDEAVOR ist eine offene Phase-III-Studie

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, G**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Periphere Neuropathien wurden unverblindet erhoben und gemäß MedDRA Version 15.1 kodiert und der Schweregrad wurde entsprechend der NCI-CTCAE-Kriterien Version 4.03 bestimmt. Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrechen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Diagnostik der peripheren Neuropathien erfolgte durch den behandelnden Arzt anhand einer standardisierten neurologischen Untersuchung, womit eine objektive klinische Einschätzung sichergestellt war. Somit ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt periphere Neuropathien als niedrig einzuschätzen

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

ENDEAVOR ist eine offene Phase III-Studie

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

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

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

ENDEAVOR ist eine offene Phase III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ENDEAVOR ist eine offene Phase III-Studie. Aufgrund der Kenntnis der Studienteilnehmer und Prüfarzte über die Gruppenzugehörigkeit kann eine Verzerrung der Ereignisse, die auf Patienten- oder Arztberichten basieren, nicht ausgeschlossen werden, weshalb das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Sicherheit als hoch einzuschätzen ist.

Für Ereignisse, die auf Laborbefunden basieren und daher objektiv beurteilt werden können, ist das Verzerrungspotenzial jedoch als niedrig zu bewerten.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

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

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
