

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ixazomib (NINLARO[®])

Takeda GmbH

Modul 4 A

*Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und
Dexamethason für die Behandlung des Multiplen
Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens
eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	11
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	12
4.2 Methodik.....	22
4.2.1 Fragestellung.....	22
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	22
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	25
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	26
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	26
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	27
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	28
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	29
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	31
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	31
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	32
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	39
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	40
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	41
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	42
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	44
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	44
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	46
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	48
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	50
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	57
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	59
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT.....	59
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT.....	60
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT.....	63
4.3.1.3.1.3 Zeit bis zur Progression – RCT.....	67
4.3.1.3.1.4 Vollständiges Ansprechen – RCT.....	70

4.3.1.3.1.5	Tiefes Ansprechen (mindestens sehr gutes partielles Ansprechen) – RCT	72
4.3.1.3.1.6	Zeit bis zum Ansprechen – RCT	75
4.3.1.3.1.7	Dauer des Ansprechens - RCT	78
4.3.1.3.1.8	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	81
4.3.1.3.1.9	Unerwünschte Ereignisse – RCT	93
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	100
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	100
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	103
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	103
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	103
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	104
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	104
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	104
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	107
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	107
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	107
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	108
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	108
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	108
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	110
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	110
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	110
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	111
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	111
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	111
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	112
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	112
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	112
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	112
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	113
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	124
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	124
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	124
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	124
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	124
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	125
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	126
4.7	Referenzliste.....	127
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		131

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	138
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	142
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	143
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	177
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	203

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (IxaLenDex) im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (LenDex)	19
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens.....	25
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-10: Krankheitscharakteristika der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-13: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	60
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-15: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie C16010.....	61
Tabelle 4-16: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben.....	64
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie C16010	66
Tabelle 4-19: Operationalisierung von Zeit bis zur Progression.....	67
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Progression in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie C16010.....	69
Tabelle 4-22: Operationalisierung von Vollständiges Ansprechen.....	70
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Vollständiges Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Vollständiges Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie C16010	72
Tabelle 4-25: Operationalisierung von Tiefes Ansprechen.....	73
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tiefes Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Tiefes Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie C16010.....	74
Tabelle 4-28: Operationalisierung von Zeit bis zum Ansprechen.....	75
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie C16010.....	77
Tabelle 4-31: Operationalisierung von Dauer des Ansprechens	78
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Dauer des Ansprechens in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie C16010.....	80
Tabelle 4-34: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität	81
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-36: Anzahl Patienten unter Studienmedikation und Rücklauf der Fragebögen pro Behandlungszyklus	83
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT für den EORTC QLQ-C30 Gesamtscore pro Zyklus für die Studie C16010.....	84
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT für die EORTC QLQ-MY20 Subskala Krankheitssymptome pro Zyklus für die Studie C16010	86
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT für die EORTC QLQ-MY20 Subskala Nebenwirkung der Behandlung pro Zyklus für die Studie C16010.....	88
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT für die EORTC QLQ-MY20 Subskala Körperwahrnehmung pro Zyklus für die Studie C16010	90
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT für die EORTC QLQ-MY20 Subskala Zukunftsperspektive pro Zyklus für die Studie C16010	92

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse.....	94
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-44: Anzahl Patienten mit mindestens einem UE.....	96
Tabelle 4-45: Anzahl Patienten mit mindestens einem UE mit CTCAE Grad ≥ 3	96
Tabelle 4-46: Anzahl Patienten mit mindestens einem UE von besonderer klinischer Bedeutung.....	96
Tabelle 4-47: Anzahl Patienten mit mindestens einem UE von besonderer klinischer Bedeutung mit CTCAE Grad ≥ 3	97
Tabelle 4-48: Anzahl Patienten mit mindestens einem UE, das zum Behandlungsabbruch führte	97
Tabelle 4-49: Anzahl Patienten mit mindestens einem SUE	97
Tabelle 4-50: Anzahl Patienten mit mindestens einem SUE von besonderer klinischer Bedeutung.....	97
Tabelle 4-51: Anzahl Patienten mit mindestens einem Medikationsbezogenen UE	98
Tabelle 4-52: Anzahl Patienten mit mindestens einem Medikationsbezogenen UE mit CTCAE Grad ≥ 3	98
Tabelle 4-53: Anzahl Patienten mit mindestens einem Medikationsbezogenen SUE	98
Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	104
Tabelle 4-55: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	105
Tabelle 4-56: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	105
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	106
Tabelle 4-58: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	106
Tabelle 4-59: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	108
Tabelle 4-60: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	109
Tabelle 4-61: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	109
Tabelle 4-62: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	111
Tabelle 4-63: Zusammenfassung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	121
Tabelle 4-64: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	124
Tabelle 4-65 (Anhang): Suchstrategie Medline - Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present	132

Tabelle 4-66 (Anhang): Suchstrategie Embase - Embase 1974 to 2016 October 21	134
Tabelle 4-67 (Anhang): Suchstrategie Cochrane-Datenbank.....	136
Tabelle 4-68 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie C16010	178
Tabelle 4-69 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie C16010	204

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Abbildung 2: Studienprotokoll Amendments und Design der Studie C16010	51
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben	62
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben	66
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur Progression	69
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen	77
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dauer des Ansprechens	80
Abbildung 8: EORTC QLQ-C30 Gesamtscore für alle Zyklen mit einer Rücklaufquote $\geq 50\%$, dargestellt als Mittelwerte \pm Standardfehler. Die Ergebnisse der End of Treatment Visite sind ungeachtet der Rücklaufquote ebenfalls dargestellt. BL: Baseline; EOT: End of Treatment, Therapieende.	85
Abbildung 9: Forest-Plot Unerwünschte Ereignisse.	99
Abbildung 10 (Anhang): Flussdiagramm der Studie C16010	202

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen und Medizinischen Fachgesellschaften
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete Response
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DoR	Duration of Response
DR	Deep Response
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EOT	End of Treatment
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
FLC	Free Light-Chain
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
IMiD	Immunmodulatorische Substanzen, die eine Imidgruppe enthalten
IMWG	International Myeloma Working Group
IRC	Independent Review Committee
ISS	International Staging System
ITT	Intention-to-Treat
IVRS	Interactive Voice Response System
IxaLenDex	Kombinationstherapie mit Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason
KI	Konfidenzintervall

LenDex	Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MM	Multiples Myelom
MTC	Mixed Treatment Comparison
OS	Overall Survival
PI	Proteasom-Inhibitor
PFS	Progression-Free Survival
QLQ	Quality of Life Questionnaire
QoL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse
UE	Unerwünschte Ereignisse
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTP	Time to Progression
TTR	Time to Response
VGPR	Very Good Partial Response
WHO	World Health Organization
WHO ICTRP	WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

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

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf den Wirkstoff Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben (1). Ixazomib wurde von der Europäischen Kommission als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) zugelassen; der medizinische Zusatznutzen von Orphan Drugs gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt (2, 3). Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Ixazomib wird basierend auf Daten der zulassungsrelevanten randomisierten kontrollierten Studie (RCT) C16010 bewertet. Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit.

Datenquellen

Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ixazomib liegt die randomisierte, doppelblinde, multizentrische, internationale, placebokontrollierte, Phase-III-Zulassungsstudie C16010 zugrunde (4-6). Die Studie schloss erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom ein, die eine bis drei Vortherapien erhalten haben und untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Im Original-Studienprotokoll war die Rekrutierung von ungefähr 703 Patienten geplant; 722 wurden tatsächlich rekrutiert (7). Im Rahmen des 2. Amendments wurde die zusätzliche Rekrutierung von etwa 120 zusätzlichen Patienten geplant; 115 wurden tatsächlich rekrutiert (8). Für die im Rahmen des 2. Amendments rekrutierten Patienten erfolgte keine Erhebung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der zytogenetischen Merkmale. Die vorgelegten Nachweise beziehen alle im Protokoll C16010 eingeschlossenen Patienten ein (Intent-to-Treat (ITT)-Population, N = 837; Safety Population, N = 835).

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ixazomib wird sämtliche zur Verfügung stehende Evidenz aus RCT herangezogen. Es wurden je Endpunkt die jeweils letzten verfügbaren Datenschnitte mit der längsten Beobachtungsdauer ausgewertet. Die Studie läuft zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung verblindet weiter. Den Auswertungen zu den Endpunkten der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit liegen somit die gesamten Intent-to-Treat (ITT)- bzw. Safety-Studienpopulationen der Studie C16010 zugrunde. Hingegen wurden die Endpunkte der Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität nur für die Patienten analysiert, die nach dem Original-Protokoll in die Studie C16010 eingeschlossen wurden, da diese Endpunkte bei den im Rahmen der Erweiterung (C16010 Amendment 2) rekrutierten Patienten nicht erhoben wurden.

Durch ihren doppelblinden Aufbau weist die Studie C16010 für das betrachtete Anwendungsgebiet, in dem unverblindete Studiendesigns die Regel sind, eine außergewöhnlich hohe methodische Qualität auf. So basieren die Nutzenbewertungen von Carfilzomib, Pomalidomid, Elotuzumab und Daratumumab auf offenen Studien (9-13). Neben der vorliegenden Nutzenbewertung beinhaltet einzig die Nutzenbewertung von Panobinostat Evidenz, die im Rahmen einer doppelblinden Studie erhoben wurde (14). Die im Rahmen der Studie C16010 erhobenen medizinischen Daten weisen aufgrund der hohen Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität, sowie der Einhaltung der höchsten Gütekriterien der evidenzbasierten Medizin eine hohe Ergebnissicherheit auf.

Eine systematische bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials, sowie eine umfassende Suche in öffentlichen Studienregistern (www.clinicaltrials.gov, <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>, www.who.int/ictrp, <https://www.pharmnet-bund.de/>) wurde zusätzlich durchgeführt, um weitere Studien zu identifizieren. In den systematischen Recherchen wurden keine weiteren relevanten Studien identifiziert.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Selektion von potenziell für die Beantwortung der Fragestellung relevanter Studien wurden prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien, die die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, die in der Studie betrachteten Endpunkte, den Studientyp, den Publikationstyp und die Studiendauer definieren, verwendet. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 4-2 wiedergegeben.

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Studie C16010 erfolgte in zwei Schritten und wurde basierend auf den für die Fragestellung relevanten Studiencharakteristika durchgeführt (siehe Anhang 4-F).

In einem ersten Schritt wurden die Verzerrungsaspekte der Studie C16010 auf Studienebene untersucht. Folgende endpunktübergreifende Kriterien wurden hierbei beurteilt: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung von Patienten und behandelnden Personen, ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte und sonstige Aspekte, die zur Verzerrung führen können.

Bei der Studie C16010 handelt es sich um eine doppelblinde randomisierte placebokontrollierte klinische Phase-III-Studie, die grundsätzlich als niedrig verzerrt angesehen werden kann. Auch in Bezug auf die Kriterien adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung von Patienten und behandelnden Personen, ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die zur

Verzerrung führen können, liegen keine Anhaltspunkte für eine Verzerrung vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die doppelblinde randomisierte Studie C16010 daher als niedrig bewertet.

Anschließend wurde im zweiten Schritt das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beurteilt. Diese Bewertung wurde für jeden Endpunkt separat durchgeführt und enthielt folgende Kriterien: Verblindung der Endpunkterheber, adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips, ergebnisunabhängige Berichterstattung und sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ eingestuft, wenn keine Anhaltspunkte für eine Verzerrung vorlagen.

Die Beschreibung der Studie erfolgte gemäß der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) vorgegebenen Consolidated Standards of Reporting Trial-(CONSORT)-Statements 2010 (15), siehe Tabelle 4-68.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Ixazomib wurde anhand folgender patientenrelevanter Endpunkte bestimmt:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)
- Morbidität
 - Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)
 - Zeit bis zur Progression (Time to Progression, TTP)
 - Vollständiges Ansprechen (Complete Response, CR)
 - Tiefes Ansprechen (mindestens sehr gutes partielles Ansprechen; \geq very good partial response, \geq VGPR)
 - Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response, TTR)
 - Dauer des Ansprechens (Duration of Response; DoR)
- Lebensqualität
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Quality of Life, QoL)
- Sicherheit
 - Unerwünschte Ereignisse

Gesamtüberleben

Eine Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (n = 417) führte im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (n = 420) zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens. In der Studie C16010 war das Risiko zu versterben im Ixazomib-Arm um 29% geringer als im Kontroll-Arm (HR [95%-KI]: 0,714 [0,546; 0,932]; p = 0,013). Die medianen Nachbeobachtungsdauern betragen 22,3 Monate im Ixazomib-Arm und 22,5 Monate im Kontroll-Arm. Das mediane Gesamtüberleben wurde in keinem, das 0,25-Quantil jedoch in beiden Behandlungsarmen erreicht: 75% der Patienten, die mit Ixazomib behandelt wurden, hatten eine Überlebensdauer von mindestens 24,2 Monaten, wohingegen jeder vierte Patient der Placebo-Gruppe nach spätestens 19,1 Monaten verstarb. Patienten des Ixazomib-Armes wiesen somit im Vergleich zu Patienten des Kontroll-Armes ein um 5,1 Monate verbessertes 0,25-Quantil der Überlebensdauer auf. Dies stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer dar (§5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV).

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein **beträchtlicher Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Progressionsfreies Überleben

Eine Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (n = 417) führte im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (n = 420) zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens. Im Ixazomib-Arm wurde ein medianes Progressionsfreies Überleben von 18,5 Monaten beobachtet. Im Kontroll-Arm lag das mediane Progressionsfreie Überleben bei 13,6 Monaten. Hierbei war das Risiko einer Krankheitsprogression oder des Versterbens im Ixazomib-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm um 23% geringer (HR [95%-KI]: 0,770 [0,636; 0,932]; p = 0,007). Dies stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung dar (§5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV).

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ein **beträchtlicher Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Zeit bis zur Progression

Eine Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (n = 417) führte im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (n = 420) zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Zeit bis zur Progression. Im Ixazomib-Arm wurde eine mediane Zeit bis zur Progression von 20,0 Monaten beobachtet. Im Kontroll-Arm lag die mediane Zeit bis zur Progression bei 14,9

Monaten. Hierbei war das Risiko einer Krankheitsprogression im Ixazomib-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm um 25% geringer (HR [95%-KI]: 0,749 [0,612; 0,915]; $p = 0,004$). Dies stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens in Form einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung dar (§5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV).

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt Zeit bis zur Progression ein **beträchtlicher Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Vollständiges Ansprechen

Eine Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ($n = 417$) führte im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ($n = 420$) zu einem statistisch signifikant häufigeren Vollständigen Ansprechen (RR [95%-KI]: 1,524 [1,030; 2,257]; $p = 0,032$). Gemäß der International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien erreichten 13,4% der Patienten des Ixazomib-Armes und 8,8% der Patienten des Kontroll-Armes ein Vollständiges Ansprechen. Patienten des Ixazomib-Armes wiesen eine 52% höhere Wahrscheinlichkeit für ein Vollständiges Ansprechen im Vergleich zu Patienten des Kontroll-Armes auf. Dies stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens in Form einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung dar (§5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV).

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt Vollständiges Ansprechen ein **beträchtlicher Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Tiefes Ansprechen (mindestens sehr gutes partielles Ansprechen)

Eine Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ($n = 417$) führte im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ($n = 420$) zu einem statistisch signifikant häufigeren Tiefen Ansprechen (RR [95%-KI]: 1,207 [1,034; 1,410]; $p = 0,017$). Gemäß der IMWG-Kriterien erreichten 47,7% der Patienten des Ixazomib-Armes und 39,5% der Patienten des Kontroll-Armes ein Tiefes Ansprechen. Patienten des Ixazomib-Armes wiesen eine 21% höhere Wahrscheinlichkeit für ein Tiefes Ansprechen im Vergleich zu Patienten des Kontroll-Armes auf. Dies stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens in Form einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung dar (§5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV).

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt Tiefes Ansprechen ein **beträchtlicher Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Zeit bis zum Ansprechen

Eine Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (n = 417) führte im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (n = 420) zu einem signifikant schnellerem Ansprechen (HR [95%-KI]: 1,275 [1,083; 1,501]; p = 0,002). Im Ixazomib-Arm wurde eine mediane Zeit bis zum Ansprechen von 1,2 Monaten beobachtet. Im Kontroll-Arm lag die mediane Zeit bis zum Ansprechen bei 1,9 Monaten. Dies stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung dar (§5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV).

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen ein **beträchtlicher Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Dauer des Ansprechens

Eine Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason führte im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zu einem statistisch signifikant verlängerten Ansprechen (HR [95%-KI]: 0,757 [0,584; 0,981]; p = 0,035). Im Ixazomib-Arm wurde eine mediane Dauer des Ansprechens von 26,0 Monaten beobachtet (n = 313). Im Kontroll-Arm lag die mediane Dauer des Ansprechens bei 21,2 Monaten (n = 270). Ein im Median um 4,8 Monate längeres Ansprechen stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung dar (§5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV).

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt Dauer des Ansprechens ein **beträchtlicher Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand von 2 Fragebögen, dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire (QLQ)-C30 und dem EORTC QLQ-MY20 erfasst. Es wurden alle Behandlungszyklen ausgewertet, bei denen der Anteil der Patienten unter Studienmedikation mindestens eines Behandlungsarmes $\geq 50\%$ der ITT Population ausmachte, inklusive des ersten Zyklus bei dem die Patienten unter Studienmedikation in beiden Behandlungsarmen $< 50\%$ der ITT Population betrug. Zusätzlich wurden die Ergebnisse zum Therapieende (End of Treatment, EOT) ausgewertet. Für den EORTC QLQ-C30 wurde der Gesamtscore für die Nutzenbewertung herangezogen, für den EORTC QLQ-MY20 wurden die Subskalen Krankheitssymptome, Nebenwirkungen der Behandlung, Körperwahrnehmung und Zukunftsperspektive analysiert. Für keinen der betrachteten Zeitpunkte wurden statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen gefunden. Vor dem Hintergrund der Tatsache, dass die Kombinationstherapie bestehend aus Lenalidomid und Dexamethason durch die Ergänzung um Ixazomib als antineoplastisch hochwirksame dritte Substanz potenziell mit einer

Beeinträchtigung der Lebensqualität, z.B. durch Einführung weiterer Toxizität oder aufgrund ganz praktischer Herausforderungen der Einnahme eines weiteren Medikaments, einhergehen kann, stellt der Erhalt der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität einen klinisch relevanten Zusatznutzen dar, dessen Ausmaß nicht durch wissenschaftliche Daten abbildbar ist (§5 Abs. 7 Nr. 4 AM-NutzenV).

Für die Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 der **Zusatznutzen** von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason **nicht-quantifizierbar**.

Unerwünschte Ereignisse

Für keine der betrachteten Kategorien des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse wurde ein signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (n = 418) und Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (n = 417) beobachtet. Das Hinzufügen von Ixazomib als hochwirksame dritte Substanz zur Basis-Zweifachkombination ist demnach mit einem vergleichbaren Verträglichkeitsprofil und nicht mit einer erhöhten Toxizität verbunden.

In der Gesamtschau der Ergebnisse ist für die Nutzendimension Sicherheit kein zusätzlicher Schaden unter Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason festzustellen.

Zusammenfassung

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Ixazomib ist in Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (IxaLenDex) im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (LenDex)

Endpunkt	Ergebnisse (IxaLenDex vs. LenDex)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)	0,25 Quantil: 24,2 Monate vs. 19,1 Monate. HR [95%-KI]: 0,714 [0,546; 0,932]; p = 0,013	Beträchtlich
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Median: 18,5 Monate vs. 13,6 Monate HR [95%-KI]: 0,770 [0,636; 0,932]; p = 0,007	Beträchtlich
Zeit bis zur Progression (TTP)	Median: 20,0 Monate vs. 14,9 Monate HR [95%-KI]: 0,749 [0,612; 0,915]; p = 0,004	Beträchtlich
Vollständiges Ansprechen (CR)	Ereignisrate: 13,4% vs. 8,8% RR [95%-KI]: 1,524 [1,030; 2,257]; p = 0,032	Beträchtlich
Tiefes Ansprechen (\geq VGPR)	Ereignisrate: 47,7% vs. 39,5% RR [95%-KI]: 1,207 [1,034; 1,410]; p = 0,017	Beträchtlich
Zeit bis zum Ansprechen (TTR)	Median: 1,2 Monate vs. 1,9 Monate HR [95%-KI]: 1,275 [1,083; 1,501]; p = 0,002	Beträchtlich
Dauer des Ansprechens (DoR)	Median: 26,0 Monate vs. 21,2 Monate HR [95%-KI]: 0,757 [0,584; 0,981]; p = 0,035	Beträchtlich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 Gesamtscore	Keine signifikanten Unterschiede, siehe Tabelle 4-37	Nicht quantifizierbar
EORTC QLQ-MY20 Subskalen Krankheitssymptome, Nebenwirkungen der Behandlung, Körperwahrnehmung, Zukunftsperspektive	Keine signifikanten Unterschiede, siehe Tabelle 4-38, Tabelle 4-39, Tabelle 4-40 und Tabelle 4-41	
Unerwünschte Ereignisse		
Patienten mit mindestens einem UE	Ereignisrate: 98,6% vs. 99,3% RR [95%-KI]: 0,992 [0,978; 1,007]; p = 0,507	Kein zusätzlicher Schaden
Patienten mit mindestens einem UE mit CTCAE Grad \geq 3	Ereignisrate: 73,0% vs. 69,5% RR [95%-KI]: 1,049 [0,962; 1,143]; p = 0,309	
Patienten mit mindestens einem UE von besonderer	Ereignisrate: 92,6% vs. 90,4% RR [95%-KI]: 1,024 [0,982; 1,067]; p = 0,315	

Endpunkt	Ergebnisse (IxaLenDex vs. LenDex)	Ausmaß des Zusatznutzens
klinischer Bedeutung		
Patienten mit mindestens einem UE von besonderer klinischer Bedeutung mit CTCAE Grad ≥ 3	Ereignisrate: 56,9% vs. 51,6% RR [95%-KI]: 1,104 [0,974; 1,251]; p = 0,136	
Patienten mit einem UE, das zum Behandlungsabbruch führte	Ereignisrate: 23,7% vs. 19,4% RR [95%-KI]: 1,219 [0,939; 1,582]; p = 0,157	
Patienten mit mindestens einem SUE	Ereignisrate: 44,7% vs. 46,8% RR [95%-KI]: 0,956 [0,825; 1,109]; p = 0,604	
Patienten mit mindestens einem SUE von besonderer klinischer Bedeutung	Ereignisrate: 25,1% vs. 26,9% RR [95%-KI]: 0,935 [0,743; 1,176]; p = 0,621	
Patienten mit mindestens einem Medikationsbezogenen UE	Ereignisrate: 93,1% vs. 92,6% RR [95%-KI]: 1,005 [0,968; 1,044]; p = 0,885	
Patienten mit mindestens einem Medikationsbezogenen UE mit CTCAE Grad ≥ 3	Ereignisrate: 60,0% vs. 54,4% RR [95%-KI]: 1,103 [0,980; 1,240]; p = 0,116	
Patienten mit mindestens einem Medikationsbezogenen SUE	Ereignisrate: 24,6% vs. 23,7% RR [95%-KI]: 1,037 [0,816; 1,319]; p = 0,823	
<p>CR: Complete response, Vollständiges Ansprechen; DoR: Duration of Response, Dauer des Ansprechens; EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; IxaLenDex: Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; LenDex: Lenalidomid und Dexamethason; OS: Overall Survival, Gesamtüberleben; PFS: Progression Free Survival, Progressionsfreies Überleben; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; TTP: Time to Progression, Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschte Ereignisse; VGPR: Very Good Partial Response, Sehr gutes partielles Ansprechen.</p>		

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason führte im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zu einer deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens, des Progressionsfreien Überlebens und der progressionsfreien Zeit von Patienten mit Multiplem Myelom, die eine bis drei vorausgegangene Therapien erhalten haben. Diese gewonnene Zeit wird von einem schnelleren und tieferen Ansprechen begleitet. Der deutliche Vorteil von Ixazomib in den Nutzendimensionen Mortalität und Morbidität wird dabei nicht von einem statistisch signifikant erhöhten Auftreten von Unerwünschten Ereignissen begleitet, obwohl der Basistherapie eine weitere hochaktive Substanz hinzugefügt wurde. Für die Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden ebenfalls keine Unterschiede zwischen Ixazomib und Placebo beobachtet. Vor dem Hintergrund der Tatsache, dass die Kombinationstherapie bestehend aus Lenalidomid und Dexamethason durch die Ergänzung um Ixazomib als antineoplastisch hochwirksamen dritten Wirkstoff potenziell mit einer Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergehen kann, stellt der Erhalt der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität einen deutlichen Vorteil dar.

Ixazomib ist der erste zugelassene orale Proteasom-Inhibitor. Ixazomib kann die orale Zweifach-Kombinationstherapie Lenalidomid und Dexamethason zu einer besser wirksamen und komplett oral anzuwendenden Dreifach-Kombinationstherapie ergänzen, unter Erhaltung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der selbstbestimmten Lebensführung, aber ohne substanzielle Toxizität in die Therapie einzubringen.

Zusammenfassend bedeuten die dargelegten Nachweise für IxaLenDex gegenüber LenDex entsprechend § 5 Absatz 7 Satz 2 AM-NutzenV eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere eine moderate Verlängerung der Lebensdauer sowie eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, bei Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des selbstbestimmten Patientenalltags sowie ohne Hinzufügen substanzieller Toxizität. Das **Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens** von IxaLenDex für erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, ist demnach als **beträchtlich** einzustufen.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Im vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, basierend auf Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) bewertet. Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit.

Ixazomib wurde von der Europäischen Kommission als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) zugelassen (2, 3); der medizinische Zusatznutzen von Orphan Drugs gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt, das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Zulassungsstudie festgestellt.

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.

Die Ein- und Ausschlusskriterien dienen der Identifikation von Studien, die zur Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind. Nichterfüllung der Einschlusskriterien führt zum Ausschluss aus bzw. zur Nichtberücksichtigung in der Nutzenbewertung.

Patientenpopulation

Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben (1).

Intervention

Therapie mit 4 mg Ixazomib an Tag 1, 8 und 15 in einem 28-tägigen Behandlungszyklus in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (1).

Vergleichstherapie

Das Kriterium einer Vergleichstherapie trifft für die vorliegende Fragestellung nicht zu.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, wird auf Grundlage der Zulassungsstudie C16010 gegenüber dem darin verwendeten Komparator Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason festgestellt.

Endpunkte

Für die Quantifizierung des Zusatznutzens müssen geeignete Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien

- Mortalität
- Morbidität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Sicherheit

berichtet werden.

Studientyp

Die für die Fragestellung relevanten Endpunkte lassen sich anhand von RCT untersuchen. Der Studientyp wird daher auf RCT eingeschränkt, da RCT, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind.

Studiendauer

Die Studiendauer muss für die Erhebung eines patientenrelevanten Endpunktes ausreichend sein.

Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifikation relevanter Studien sind in Tabelle 4-2 zusammengefasst.

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens

		Einschlusskriterium (Nichterfüllung führt automatisch zum Ausschluss)		Ausschlusskriterium
Population	E1	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.	A1	Patienten in der Erstlinie. Patienten unter 18 Jahren. Patienten mit einer anderen onkologischen Indikation.
Intervention	E2	Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.	A2	Ixazomib Monotherapie. Abweichende Ixazomib Kombinationstherapie.
Vergleichstherapie	E3	Nicht zutreffend.	A3	Nicht zutreffend.
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt berichtet.	A4	Keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet. Es liegen keine Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt vor.
Studientyp	E5	RCT.	A5	Nicht randomisierte Studien. Fallberichte. Einarmige Studien.
Publikationstyp	E6	Vollpublikation in einer Fachzeitschrift oder Studienbericht verfügbar oder Ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar.	A6	Kongressabstracts, Kongressposter, Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen.
Studiendauer	E7	Zur Erhebung eines patientenrelevanten Endpunktes ausreichende Studiendauer.	A7	Keine zur Erhebung eines patientenrelevanten Endpunktes ausreichende Studiendauer.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die

Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel wurde in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane-Datenbank durchgeführt. Für MEDLINE, EMBASE und die Cochrane-Datenbank wurde jeweils eine sequentielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Die Suchstrategien inklusive der aus jedem Suchschritt resultierenden Treffer und das Datum der Suche sind in Anhang 4-A dokumentiert, die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

Die Suchen in MEDLINE und EMBASE wurden über die Suchplattform Ovid durchgeführt (<http://ovidsp.ovid.com/>). Die Suche in der Cochrane-Datenbank wurde über die Suchoberfläche der Cochrane Library Webseite durchgeführt (<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced>).

Es liegt eine direkt vergleichende, doppelblinde, parallele RCT im Anwendungsgebiet vor. Daher wurden keine Recherchen für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT, für nicht randomisierte vergleichende Studien oder für weitere Untersuchungen durchgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

Die Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien wurde in den medizinischen Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>), sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal durchgeführt (ICTRP, Suchportal der World Health Organization (WHO), <http://apps.who.int/trialsearch/>).

Die Suchstrategien der einzelnen Datenbankabfragen sind in Anhang 4-B inklusive der Anzahl der resultierenden Treffer und des Datums der Suche dokumentiert. Die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 wiedergegeben.

Es liegt eine direkt vergleichende, doppelblinde, parallele RCT im Anwendungsgebiet vor. Daher wurde keine Registersuche für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT, für nicht randomisierte vergleichende Studien oder für weitere Untersuchungen durchgeführt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die anhand der in den Abschnitt 4.2.3.2 und Abschnitt 4.2.3.3 beschriebenen Recherchen identifizierten Publikationen bzw. Registereinträge wurden von zwei Personen unabhängig voneinander selektiert. Die Selektion relevanter Studien erfolgte nach Titel und Abstract bzw. Registereintrag gemäß der in Abschnitt 4.2.2 dargestellten prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien. Diskrepanzen wurden durch Diskussion aufgelöst. Auf Basis aller verfügbaren Informationen aus Titel, Abstract und Volltext bzw. aus dem Studienregistereintrag und eventuell darin hinterlegten Dokumenten wurden Studien bei Erfüllung aller Kriterien als relevant eingestuft und in die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens eingeschlossen bzw. bei Nichterfüllung eines oder mehrerer Kriterien begründet ausgeschlossen.

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.

Für die Bewertung wurden die folgenden, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden endpunktübergreifenden Aspekte (A) und endpunktspezifischen Aspekte (B) systematisch extrahiert und bewertet:

(A) Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte, welche das Verzerrungspotenzial beeinflussen

(B) Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte, welche das Verzerrungspotenzial beeinflussen

Die Bewertung wurde auf den Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten auf Studienebene bzw. Endpunktebene durchgeführt und ist im Anhang 4-F dokumentiert.

Die Bewertung des ITT-Prinzips wurde folgendermaßen vorgenommen: Betrug die Auswertungspopulation weniger als 70% der randomisierten Studienpopulation, wurden die Studie bzw. die betroffenen Endpunkte als potenziell hoch verzerrt bewertet.

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgte in die Kategorien „niedrig“ oder „hoch“. Wurde das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ eingestuft, so wurden die Studienergebnisse als

nicht relevant verzerrt angesehen. War eine relevante Verzerrung nicht auszuschließen, so wurde das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft.

Zunächst erfolgte für jede Studie die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte. Anschließend wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für jeden Endpunkt separat anhand der unter (B) aufgeführten Aspekte bewertet. Auch wenn das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „hoch“ bewertet wurde, erfolgte eine separate Bewertung aller patientenrelevanten Endpunkte.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials hatte keinen Einfluss auf den Einschluss einer Studie in die Nutzenbewertung. Das Verzerrungspotenzial wurde jedoch als Diskussionsgrundlage herangezogen, um heterogene Ergebnisse zu bewerten und die Aussagekraft der Nachweise einzuschätzen.

Die Ergebnisse der Bewertung wurden durch einen zweiten Reviewer überprüft und eventuelle Diskrepanzen in der Bewertung der beiden Reviewer durch Diskussion aufgelöst.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

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.

Methodik und Design der in die Zusatznutzenbewertung eingeschlossenen RCT wurde entsprechend der Anforderungen des CONSORT-Statements dargestellt und findet sich in Abschnitt 4.3.1 und Anhang 4-E. Die relevanten Informationen wurden aus den Studienberichten, Registereinträgen und Publikationen zu der verfahrensrelevanten Studie extrahiert.

Es liegt eine direkt vergleichende, doppelblinde, parallele RCT im Anwendungsgebiet vor. Daher wurden keine weiteren Studientypen im Rahmen der Zusatznutzenbewertung von Ixazomib berücksichtigt.

Das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wird auf Basis der Studie C16010 nachgewiesen. Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie mit der Evidenzstufe Ib, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit einer bis drei Vortherapien gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason untersucht.

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurde eine Publikation zu dieser Studie identifiziert [Moreau et al. 2016, (16)]. Dabei handelt es sich um die Primärpublikation der klinischen Studie C16010, die Ergebnisse zu n = 722 Patienten basierend auf den Datenschnitten vom 30.10.2014 (Wirksamkeits-Endpunkte ohne OS) und 12.07.2015 (für Endpunkte OS, Lebensqualität und Sicherheit) berichtet.

Im vorliegenden Dossier werden darüber hinausgehend alle zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung vorliegenden klinischen Ergebnisse des Protokolls C16010 vorgelegt

- unter Einschluss auch der C16010 Amendment 2-Population (im European Public Assessment Report (EPAR) als CCS referenziert) zu insgesamt n = 837 Patienten, und
- unter Verwendung des je Endpunkt aktuellsten verfügbaren Datenschnitts vom 12.07.2015 (alle Endpunkte) und vom 19.07.2016 (OS in der C16010 Amendment 2-Population).

Für die Nutzenbewertung von Ixazomib wird somit sämtliche verfügbare Evidenz von allen im Rahmen des Protokolls C16010 eingeschlossenen Patienten sowie unter Verwendung des je Endpunkt aktuellsten verfügbaren Datenschnitts mit der längsten Beobachtungsdauer herangezogen.

Die Methodik der Studie C16010 ist in Tabelle 4-68 und Abbildung 10 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt

werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

Patientencharakteristika

Es werden folgende demografische und krankheitsspezifische Charakteristika zur Beschreibung der Patientenpopulation in Tabelle 4-9 verwendet:

- Alter (in Jahren und nach Altersgruppen)
- Geschlecht
- Abstammung
- Anzahl der Vortherapie-Linien
- Kategorie der Erkrankung (rezidiertes Multiples Myelom [MM], refraktäres sowie primär refraktäres MM, refraktäres und rezidiertes MM)
- Art der vorausgegangene Therapie (vorherige Proteasom-Inhibitor [PI] Exposition, vorherige IMiD [Immunmodulatorische Substanzen, die eine Imidgruppe enthalten] Exposition)
- Stammzelltransplantation (Allogen, Autolog, beides)
- Typisierung des Multiplen Myeloms bei Baseline
- International Staging System (ISS) Stufe bei Studieneinschluss (I oder II, III)
- ECOG Performance Status
- Kreatinin Clearance (in ml/min und nach Kategorien)

- Lytische Knochenläsionen vorhanden
- Auffällige Zytogenetik

Stetige Variablen werden anhand des Median beschrieben. Bei kategorialen Merkmalen werden die absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben.

Patientenrelevante Endpunkte

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in den verfahrensrelevanten Studien erhoben und werden zur Quantifizierung des Zusatznutzens verwendet:

- Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)
- Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)
- Zeit bis zur Progression (Time to Progression, TTP)
- Vollständiges Ansprechen (Complete Response, CR)
- Tiefes Ansprechen (\geq VGPR)
- Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response, TTR)
- Dauer des Ansprechens (Duration of Response; DoR)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Quality of Life, QoL)
- Unerwünschte Ereignisse (UE)

Die Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte begründen sich wie im Folgenden dargestellt.

Gesamtüberleben (OS)

In der verfahrensrelevanten Studie C16010 wurde das Gesamtüberleben der Patienten, operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod, erhoben. Das Gesamtüberleben ist, aufgrund der objektiven Definition und Messbarkeit, sowie der bereits implizit im Endpunkt enthaltenen Nutzen-Risiko-Abwägung, einer der wichtigsten Endpunkte in der Onkologie (17). Die Verwendung des Gesamtüberlebens zur Beschreibung des Nutzens einer antineoplastischen Medikation im Rahmen klinischer Studien wird in der Praxis jedoch durch eine Reihe von Faktoren erschwert:

- Es bedarf sehr langer Beobachtungs- und somit Studiendauern, um den Endpunkt zu erheben (18, 19).
- Es sind im Vergleich zu anderen Endpunkten hohe Fallzahlen notwendig, um statistisch belastbare Aussagen treffen zu können (19, 20).
- Der Effekt patientenindividueller Folgetherapien verschleiert den Effekt der zu untersuchenden Medikation (18, 19, 21, 22). Dies ist insbesondere bei Erkrankungen, bei denen Patienten eine Vielzahl von Therapielinien durchlaufen, problematisch.
- Im Falle des refraktären und/oder rezidierten Multiplen Myeloms erschwert die durch das Alter der Zielpopulation bedingte hohe Komorbidität und Sterberate die Erfassung des Einflusses einer medizinischen Intervention auf das Gesamtüberleben (23).

Aus diesen Gründen wird in klinischen Studien häufig nicht mehr das Gesamtüberleben als primärer Endpunkt gewählt. Auf Seiten der Zulassungsbehörden finden die mit der Verwendung des Gesamtüberlebens einhergehenden praktischen und ethischen Probleme ebenfalls Berücksichtigung. Die Zulassung neuer Arzneimittel in onkologischen Indikationen durch die European Medicines Agency (EMA) und FDA basieren zunehmend auf Wirksamkeitsnachweisen, die nicht primär auf einer Analyse des Gesamtüberlebens fußen (19, 24). Anstelle des Gesamtüberlebens werden Zielgrößen wie z.B. das Progressionsfreie Überleben oder die Zeit bis zur Progression als primäre Wirksamkeitsendpunkte verwendet (12-14, 25-28).

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das Progressionsfreie Überleben ist der primäre Endpunkt der verfahrensrelevanten Studie C16010. Der Endpunkt wurde als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Erfassung einer Krankheitsprogression oder dem Versterben des Patienten operationalisiert. Die Krankheitsprogression wurde jeweils unabhängig von einem IRC (independent review committee) und dem Prüfarzt anhand der IMWG disease progression and relapse Kriterien evaluiert (29, 30). Im Anwendungsgebiet Multiples Myelom erfasst das PFS einen Zeitraum zurückgehender oder stabiler Krankheitslast mit entsprechend geringer Symptomatik und wenigen erkrankungsbedingten Beschwerden. Das PFS wird innerhalb des Studienzeitraums durch patientenindividuell ausgewählte antineoplastische Folgetherapien nicht beeinflusst und lässt sich verzerrungsfrei erheben.

Das Progressionsfreie Überleben findet in klinischen Studien in der Indikation Multiples Myelom wie auch im gesamten Feld der Onkologie breite Anwendung und wird von Zulassungsbehörden, sowie Fachgesellschaften als relevant angesehen (12-14, 18, 19, 21, 22, 24, 28, 31, 32). So führt beispielsweise das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) in den Antworten des wissenschaftlichen Beirates für Onkologie auf Fragen zur Revision der Krebs-Leitlinien der EMA aus, dass obwohl das Gesamtüberleben häufig den

wichtigsten und überzeugendsten Endpunkt zum klinischen Nutzen darstellt, eine Verbesserung des PFS als ein weniger wichtiger, aber dennoch per se klinisch relevanter Endpunkt zu betrachten ist (32). Diese Auffassung deckt sich mit der in einem Gutachten für die Deutsche Krebsgesellschaft vertretenen Ansicht, dass es in der Onkologie sinnvoll ist anstelle des Gesamtüberlebens „bei Nutzen- und Kosten-Nutzen-Bewertungen alternative patientenrelevante Effektmaße, z.B. die Zeit des krankheitsfreien Überlebens (progression-free survival, PFS) oder die Zeit bis zum Progress einer Erkrankung (time to progression, TTP) als Nutzenmaße für die isolierte Nutzenbewertung und die Kosten-Nutzen-Bewertung festzulegen“ (18). Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) und die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO) stellen in ihrem Diskussionspapier zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses fest, dass „ein längeres rezidivfreies Intervall einen hohen patientenrelevanten Nutzen zeigt“ (21). Die DGHO führt darüber hinaus in ihrer Gesundheitspolitischen Schriftreihe aus: „Progressionsfreies Überleben oder Zeit bis zum Progress sind die am häufigsten verwendeten, primären Endpunkte bei Studien zur Wirksamkeit neuer Arzneimittel in der palliativen Therapie. Diese beiden Parameter sind nicht identisch, aber eng verwandt. Progressionsfreies Überleben (PFÜ, PFS) ist ein sinnvoller und gebräuchlicher Endpunkt bei allen Therapieinterventionen mit palliativer Zielsetzung“ (28). Weiterhin kommt eine Studie zu zeitabhängigen Endpunkten (PFS und TTP) beim Multiplen Myelom zu dem Schluss, dass PFS und TTP valide Instrumente zur Abschätzung des Gesamtüberlebens darstellen und somit für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln geeignet sind (33). Das PFS wird als patientenrelevant betrachtet und zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Ixazomib herangezogen.

Zeit bis zur Progression (TTP)

Die Zeit bis zur Progression, in der verfahrensrelevanten Studie C16010 als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Erfassung einer Krankheitsprogression operationalisiert, ist ein dem PFS sehr ähnlicher Endpunkt, der sich aus verschiedenen Morbiditätsaspekten zusammensetzt. Der Unterschied zum PFS besteht in der Nichtbetrachtung der Mortalität. Die TTP erfasst ebenfalls einen Zeitraum zurückgehender oder stabiler Krankheitslast mit entsprechend geringer Symptomatik und wenigen erkrankungsbedingten Beschwerden und wird analog zum PFS als patientenrelevant betrachtet.

Vollständiges Ansprechen (Complete Response, CR)

Der Effekt von Ixazomib auf erkrankungsdefinierende Parameter wurde in der verfahrensrelevanten Studie C16010 anhand des Ansprechens der Patienten auf die Behandlung untersucht. Das Ansprechen wurde jeweils unabhängig von einem IRC und dem Prüfarzt anhand der IMWG Kriterien evaluiert (29, 30). Das Vollständige Ansprechen wurde als der Anteil der Patienten definiert, der ein Vollständiges Ansprechen (complete response, CR) oder besser erreichte. Die DGHO führt zum Endpunkt Ansprechen in der

Gesundheitspolitischen Schriftreihe aus: „Die Rückbildung einer Erkrankung ist für Patienten das erste Therapieziel. Sie ist auch Voraussetzung für ein langes progressionsfreies, krankheitsfreies und ereignisfreies Überleben“ (22). Ein ausgeprägtes Ansprechen auf die Behandlung geht mit einer Reduktion oder vollständigen Elimination der Symptome der Erkrankung einher. In klinischen Studien werden verschiedene Stufen des Ansprechens auf die untersuchte Behandlung unterschieden. Das Vollständige Ansprechen erfasst Patienten, bei denen die Erkrankung durch die Behandlung soweit zurück gedrängt wurde, dass sie mit gängigen Untersuchungsmethoden nicht mehr nachweisbar ist (34). In der verfahrensrelevanten Studie wurde das CR nach den IMWG Kriterien definiert (29, 30).

Diese Operationalisierung (siehe auch Modul 3.2) erfasst Patienten mit vollständiger Krankheitsremission und entspricht der Abwesenheit einer nachweisbaren Erkrankung (34). Neben der Symptomreduktion bzw. -elimination während Phasen des Vollständigen Ansprechens korreliert der Endpunkt mit erhöhtem OS und PFS bei Patienten mit Multiplem Myelom (35, 36). Der Endpunkt Vollständiges Ansprechen wird daher als patientenrelevant eingestuft.

Tiefes Ansprechen (\geq VGPR)

Das Tiefe Ansprechen wurde als der Anteil der Patienten definiert, der mindestens ein sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR) im Sinne der IMWG-Kriterien erreichte (29, 30). In der verfahrensrelevanten Studie C16010 wurde das Ansprechen jeweils unabhängig von einem IRC und dem Prüfarzt bestimmt. Das Tiefe Ansprechen erfasst Patienten, deren Krankheitslast durch die Behandlung verringert wurde, was mit Reduktion der Symptome der Erkrankung und der psychischen Belastung einhergeht. Der Endpunkt wird somit als patientenrelevant eingestuft.

Zeit bis zum Ansprechen (TTR)

Die TTR wurde als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Befund eines mindestens partiellen Ansprechens (PR, partial response) definiert. In der verfahrensrelevanten Studie C16010 wurde das Ansprechen jeweils unabhängig von einem IRC und dem Prüfarzt anhand der IMWG-Kriterien bestimmt (29, 30). Die Patientenrelevanz einer Verringerung der Zeit bis zum Ansprechen auf eine antineoplastische Medikation begründet sich durch die Verringerung der Krankheitslast durch eine beschleunigte Linderung der oder frühere Befreiung von den Symptomen der Erkrankung.

Dauer des Ansprechens (DoR)

In der verfahrensrelevanten Studie C16010 wurde die Dauer des Ansprechens als die Zeit vom ersten dokumentierten Ansprechen (PR oder besser, nach IMWG Kriterien) bis zur ersten dokumentierten Progression der Erkrankung definiert (29, 30). Das Ansprechen wurde

jeweils unabhängig von einem IRC und dem Prüfarzt bestimmt. Der Endpunkt erfasst die Dauer der durch die Therapie bewirkten Symptomreduktion bzw. –freiheit und wird daher als direkt patientenrelevant angesehen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL)

Die Erfassung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist ein essentieller Bestandteil der Therapieevaluation im Rahmen klinischer Studien. Eine behandlungsbedingte Veränderung der Lebensqualität, gemessen anhand eines validierten Instruments, wird als patientenrelevant eingestuft.

Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie C16010 anhand der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 erfasst. Beide Fragebögen wurden von der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) entwickelt und validiert (37-39). Für die im Rahmen des 2. Amendments rekrutierten Patienten wurden keine Daten zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben (8).

Der EORTC QLQ-C30 erfasst die Lebensqualität von Krebspatienten anhand einer Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand, fünf Funktionsskalen zu spezifischen Bereichen (physische Funktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion), drei Symptom-Skalen (Fatigue, Schmerz, sowie Übelkeit oder Erbrechen) und sechs Einzelfragen zu spezifischen Symptomen.

Der EORTC QLQ-MY20 ist spezifisch für Patienten mit einem Multiplen Myelom entwickelter Fragebogen, der in Kombination mit dem QLQ-C30 angewendet wird. Der Fragebogen besteht aus vier Subskalen: eine Subskala zu Krankheitssymptomen, eine zu Nebenwirkungen der Behandlung, eine zur Zukunftsperspektive und eine Subskala zur Körperwahrnehmung der Patienten.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Eine Betrachtung der mit einer medizinischen Intervention einhergehenden Unerwünschten Ereignisse ist für eine Nutzen-Risiko-Analyse unerlässlich und wird im Rahmen klinischer Studien regelhaft und hoch standardisiert durchgeführt. Unerwünschte Ereignisse können zu einer Verkürzung der Lebenserwartung, Erhöhung der Morbidität oder Beeinträchtigung der Lebensqualität führen und werden als direkt patientenrelevant betrachtet. Unerwünschte Ereignisse wurden anhand der Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03, bewertet und nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 16, kodiert.

Die im Rahmen der verfahrensrelevanten Studie C16010 beobachteten Unerwünschten Ereignisse werden wie folgt dargestellt:

- Anzahl Patienten mit mindestens einem Unerwünschten Ereignis
- Anzahl Patienten mit mindestens einem UE mit einem CTCAE Grad ≥ 3
- Anzahl Patienten mit mindestens einem UE von besonderer klinischer Bedeutung
- Anzahl Patienten mit mindestens einem UE von besonderer klinischer Bedeutung mit einem CTCAE Grad ≥ 3
- Anzahl Patienten mit mindestens einem UE, das zum Behandlungsabbruch führte
- Anzahl Patienten mit mindestens einem Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignis (SUE)
- Anzahl Patienten mit mindestens einem SUE von besonderer klinischer Bedeutung
- Anzahl Patienten mit mindestens einem Medikationsbezogenen UE
- Anzahl Patienten mit mindestens einem Medikationsbezogenen UE mit CTCAE Grad ≥ 3
- Anzahl Patienten mit mindestens einem Medikationsbezogenen SUE

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.

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

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

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

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

Es liegt nur eine für die Bewertung des medizinischen Nutzen und Zusatznutzens relevante Studie im Anwendungsgebiet vor. Eine Meta-Analyse wurde daher nicht durchgeführt.

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.

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.

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.

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

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 Ixazomib 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 Analyseverfahren 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. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
C16010	ja	ja	laufend	Bis Progress oder inakzeptabler Toxizität	Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason, Placebo + Lenalidomid + Dexamethason
C16019	ja	ja	laufend	24 Monate oder bis Progress oder inakzeptabler Toxizität	Ixazomib, Placebo
C16020	ja	ja	laufend	12 Monate Induktion gefolgt von 24 Monaten Erhaltungstherapie oder bis Progress oder inakzeptabler Toxizität	Ixazomib + Cyclophosphamid (300 mg/m ²) + Dexamethason, Ixazomib + Cyclophosphamid (400 mg/m ²) + Dexamethason
C16021	ja	ja	laufend	24 Monate oder bis Progress oder inakzeptabler Toxizität	Ixazomib, Placebo

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

Tabelle 4-3 ist auf dem Stand vom 15.11.2016.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
C16019	A2: Falsche Intervention (Monotherapie Ixazomib)
C16020	A2: Falsche Intervention (Dreifachkombination Ixazomib + Cyclophosphamid + Dexamethason)
C16021	A2: Falsche Intervention (Monotherapie Ixazomib)

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.

Die bibliografische Literaturrecherche vom 24.10.2016 ergab insgesamt 84 Treffer. Nach Ausschluss von 11 Duplikaten wurden die verbleibenden 73 Publikationen von zwei Personen unabhängig voneinander basierend auf den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Relevanz selektiert. Nach dem Screening von Titel und Abstract wurden 72 Publikationen begründet ausgeschlossen.

Es wurde eine relevante Publikation im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert:

Moreau et al.; Oral Ixazomib, Lenalidomide and Dexamethason for Multiple Myeloma. The New England Journal of Medicine, 2016 (16).

Die Publikation von Moreau, Masszi (16) beschreibt die Ergebnisse für die im Rahmen des Original-Studienprotokolls rekrutierten Patienten zum Datenschnitt vom 30.10.2014 (Wirksamkeits-Endpunkte ohne OS) und 12.07.2015 (OS, Lebensqualität und Sicherheit).

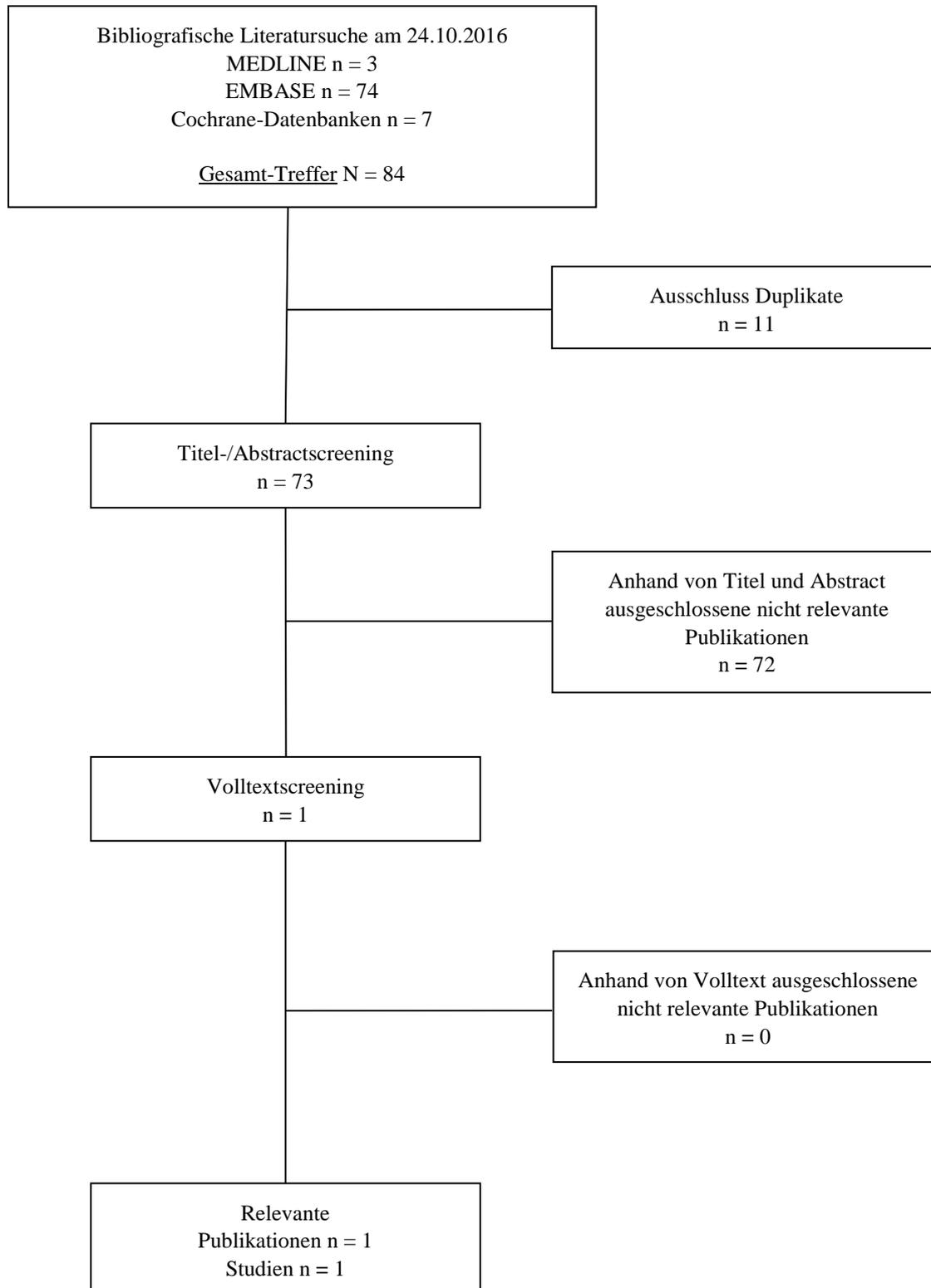


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
C16010	Clinicaltrials.gov [NCT01564537] (40) EU-CTR [2011-005496-17] (41) WHO-ICTRP [NCT01564537] (42) PharmNet.Bund [2011-005496-17] (43)	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Tabelle 4-5 ist auf dem Stand vom 20.10.2016.

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
C16010	ja	ja	nein	ja (4-6)	ja (40-43)	ja (16)
Aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
<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>						

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.

Die Quantifizierung des medizinischen Nutzen und Zusatznutzens von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason basiert auf der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie C16010. Durch ihren doppelblinden Aufbau weist die Studie C16010 für das betrachtete Anwendungsgebiet, in dem unverblindete Studiendesigns die Regel sind, eine außerordentlich hohe methodische Qualität auf. Die Studie C16010 untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bei der Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom, die eine bis drei vorausgegangene Therapien erhalten haben. Im Original-Studienprotokoll war die Rekrutierung von ca. 703 Patienten geplant; 722 wurden tatsächlich rekrutiert (7). Im Rahmen des 2. Amendments wurde die zusätzliche Rekrutierung von etwa 120 weiteren Patienten geplant; 115 wurden tatsächlich rekrutiert (8). Für die im Rahmen des Amendments 2 rekrutierten Patienten erfolgte keine Erhebung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der zytogenetischen Merkmale.

Die vorgelegten Nachweise beziehen alle im Protokoll C16010 eingeschlossenen Patienten ein (ITT-Population, N = 837, Safety-Population, N = 835, siehe Abbildung 2 und Abbildung 10).

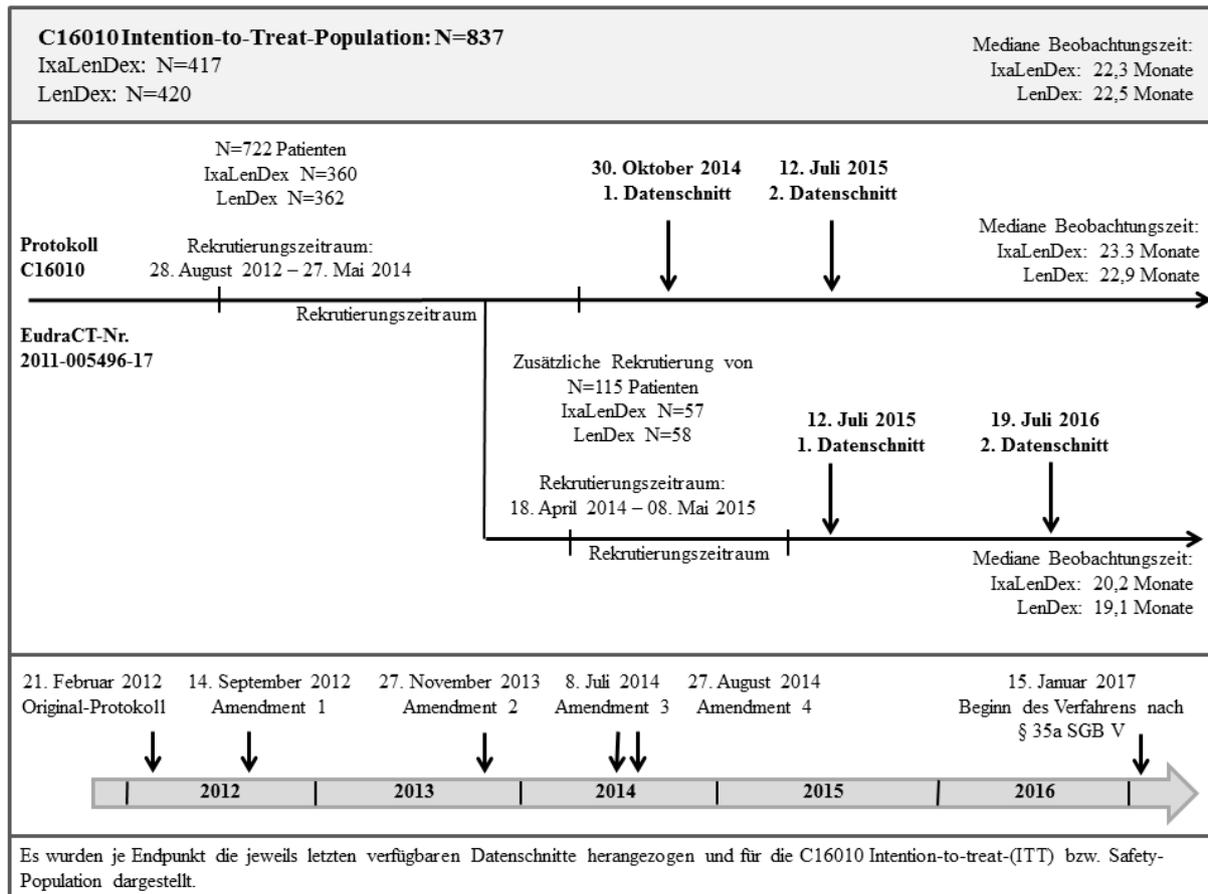


Abbildung 2: Studienprotokoll Amendments und Design der Studie C16010

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ixazomib wird, gemäß den Anforderungen des G-BA (§ 9 Abs. 3 und 4 VerfO G-BA), sämtliche zur Verfügung stehende Evidenz aus RCT zum zu bewertenden Arzneimittel herangezogen. Es wird je Endpunkt der jeweils letzte verfügbare Datenschnitt mit der längsten Beobachtungsdauer ausgewertet. Den Auswertungen zu den Endpunkten der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit liegt somit die gesamte Studienpopulation zugrunde. Hingegen wurden die Endpunkte der Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität nur für die Patienten analysiert, die nach dem Original-Protokoll in die Studie C16010 eingeschlossen wurden, da diese Endpunkte bei den im Rahmen der Erweiterung (C16010 Amendment 2) rekrutierten Patienten nicht erhoben wurden.

Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
C16010	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten mit rezidiertem/ refraktärem Multiplen Myelom, die ein bis drei Vortherapien erhalten haben	Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason (n = 417) Placebo + Lenalidomid + Dexamethason (n = 420)	Screening max. 4 Wochen vor Randomisierung Behandlung bis zum Progress oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität	147 Zentren in 26 Ländern weltweit (Europa: 91 Zentren, Asien-Pazifikregion: 35 Zentren, Nordamerika: 21 Zentren, China: 11 Zentren); 8/2012 – laufend;	Primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS) Sekundäre Endpunkte*: Gesamtüberleben (OS), OS bei Patienten mit Hochrisiko- Zytogenetik del(17), Gesamt Ansprechrate, Rate für Vollständiges Ansprechen und sehr gutes partielles Ansprechen (CR+VGPR), Dauer des Ansprechens (DoR), Zeit bis zum Progress (TTP), Schmerzansprechen, Lebensqualität, Sicherheit, PFS und OS bei Patienten mit Hochrisiko-

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Zytogenetik wie t(4;14), t(14;16), +1q, del(13) oder del(17)
*: Im Rahmen der Erweiterung nach Protokoll Amendments 2 und 4 wurden keine explorativen Endpunkte untersucht. Weiterhin wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu zytogenetischen Risikofaktoren erhoben.						

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

Studie	Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason (IxaLenDex)	Placebo + Lenalidomid + Dexamethason (LenDex)	Erlaubte Begleitmedikation
C16010	<p>Ixazomib 4 mg p.o. jeweils 1x an Tag 1, 8, 15 pro 28-Tage-Zyklus</p> <p>+</p> <p>Lenalidomid 25 mg p.o. 1x pro Tag an Tagen 1-21 pro 28-Tage-Zyklus</p> <p>+</p> <p>Dexamethason 40 mg p.o. 1x an Tag 1, 8, 15, 22 pro 28-Tage-Zyklus</p>	<p>Placebo p.o. jeweils 1x an Tag 1, 8, 15 pro 28-Tage-Zyklus</p> <p>+</p> <p>Lenalidomid 25 mg p.o. 1x pro Tag an Tagen 1-21 pro 28-Tage-Zyklus</p> <p>+</p> <p>Dexamethason 40 mg p.o. 1x an Tag 1, 8, 15, 22 pro 28-Tage-Zyklus</p>	<p>Thromboseprophylaxe per Protokoll empfohlen für alle Patienten</p> <p>Weitere erlaubte Begleitmedikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Myeloide Wachstumsfaktoren • Erythropoietin • Transfusion mit Erythrozyten und Thrombozyten • Digoxin • Bisphosphonate • zusätzliche Begleitmedikation (prophylaktisch oder/und zur symptomatischen Behandlung) nach Entscheidung des Prüfarztes

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

	IxaLenDex	LenDex
Studie C16010		
N (%)	417 (100)	420 (100)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (Standardabweichung)	64,6 (9,52)	65,2 (9,70)
Median (Min-Max)	65,0 (30; 91)	65,0 (30; 89)
Alterskategorien, n (%)		
≤ 65 Jahre	188 (45)	194 (46)
> 65-≤ 75 Jahre	169 (41)	152 (36)
> 75 Jahre	60 (14)	74 (18)
Geschlecht, n (%)		
Männlich / Weiblich	248 (59) / 169 (41)	240 (57) / 180 (43)
Abstammung, n (%)		
Kaukasisch	311 (75)	302 (72)
Asiatisch	87 (21)	92 (22)
Andere / Nicht berichtet	19 (4)	26 (6)

	IxaLenDex	LenDex
Anzahl Linien Vortherapie, n (%)		
1	257 (62)	271 (65)
2 oder 3	160 (38)	149 (35)
Kategorisierung der Erkrankung, n (%)		
Rezidiert	292 (70)	292 (70)
Refraktär	68 (16)	73 (17)
Primär refraktär	31 (7)	26 (6)
Refraktär und rezidiert	57 (14)	55 (13)
Art der vorausgegangenen Therapie, n (%)		
Vorherige PI-Exposition	283 (68)	289 (69)
Refraktär auf eine vorherige PI Therapie	19 (7)	17 (6)
Vorherige IMiD-Exposition	245 (59)	251 (60)
Refraktär auf eine vorherige IMiD Therapie	77 (31)	86 (34)
Patienten mit Stammzelltransplantation, n (%)		
Allogen	6 (3)	4 (2)
Autolog	210 (95)	205 (97)
Beides	4 (2)	2 (< 1)
Datenquelle: (44)		

Tabelle 4-10: Krankheitscharakteristika der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	IxaLenDex	LenDex
Studie C16010		
N (%)	417 (100)	420 (100)
Typisierung des Multiplen Myeloms bei Baseline, n (%)		
IgG	225 (54)	226 (54)
IgA	86 (21)	62 (15)
IgM kappa	0 (0)	1 (< 1)
Freie Kappa-Leichtketten	43 (10)	53 (13)
Freie Lamda-Leichtketten	37 (9)	41 (10)
Biklonal	13 (3)	19 (5)
ISS Stufe bei Studieneinschluss, n (%)		
I oder II	365 (88)	373 (89)
III	52 (12)	47 (11)

	IxaLenDex	LenDex
ECOG Performance Status, n (%)		
0	205 (49)	196 (47)
1	187 (45)	193 (46)
2	19 (4)	27 (6)
Fehlt	6	4
Kreatinin-Clearance (ml/min)		
Median (Min-Max)	80,4 (20, 233)	80,1 (27, 233)
Kategorien, n (%)		
< 30 ml/min	5 (1)	6 (1)
30-< 60 ml/min	78 (19)	103 (25)
60-< 90 ml/min	183 (44)	152 (36)
≥ 90 ml/min	151 (36)	158 (38)
Lytische Knochenläsionen vorhanden, n (%)		
Vorhanden	291 (70)	295 (70)
Unklarer Befund	15 (4)	19 (5)
Patienten mit nachgewiesen auffälliger Zytogenetik, n (%)^a	204 (100)	209 (100)
del(17)	36 (18)	33 (16)
t(4;14)	43 (21)	30 (14)
t(14;16)	4 (2)	9 (4)
del(13)	130 (64)	114 (55)
gain1q	125 (61)	124 (59)
a: Für die im Rahmen des 2. Amendments rekrutierten Patienten wurden keine zytogenetischen Untersuchungen durchgeführt. Datenquelle: (44)		

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.

C16010: Die Studie C16010 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, internationale Phase-III-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die eine bis drei Vortherapien erhalten haben.

Das Protokoll C16010 schloss 837 Patienten ein, die in einem 1:1 Verhältnis in den Ixazomib- oder den Kontroll-Arm randomisiert wurden. Stratifikationsfaktoren waren die Anzahl vorangegangener Therapien (1 vs. 2 und 3), die vorangegangene Behandlung mit einem PI

(PI-naiv vs. nicht PI-naiv) und das ISS-Stadium (I und II vs. III). Der erste Patient wurde am 28.08.2012 in die Studie eingeschlossen. Die Behandlung wurde bis zum Progress der Erkrankung oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgesetzt. Zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dossiers lief die Studie verblindet weiter. Der primäre Endpunkt war das Progressionsfreie Überleben (PFS). Im Rahmen des Protokoll Amendments 2 wurde eine Erweiterung der Studie C16010 implementiert (8). Der erste Patient der Erweiterung wurde am 18.04.2014 in die Studie eingeschlossen. Die vorgelegten Nachweise beziehen alle im Protokoll C16010 eingeschlossenen Patienten ein (ITT-Population, N = 837, Safety-Population, N = 835, siehe Abbildung 2 und Abbildung 10). Da bei den Patienten, die auf Basis des 2. Protokoll-Amendments rekrutiert worden sind, keine Erfassung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte, werden die Ergebnisse bzgl. dieser Nutzendimension ohne die im Rahmen des 2. Amendments rekrutierten Patienten dargestellt. Im vorliegenden Dossier wird für jeden dargestellten Endpunkt der jeweils letzte verfügbare Datenschnitt mit der längsten Beobachtungsdauer herangezogen und für die C16010 ITT-Population dargestellt.

Ixazomib (4 mg) oder Placebo wurde am 1., 8. und 15. Tag eines 28-tägigen Zyklus oral verabreicht. Zusätzlich erhielten die Patienten beider Behandlungsarme Dexamethason (40 mg p.o.) an den Tagen 1, 8, 15 und 22, sowie Lenalidomid (25 mg p.o.) an den Tagen 1 bis 21.

Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation waren in beiden Behandlungsarmen ähnlich. Es wird daher von der Vergleichbarkeit der Behandlungsarme ausgegangen.

Unter Berücksichtigung der Studienpopulation und der zugrunde liegenden Baseline-Charakteristika inklusive der Vorbehandlungen der Patienten ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
C16010	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie C16010 handelt es sich um eine doppelblinde randomisierte placebokontrollierte klinische Phase-III-Studie, die grundsätzlich als niedrig verzerrt angesehen werden kann.

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz unterlag keinen verzerrenden Einflussfaktoren: Das Randomisierungsschema wurde von einem Statistiker des Sponsors generiert, der nicht dem Studienteam angehörte; die Randomisierung erfolgte zentral unter Verwendung eines interactive voice response system (IVRS).

Die doppelblinde Studiendurchführung gewährleistete die durchgehende Verdeckung der Gruppenzuteilung. Nach Randomisierung mittels IVRS wurde die randomisierte Studienmedikation Ixazomib bzw. Placebo in Form von einheitlichen Hartkapseln verabreicht. Das gesamte Studienpersonal war hinsichtlich der Zuordnung zu den Behandlungsarmen für die Dauer der Studie verblindet, einschließlich der Prüfärzte, des Personals in den Zentren und des Sponsors. Damit wurde die Verdeckung der Gruppenzuteilung sichergestellt.

Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial erhöhende Aspekte vor. Die Datenerhebung zu allen Endpunkten folgte dem im Studienprotokoll festgelegten Zeitplan. Für den Review der Krankheitsbeurteilungen und zur Bestimmung des Krankheitsstatus (Ansprechen und Progress) wurde ein unabhängiges und ebenfalls verblindetes Review-Komitee (IRC) eingesetzt. Die Studiendurchführung einschließlich der Patientensicherheit wurde fortlaufend durch unabhängige Daten-Monitoring Komitees (IDMC) überwacht.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die doppelblinde randomisierte Studie C16010 als niedrig bewertet.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	Mortalität	Morbidität							Sicherheit
		PFS	TTP	CR	≥VGPR	TTR	DoR	QoL	
C16010	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

CR: Vollständiges Ansprechen, DoR: Dauer des Ansprechens, DR: Tiefes Ansprechen, PFS: Progressionsfreies Überleben, QoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität, TTP: Zeit bis zur Progression, TTR: Zeit bis zum Ansprechen; ≥VGPR: Tiefes Ansprechen, mindestens sehr gutes partielles Ansprechen.

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

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

Tabelle 4-13: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
C16010	<p>Das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) wurde als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod des Patienten ungeachtet der Ursache definiert.</p> <p>Für die Analyse des Endpunktes wurden Patienten ohne dokumentiertes Versterben zum letzten dokumentierten Überlebenszeitpunkt zensiert.</p> <p>Für die Patienten des Original-Protokolls wurde die Analyse des Gesamtüberlebens für die ITT-Population anhand des letzten verfügbaren Datenschnitts für OS vom 12.07.2015 durchgeführt. Für die im Rahmen des 2. Amendments rekrutierten Patienten wurde die Analyse des Gesamtüberlebens für die ITT-Population anhand des letzten verfügbaren Datenschnitts für OS vom 19.07.2016 durchgeführt.</p>
ITT: Intention to Treat; OS: Overall Survival	

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

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

Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
C16010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studie C16010 ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig, siehe Abschnitt 4.3.1.2.2.

Alle Patienten der ITT-Population wurden für die Analyse des Gesamtüberlebens herangezogen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Endpunkterheber waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie C16010 wird als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-15: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie C16010

Studie	Studienarm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Gesamtüberleben (25% Quantil in Monaten)	HR [95%-KI]	p-Wert
C16010	Ixazomib + LenDex	417	24,2	0,714 [0,546; 0,932]	0,013
	Placebo + LenDex	420	19,1		

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n.e.: nicht erreicht
Datenquelle: (45)

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte das HR einen statistisch signifikanten Vorteil für die Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Dabei war das in der Studie beobachtete Risiko zu versterben im Ixazomib-Arm um 29% geringer als im Kontroll-Arm (HR [95%-KI]: 0,714 [0,546; 0,932]; $p=0,013$). Die mediane Nachbeobachtungsdauer lag zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 22,3 Monaten, mit 102 Ereignissen im Ixazomib-Arm und bei 22,5 Monaten, mit 126 Ereignissen im Kontroll-Arm. Das mediane Gesamtüberleben wurde in keinem, das 0,25-Quantil jedoch in beiden Behandlungsarmen erreicht: 75% der Patienten, die mit Ixazomib behandelt wurden, hatten eine Überlebensdauer von mindestens 24,2 Monaten, wohingegen jeder vierte Patient der Placebo-Gruppe nach spätestens 19,1 Monaten verstarb. Patienten des Ixazomib-Armes wiesen somit im Vergleich zu Patienten des Kontroll-Armes ein um 5,1 Monate verbessertes 0,25-Quantil der Überlebensdauer auf.

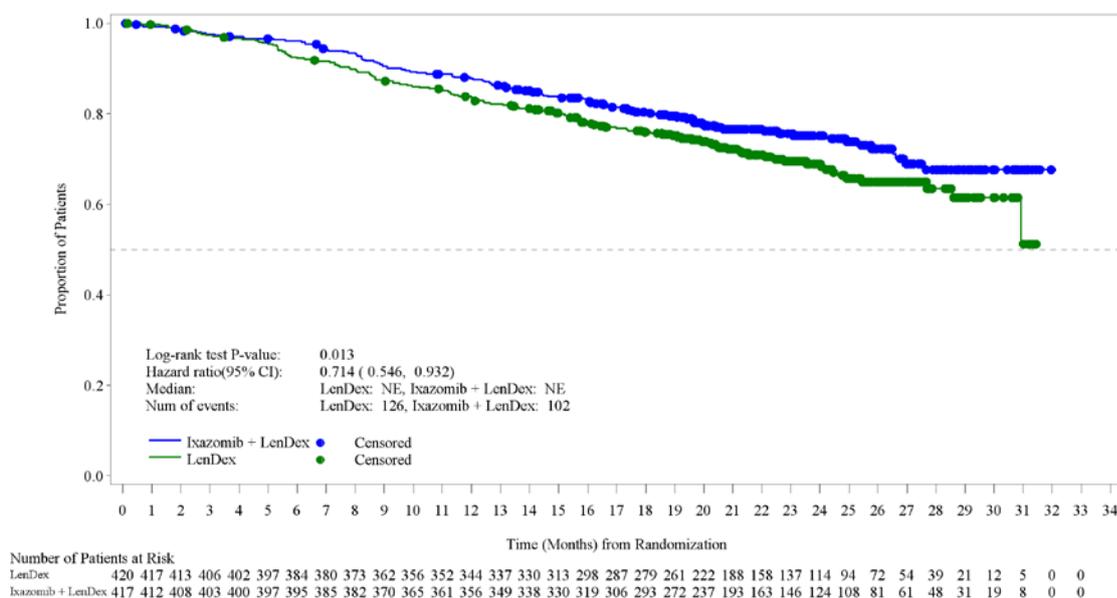


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben

Die Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben sind in Abbildung 3 dargestellt. Nach einer Behandlungsdauer von etwa 5 Monaten zeigt sich ein Überlebensvorteil unter Ixazomib-Therapie im Vergleich zu Placebo. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bleibt bis zum Ende der Behandlung erhalten und erreicht sein Maximum nach einer Behandlungszeit von etwa 2 Jahren.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als

Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt nur eine für die Nutzenbewertung relevante Studie im Anwendungsgebiet vor. Eine Meta-Analyse wurde daher nicht durchgeführt.

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

4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
C16010	<p>Das Progressionsfreie Überleben (Progression Free Survival, PFS) wurde als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder dem Tod des Patienten ungeachtet der Ursache definiert.</p> <p>Für die Analyse des Endpunktes wurden Patienten ohne dokumentierte Krankheitsprogression zum Datum der letzten Krankheitsbewertung mit einem Ergebnis von „stabile Erkrankung“ oder besser zensiert.</p> <p>Krankheitsprogression wurde anhand der IMWG-Kriterien definiert (29, 30). Für eine Krankheitsprogression musste mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein Anstieg um $\geq 25\%$ im Vergleich zum niedrigsten gemessenen Wert für <ul style="list-style-type: none"> ○ die Serum M-Proteinkonzentration (absoluter Anstieg $\geq 0,5$ g/dl) und/oder ○ die Urin M-Proteinkonzentration (absoluter Anstieg ≥ 200 mg/24 h) ○ den Plasmazell-Prozentsatz im Knochenmark (absoluter Anstieg $> 10\%$) • Nur bei Patienten ohne messbares Serum oder Urin M-Protein: Anstieg um 25% der Differenz von involvierten (involved) und nicht-involvierten (uninvolved) FLC Konzentrationen (absoluter Anstieg > 10 mg/dl) • Entstehung neuer oder Vergrößerung bestehender Weichteilplasmazytome oder Knochenläsionen. • Entstehung einer Hyperkalzämie (korrigierter Serumkalziumspiegel $> 11,5$ mg/dl oder $2,85$ mmol/l), die ausschließlich auf die Störung der Plasmazellproliferation zurückzuführen ist <p>Die Analyse des Progressionsfreien Überlebens wurde für die ITT-Population anhand des Datenschnitts vom 12.07.2015 durchgeführt.</p> <p>Die präsentierten Ergebnisse basieren auf der Progressions-Beurteilung des IRC.</p>
<p>FLC: Free Light-Chain; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention to Treat</p>	

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

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

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
C16010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studie C16010 ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig, siehe Abschnitt 4.3.1.2.2.

Die Krankheitsprogression wurde anhand der IMWG-Kriterien definiert (29, 30). Das Ansprechen bzw. die Krankheitsprogression wurde alle 4 Wochen jeweils unabhängig von einem IRC und dem Prüfarzt evaluiert. IRC und Prüfarzt waren gegenüber der Studienmedikation verblindet. Das IRC hatte bei seiner Bewertung keine Kenntnis der Einstufung des Prüfarztes. Für die Bewertung eines jeden Patienten wurden zwei Mitglieder des IRC herangezogen. Falls die beiden IRC Mitglieder den Krankheitsstatus des Patienten unterschiedlich beurteilten oder in Bezug auf das Datum der Bewertung Uneinigkeit herrschte, wurde ein drittes Mitglied des IRC hinzugezogen, um ein abschließendes Urteil zu fällen. Der Prüfarzt konnte die Behandlung eines Patienten aufgrund von Krankheitsprogression nur nach Bestätigung absetzen.

Alle Patienten der ITT-Population wurden für die Analyse des Progressionsfreien Überlebens herangezogen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in der Studie C16010 wird als niedrig bewertet.

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 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie C16010

Studie	Studienarm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Zeit bis Progression oder Tod (Median in Monaten)	HR [95%-KI]	p-Wert
C16010	Ixazomib + LenDex	417	18,5	0,770 [0,636; 0,932]	0,007
	Placebo + LenDex	420	13,6		

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall
Datenquelle: (45)

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zeigte das HR einen statistisch signifikanten Vorteil für die Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Im Ixazomib-Arm wurde ein medianes Progressionsfreies Überleben von 18,5 Monaten mit 207 Ereignissen (49,6%) beobachtet. Im Kontroll-Arm lag das mediane Progressionsfreie Überleben mit 232 Ereignissen (55,2%) bei 13,6 Monaten, mit einer Differenz der Mediane von 4,9 Monaten zwischen den Behandlungsarmen. Dabei war das Risiko einer Krankheitsprogression oder des Versterbens im Ixazomib-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm um 23% geringer (HR [95%-KI]: 0,770 [0,636; 0,932]; p = 0,007).

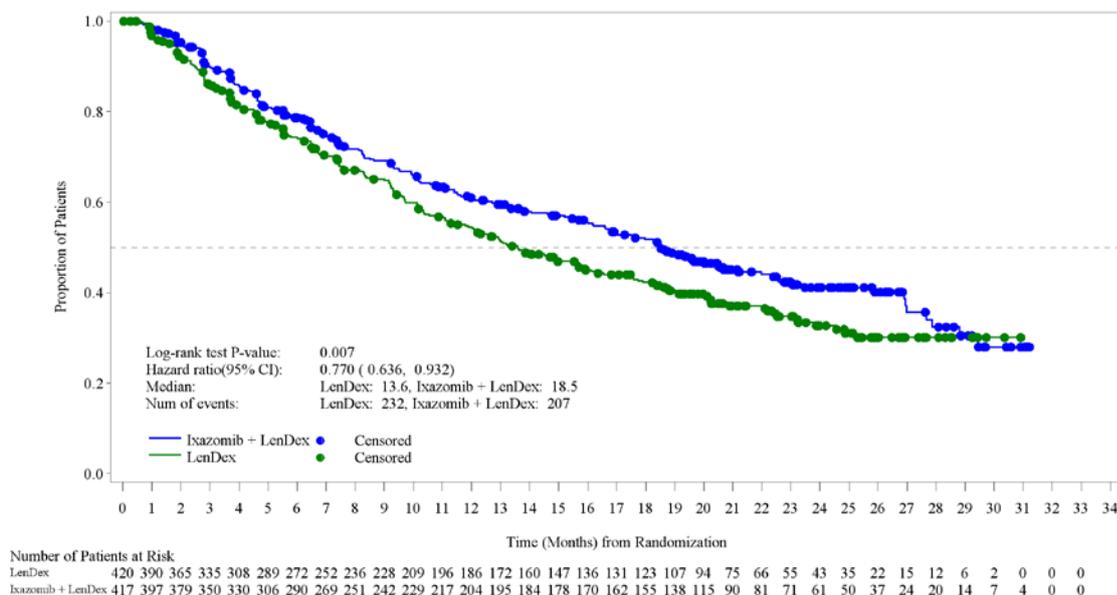


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben

Die Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Progressionsfreies Überleben sind in Abbildung 4 dargestellt. Nach einer Behandlungsdauer von etwa 2 Monaten zeigt sich ein Vorteil der Ixazomib-Therapie im Vergleich zu Placebo. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bleibt bis zum Ende der Behandlung erhalten und erreicht sein Maximum nach einer Behandlungszeit von etwa 16 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.

Es liegt nur eine für die Nutzenbewertung relevante Studie im Anwendungsgebiet vor. Eine Meta-Analyse wurde daher nicht durchgeführt.

4.3.1.3.1.3 Zeit bis zur Progression – RCT

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von Zeit bis zur Progression

Studie	Operationalisierung
C16010	<p>Die Zeit bis zur Progression (Time To Progression, TTP) wurde als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression definiert.</p> <p>Für die Analyse des Endpunktes wurden Patienten ohne dokumentierte Krankheitsprogression zum Datum der letzten Krankheitsbewertung mit einem Ergebnis von „stabile Erkrankung“ oder besser zensiert.</p> <p>Krankheitsprogression wurde anhand der IMWG-Kriterien definiert, siehe Tabelle 4-16 (29, 30).</p> <p>Die Analyse der Zeit bis zur Progression wurde für die ITT-Population anhand des Datenschnitts vom 12.07.2015 durchgeführt.</p> <p>Die präsentierten Ergebnisse basieren auf der Progressions-Beurteilung des IRC.</p>
<p>FLC: Free Light-Chain; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention to Treat; TTP: Time To Progression</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 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Progression 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
C16010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studie C16010 ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig, siehe Abschnitt 4.3.1.2.2.

Die Krankheitsprogression wurde, wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.2 für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben beschrieben, erhoben. Alle Patienten der ITT-Population wurden für die Analyse der Zeit bis zur Progression herangezogen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Endpunkterheber waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur Progression in der Studie C16010 wird als niedrig bewertet.

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 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie C16010

Studie	Studienarm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Zeit bis zur Progression (Median in Monaten)	HR [95%-KI]	p-Wert
C16010	Ixazomib + LenDex	417	20,0	0,749 [0,612; 0,915]	0,004
	Placebo + LenDex	420	14,9		

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall
Datenquelle: (45)

Für den Endpunkt Zeit bis zur Progression zeigte das HR einen statistisch signifikanten Vorteil für eine Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Im Ixazomib-Arm wurde eine mediane Zeit bis zur Progression von 20,0 Monaten mit 186 Ereignissen (44,6%) beobachtet. Im Kontroll-Arm lag die mediane Zeit bis zur Progression mit 215 Ereignissen (51,2%) bei 14,9 Monaten mit einer Differenz der Mediane von 5,1 Monaten zwischen den Behandlungsarmen. Dabei war das Risiko einer Krankheitsprogression im Ixazomib-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm um 25% geringer (HR [95%-KI]: 0,749 [0,612; 0,915]; p = 0,004).

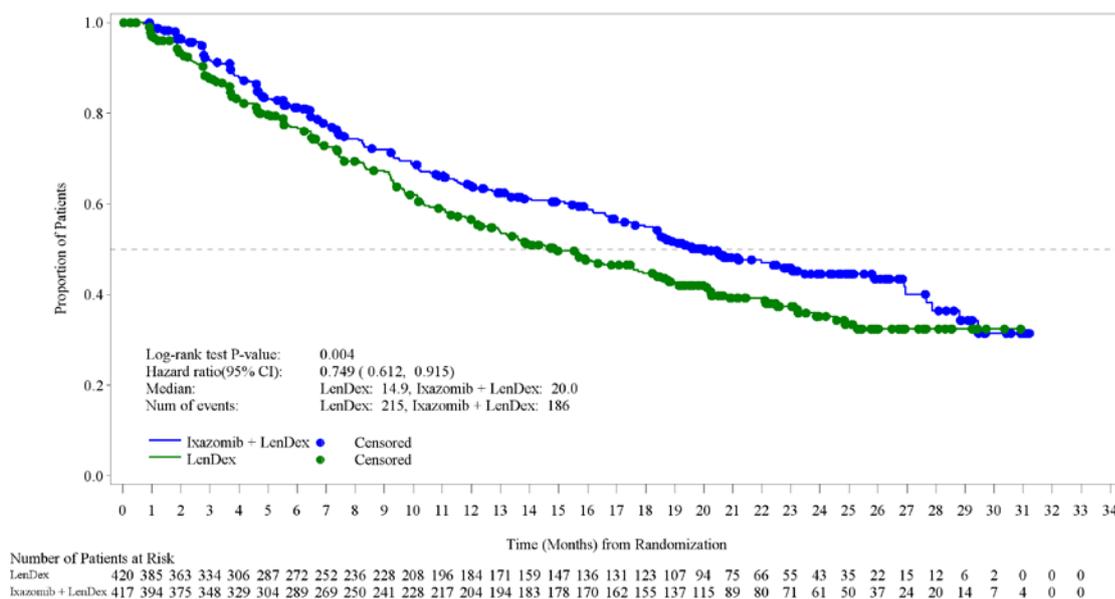


Abbildung 5:Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur Progression

Die Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zur Progression sind in Abbildung 5 dargestellt. Nach einer Behandlungsdauer von etwa 2 Monaten zeigt sich ein Vorteil der

Ixazomib-Therapie im Vergleich zu Placebo, der bis zum Ende der Behandlung erhalten bleibt und sein Maximum etwa zu Behandlungsmonat 15 erreicht.

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

Es liegt nur eine für die Nutzenbewertung relevante Studie im Anwendungsgebiet vor. Eine Meta-Analyse wurde daher nicht durchgeführt.

4.3.1.3.1.4 Vollständiges Ansprechen – RCT

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Vollständiges Ansprechen

Studie	Operationalisierung
C16010	<p>Das Vollständige Ansprechen wurde als der Anteil der Patienten, die ein Vollständiges Ansprechen (Complete Response, CR) oder besser im Sinne der IMWG-Kriterien erreichten, definiert (29, 30).</p> <p>Die folgenden Kriterien mussten mindestens für ein Vollständiges Ansprechen erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Negative Serum und Urin M-Protein Immunofixation • Verschwinden sämtlicher Weichteilplasmozytome • Weniger als 5% Plasmazellen im Knochenmark <p>Die Analyse für das Vollständige Ansprechen wurde für die ITT-Population anhand des Datenschnitts vom 12.07.2015 durchgeführt.</p> <p>Die präsentierten Ergebnisse basieren auf der Beurteilung des IRC.</p>
<p>CR: complete response; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention to Treat</p>	

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Vollständiges 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
C16010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studie C16010 ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig, siehe Abschnitt 4.3.1.2.2.

Das Ansprechen auf die Behandlung wurde in der Studie C16010 anhand der IMWG-Kriterien definiert (29, 30). Das Ansprechen bzw. die Krankheitsprogression wurde alle 4 Wochen von einem IRC evaluiert, wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 beschrieben.

Für die Analyse des Vollständigen Ansprechens wurden alle Patienten der ITT-Population herangezogen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Endpunkterheber waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Vollständiges Ansprechen in der Studie C16010 wird als niedrig bewertet.

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 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Vollständiges Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie C16010

Studie	Studienarm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Ereignisse (Rate in Prozent)	RR [95%-KI]	p-Wert
C16010	Ixazomib + LenDex	417	56 (13,4)	1,524 [1,030; 2,257]	0,032
	Placebo + LenDex	420	37 (8,8)		
KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko Datenquelle: (45)					

Für den Endpunkt Vollständiges Ansprechen zeigte das Relative Risiko einen statistisch signifikanten Vorteil für eine Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (RR [95%-KI]: 1,524 [1,030; 2,257]; p = 0,032). Gemäß der IMWG-Kriterien erreichten 13,4% der Patienten des Ixazomib-Armes und 8,8% der Patienten des Kontroll-Armes Vollständiges Ansprechen. Dies entspricht einer Differenz von 4,6% zwischen den Behandlungsarmen, mit einer um 52% höheren Wahrscheinlichkeit für ein Vollständiges Ansprechen im Ixazomib-Arm im Vergleich zum Kontroll-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.

Es liegt nur eine für die Nutzenbewertung relevante Studie im Anwendungsgebiet vor. Eine Meta-Analyse wurde daher nicht durchgeführt.

4.3.1.3.1.5 Tiefes Ansprechen (mindestens sehr gutes partielles 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 4-25: Operationalisierung von Tiefes Ansprechen

Studie	Operationalisierung
C16010	<p>Das Tiefe Ansprechen wurde als der Anteil der Patienten, die ein sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response, VGPR) oder besser im Sinne der IMWG-Kriterien erreichten, definiert (29, 30).</p> <p>Die folgenden Kriterien mussten mindestens für sehr gutes partielles Ansprechen erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Negative Serum und Urin M-Protein Elektrophorese, jedoch positiver Nachweis per Immunofixation oder • Reduktion des Serum M-Proteinspiegels um $\geq 90\%$ und ein Urin M-Proteinspiegel von unter 100 mg/24 h • Falls zu Baseline Weichteilplasmozytome vorlagen, musste zusätzlich zu obigen Kriterien ein Rückgang der Größe der Weichteilplasmozytome um $\geq 50\%$ beobachtet werden. <p>Die Analyse für das Tiefe Ansprechen wurde für die ITT-Population anhand des Datenschnitts vom 12.07.2015 durchgeführt.</p> <p>Die präsentierten Ergebnisse basieren auf der Beurteilung des IRC.</p>
IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention to Treat; VGPR: Very Good Partial Response	

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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tiefes 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
C16010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studie C16010 ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig, siehe Abschnitt 4.3.1.2.2.

Das Ansprechen auf die Behandlung wurde in der Studie C16010 anhand der IMWG-Kriterien definiert (29, 30). Das Ansprechen bzw. die Krankheitsprogression wurde alle 4 Wochen von einem IRC evaluiert, wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 beschrieben.

Für die Analyse des Tiefen Ansprechens wurden alle Patienten der Zielpopulation innerhalb der ITT-Population herangezogen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Endpunkterheber waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Tiefes Ansprechen in der Studie C16010 wird als niedrig bewertet.

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 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Tiefes Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie C16010

Studie	Studienarm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Ereignisse (Rate in Prozent)	RR [95%-KI]	p-Wert
C16010	Ixazomib + LenDex	417	199 (47,7)	1,207 [1,034; 1,410]	0,017
	Placebo + LenDex	420	166 (39,5)		
KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko Datenquelle: (45)					

Für den Endpunkt Tiefes Ansprechen (mindestens sehr gutes partielles Ansprechen) zeigte das Relative Risiko einen statistisch signifikanten Vorteil für die Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (RR [95%-KI]: 1,207 [1,034; 1,410]; $p = 0,017$). Gemäß der IMWG-Kriterien erreichten 47,7% der Patienten des Ixazomib-Armes und 39,5% der Patienten des Kontroll-Armes ein Tiefes Ansprechen. Dies entspricht einer Differenz von 8,2% zwischen den Behandlungsarmen, mit einer um 21% höheren Wahrscheinlichkeit für ein Tiefes Ansprechen im Ixazomib-Arm im Vergleich zum Kontroll-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.

Es liegt nur eine für die Nutzenbewertung relevante Studie im Anwendungsgebiet vor. Eine Meta-Analyse wurde daher nicht durchgeführt.

4.3.1.3.1.6 Zeit bis zum 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 4-28: Operationalisierung von Zeit bis zum Ansprechen

Studie	Operationalisierung
C16010	<p>Die Zeit bis zum Ansprechen wurde als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Dokumentation eines partiellen oder besseren Ansprechens definiert.</p> <p>Für die Analyse des Endpunktes wurden Patienten ohne dokumentiertes partielles oder besseres Ansprechen zum Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder zum Datum der letzten Wirksamkeitsuntersuchung vor Beginn einer Folgetherapie zensiert.</p> <p>Das Ansprechen wurde nach den IMWG-Kriterien definiert (29, 30). Es mussten mindestens die folgenden Kriterien für partielles Ansprechen erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduktion der Serum M-Proteinkonzentration um $\geq 50\%$ und Reduktion der Urin M-Proteinkonzentration um $\geq 90\%$ oder auf einen Wert < 200 mg/24 h. • Bei Patienten ohne messbares Serum und Urin M-Protein: Reduktion der Differenz von involvierten (involved) und nicht-involvierten (uninvolved) FLC Konzentrationen um $\geq 50\%$. • Bei Patienten ohne messbares Serum und Urin M-Protein und ohne messbare Serum FLC Komponente: Reduktion der Plasmazellen im Knochenmark um $\geq 50\%$, unter der Voraussetzung, dass der Baseline Anteil der Plasmazellen im Knochenmark $> 30\%$ war. • Falls zu Baseline Weichteilplasmozytome vorlagen, musste zusätzlich zu obigen Kriterien ein Rückgang der Größe der Weichteilplasmozytome um $\geq 50\%$ beobachtet werden. <p>Die Analyse der Zeit bis zum Ansprechen wurde für die ITT-Population anhand des Datenschnitts vom 12.07.2015 durchgeführt.</p> <p>Die präsentierten Ergebnisse basieren auf der Beurteilung des IRC.</p>
<p>FLC: Free Light Chain; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention to Treat</p>	

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
C16010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studie C16010 ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig, siehe Abschnitt 4.3.1.2.2.

Das Ansprechen auf die Behandlung wurde in der Studie C16010 anhand der IMWG-Kriterien definiert (29, 30). Das Ansprechen bzw. die Krankheitsprogression wurde alle 4 Wochen von einem IRC evaluiert, wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 beschrieben.

Für die Analyse der Zeit bis zum Ansprechen wurden alle Patienten der ITT-Population herangezogen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Endpunkterheber waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen in der Studie C16010 wird als niedrig bewertet.

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 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie C16010

Studie	Studienarm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Zeit bis zum Ansprechen (Median in Monaten)	HR [95%-KI]	p-Wert
C16010	Ixazomib + LenDex	417	1,2	1,275 [1,083; 1,501]	0,002
	Placebo + LenDex	420	1,9		

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall
Datenquelle: (45)

Für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen zeigte das HR einen statistisch signifikanten Vorteil für die Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (HR [95%-KI]: 1,275 [1,083; 1,501]; $p = 0,002$). Im Ixazomib-Arm betrug die mediane Zeit bis zum Ansprechen 1,2 Monate bei 315 Ereignissen (75,5%). Im Kontroll-Arm wurde mit 283 Ereignissen (67,4%) eine mediane Zeit bis zum Ansprechen von 1,9 Monaten beobachtet. Dies entspricht einer Differenz der Mediane von 0,7 Monaten, oder etwa 3 Wochen und einem im Median um 37% schnelleren Ansprechen im Ixazomib-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm. Die Wahrscheinlichkeit für ein schnelles Ansprechen war im Ixazomib-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm um 28% erhöht.

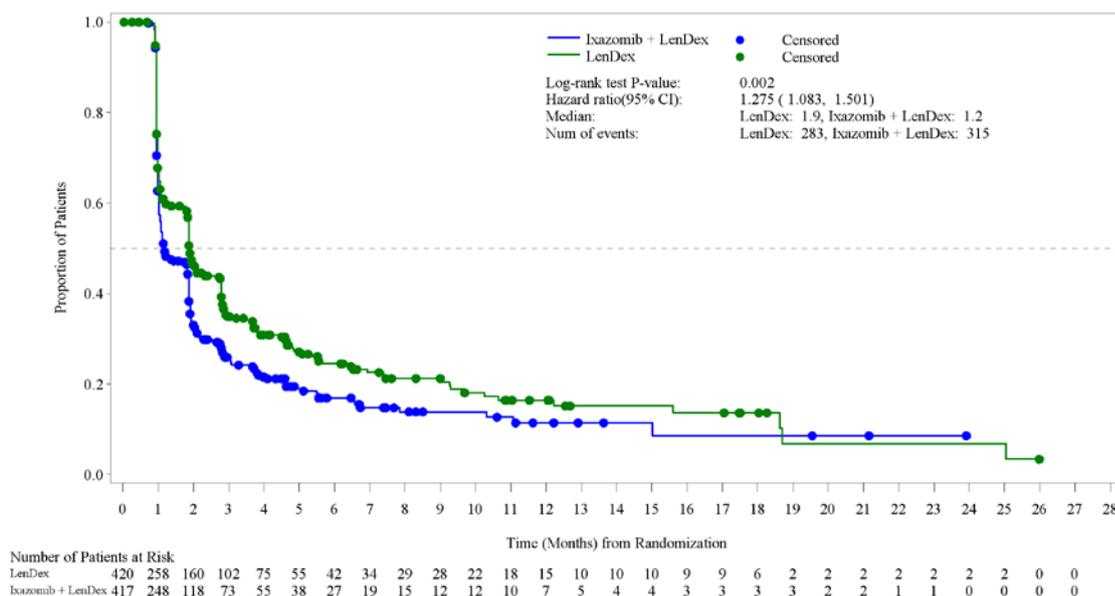


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen

Die Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen sind in Abbildung 6 dargestellt. Nach einer Behandlungsdauer von etwa 2 Monaten zeigt sich ein Vorteil der Ixazomib-Therapie im Vergleich zu Placebo, der sich in einer höheren Ansprechrate und einem früheren Ansprechzeitpunkt äußert.

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

Es liegt nur eine für die Nutzenbewertung relevante Studie im Anwendungsgebiet vor. Eine Meta-Analyse wurde daher nicht durchgeführt.

4.3.1.3.1.7 Dauer des Ansprechens - RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von Dauer des Ansprechens

Studie	Operationalisierung
C16010	<p>Die Dauer des Ansprechens wurde als die Zeit vom ersten dokumentierten Ansprechen (PR oder besser, siehe 4.3.1.3.1.6) bis zur ersten dokumentierten Progression der Erkrankung definiert (PD, siehe 4.3.1.3.1.2). Ansprechen und Krankheitsprogression wurden nach den IMWG Kriterien definiert (29, 30).</p> <p>Für die Analyse des Endpunktes wurden Patienten, die auf die Behandlung angesprochen haben, bei denen aber noch kein Progress der Erkrankung festgestellt wurde, zum Datum der letzten Krankheitsbewertung mit einem Ergebnis von „stabile Erkrankung“ oder besser zensiert.</p> <p>Die Analyse der Zeit bis zur Progression wurde für die ITT-Population anhand des Datenschnitts vom 12.07.2015 durchgeführt.</p> <p>Die präsentierten Ergebnisse basieren auf der Progressions-Beurteilung des IRC.</p>
<p>PD: Progressive Disease; PR: Partial Response; IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention To Treat</p>	

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Dauer des Ansprechens 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
C16010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studie C16010 ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig, siehe Abschnitt 4.3.1.2.2.

Das Ansprechen auf die Behandlung und die Krankheitsprogression wurden in der Studie C16010 anhand der IMWG-Kriterien definiert (29, 30). Das Ansprechen bzw. die Krankheitsprogression wurde alle 4 Wochen von einem IRC evaluiert, wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 beschrieben.

Für die Analyse der Zeit bis zum Ansprechen wurden alle Patienten der ITT-Population herangezogen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Endpunkterheber waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen in der Studie C16010 wird als niedrig bewertet.

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 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie C16010

Studie	Studienarm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Dauer des Ansprechens (Median in Monaten)	HR [95%-KI]	p-Wert
C16010	Ixazomib + LenDex	313	26,0	0,757 [0,584; 0,981]	0,035
	Placebo + LenDex	270	21,2		

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall
Datenquelle: (45)

Für die Dauer des Ansprechens zeigte das HR einen statistisch signifikanten Vorteil für die Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (HR [95%-KI]: 0,757 [0,584; 0,981]; $p = 0,035$). Im Ixazomib-Arm betrug die mediane Dauer des Ansprechens 26,0 Monate mit 121 Ereignissen (38,7%). Im Kontroll-Arm wurde eine mediane Dauer des Ansprechens von 21,2 Monaten mit 123 Ereignissen (45,6%) beobachtet. Dies entspricht einer Differenz der Mediane von 4,8 Monaten und einem um 24% längeren Ansprechen im Ixazomib-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm.

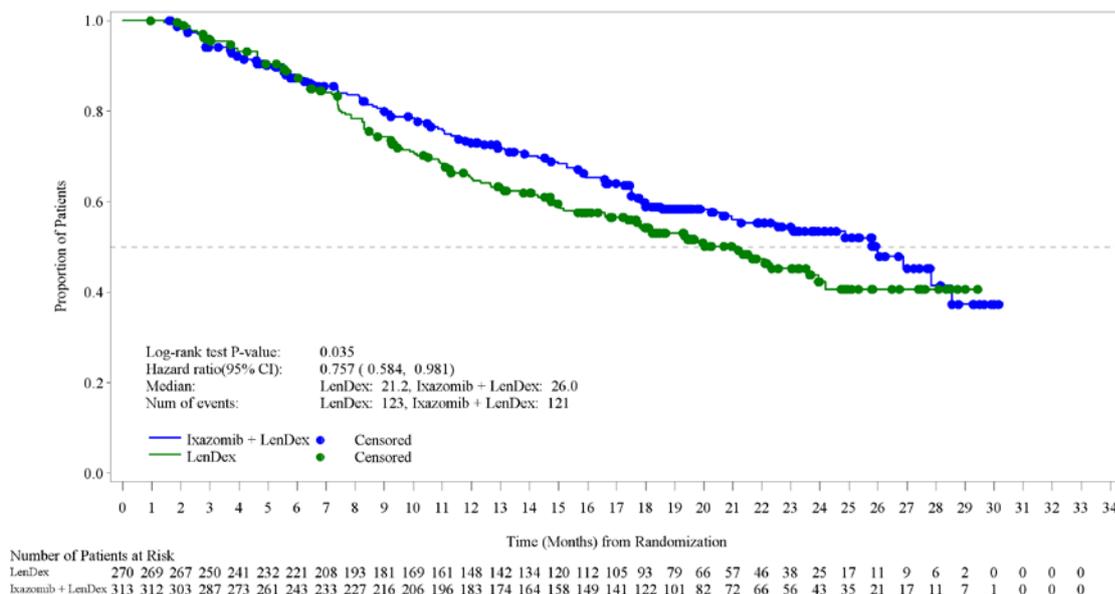


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Dauer des Ansprechens

Die Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dauer des Ansprechens sind in Abbildung 7 dargestellt. Nach einer Dauer des Ansprechens von etwa sieben Monaten zeigt sich ein Vorteil der Ixazomib-Therapie im Vergleich zu Placebo anhand einer verzögerten Krankheitsprogression.

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

Es liegt nur eine für die Nutzenbewertung relevante Studie im Anwendungsgebiet vor. Eine Meta-Analyse wurde daher nicht durchgeführt.

4.3.1.3.1.8 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 4-34: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
C16010	<p>Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand von 2 Fragebögen, dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC QLQ-MY20 erfasst. Die Fragebögen sollten zu jedem 2. Behandlungszyklus ausgefüllt werden.</p> <p>Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 wird der Gesamtscore präsentiert.</p> <p>Für den Fragebogen EORTC QLQ-MY20 werden die Subskalen Krankheitssymptome, Nebenwirkung der Behandlung, Körperwahrnehmung und Zukunftsperspektive präsentiert.</p> <p>Es werden Mittelwerte \pm Standardabweichung bzw. Standardfehler ohne Imputation für alle Behandlungszyklen dargestellt, bei denen der Anteil der Patienten unter Studienmedikation mindestens eines Behandlungsarmes $\geq 50\%$ der ITT Population ausmachte, inklusive des ersten Zyklus, bei dem die Patienten unter Studienmedikation in beiden Behandlungsarmen $< 50\%$ der ITT Population betrug. Zusätzlich wurden die Ergebnisse zum Therapieende (End of Treatment, EOT) ausgewertet. Die Anzahl der Patienten unter Studienmedikation und der Rücklauf der Fragebögen pro Behandlungszyklus sind in Tabelle 4-36 dargestellt.</p> <p>Die Analyse der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde bei allen vorliegenden Datensätzen der ITT-Population anhand des Datenschnitts vom 12.07.2015 durchgeführt.</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde bei Patienten, die basierend auf dem 2. Protokoll-Amendment in die Studie C16010 eingeschlossen wurden, nicht erhoben.</p>
<p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module; ITT: Intention to Treat</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 4-35: 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
C16010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studie C16010 ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig, siehe Abschnitt 4.3.1.2.2.

Für die Analyse der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden alle Patienten der ITT-Population herangezogen, für die Daten verfügbar waren. Bei Patienten, die im Rahmen des 2. Protokoll-Amendments zu Studie C16010 eingeschlossen wurden, wurde die Gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden alle Behandlungszyklen ausgewertet, bei denen der Anteil der Patienten unter Studienmedikation mindestens eines Behandlungsarmes $\geq 50\%$ der ITT-Population ausmachte, inklusive des ersten Zyklus, bei dem die Patienten unter Studienmedikation in beiden Behandlungsarmen $< 50\%$ der ITT Population betragen. Zusätzlich wurden die Ergebnisse zum Therapieende (End of Treatment, EOT) ausgewertet. Die Anzahl der Patienten unter Studienmedikation und der Rücklauf der Fragebögen pro Behandlungszyklus sind in Tabelle 4-36 dargestellt. Die Endpunkterheber waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Studie C16010 wird als niedrig bewertet.

Tabelle 4-36: Anzahl Patienten unter Studienmedikation und Rücklauf der Fragebögen pro Behandlungszyklus

Zyklus	Anzahl Patienten unter Studienmedikation n (%)			Fragebogen Rücklauf, beide Studienarme n (%)				
	Ixazomib + LenDex	Placebo + LenDex	Gesamt	C30 Gesamtscore	MY20 Krankheitssymptome	MY20 Nebenwirkungen der Behandlung	MY20 Körperwahrnehmung	MY20 Zukunftsperspektive
Baseline	361 (100)	359 (100)	720 (100)	714 (99)	713 (99)	713 (99)	712 (99)	712 (99)
2	345 (96)	348 (97)	693 (96)	670 (97)	668 (96)	666 (96)	663 (96)	667 (96)
4	329 (91)	323 (90)	652 (91)	617 (95)	617 (95)	616 (94)	614 (94)	616 (94)
6	297 (82)	297 (83)	594 (83)	560 (94)	565 (95)	562 (95)	547 (92)	550 (93)
8	275 (76)	275 (77)	550 (76)	511 (93)	517 (94)	516 (94)	512 (93)	513 (93)
10	250 (69)	253 (70)	503 (70)	472 (94)	471 (94)	471 (94)	466 (93)	469 (93)
12	233 (65)	227 (63)	460 (64)	437 (95)	440 (96)	439 (95)	436 (95)	437 (95)
14	210 (58)	202 (56)	412 (57)	394 (96)	396 (96)	395 (96)	391 (95)	395 (96)
16	190 (53)	179 (50)	369 (51)	360 (98)	359 (97)	358 (97)	354 (96)	356 (96)
18	174 (48)	156 (43)	330 (46)	316 (96)	318 (96)	317 (96)	314 (95)	315 (95)
Datenquelle: (46)								

Die Rücklaufquoten, gemessen an den zum jeweiligen Zeitpunkt noch in der Studie befindlichen Patienten, waren insgesamt sehr hoch und betragen für den EORTC QLQ-C30 bis Zyklus 18 mindestens 93% und für das QLQ-MY20-Modul mindestens 92% pro Behandlungsarm.

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.

EORTC QLQ-C30 Gesamtscore pro Zyklus

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT für den EORTC QLQ-C30 Gesamtscore pro Zyklus für die Studie C16010

Studie C16010	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Mittelwert (Standardabweichung)	Mittlere Differenz [95%-KI]	p-Wert
Baseline				
Ixazomib + LenDex	355	58,47 (22,549)	2,09 [-1,19; 5,37]	0,211
Placebo + LenDex	359	56,38 (22,120)		
Zyklus 2				
Ixazomib + LenDex	328	56,83 (20,279)	1,94 [-1,21; 5,08]	0,226
Placebo + LenDex	342	54,90 (21,103)		
Zyklus 4				
Ixazomib + LenDex	311	60,18 (20,824)	0,62 [-2,62; 3,86]	0,705
Placebo + LenDex	306	59,56 (20,134)		
Zyklus 6				
Ixazomib + LenDex	277	61,85 (18,455)	1,13 [-2,09; 4,36]	0,489
Placebo + LenDex	283	60,72 (20,290)		
Zyklus 8				
Ixazomib + LenDex	254	60,79 (20,148)	-0,33 [-3,85; 3,20]	0,855
Placebo + LenDex	257	61,12 (20,421)		
Zyklus 10				
Ixazomib + LenDex	231	62,09 (20,758)	1,44 [-2,35; 5,22]	0,456
Placebo + LenDex	241	60,65 (21,029)		
Zyklus 12				
Ixazomib + LenDex	217	59,95 (20,677)	0,93 [-2,97; 4,84]	0,639
Placebo + LenDex	220	59,02 (20,847)		
Zyklus 14				
Ixazomib + LenDex	194	61,17 (19,544)	1,71 [-2,22; 5,65]	0,393
Placebo + LenDex	200	59,46 (20,166)		
Zyklus 16				
Ixazomib + LenDex	180	60,74 (18,613)	1,06 [-3,01; 5,14]	0,607
Placebo + LenDex	180	59,68 (20,661)		

Studie C16010	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Mittelwert (Standardabweichung)	Mittlere Differenz [95%-KI]	p-Wert
Zyklus 18				
Ixazomib + LenDex	165	58,38 (19,424)	1,43 [-3,05; 5,91]	0,530
Placebo + LenDex	151	56,95 (21,069)		
Therapieende				
Ixazomib + LenDex	156	52,19 (21,317)	1,67 [-3,44; 6,77]	0,520
Placebo + LenDex	159	50,52 (24,551)		
Datenquelle: (46)				

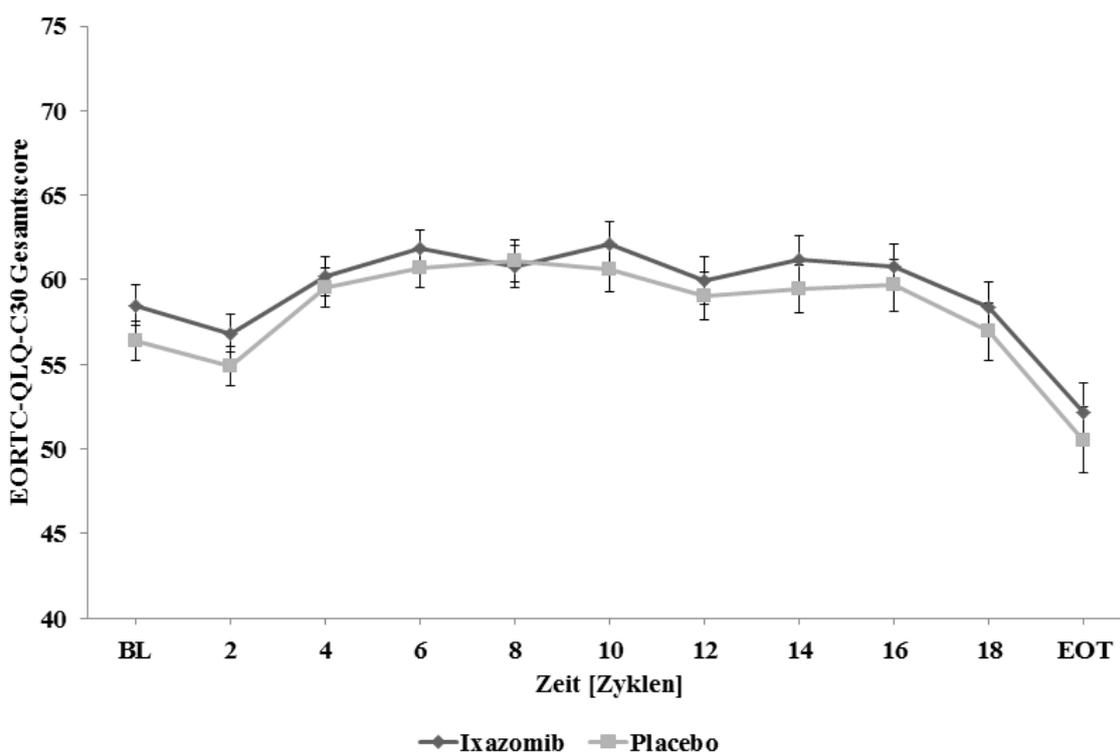


Abbildung 8: EORTC QLQ-C30 Gesamtscore für alle Zyklen mit einer Rücklaufquote $\geq 50\%$, dargestellt als Mittelwerte \pm Standardfehler. Die Ergebnisse der End of Treatment Visite sind ungeachtet der Rücklaufquote ebenfalls dargestellt. BL: Baseline; EOT: End of Treatment, Therapieende.

Die in Tabelle 4-37 und Abbildung 8 dargestellten Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 Gesamtscores zeigen eine im Therapieverlauf über 18 Zyklen (ca. 1,5 Behandlungsjahre) für beide Behandlungsarme weitgehend stabile gesundheitsbezogene Lebensqualität. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für die betrachteten Behandlungszyklen beobachtet.

EORTC QLQ-MY20*EORTC QLQ-MY20 Subskala Krankheitssymptome*

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT für die EORTC QLQ-MY20 Subskala Krankheitssymptome pro Zyklus für die Studie C16010

Studie C16010	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Mittelwert (Standardabweichung)	Mittlere Differenz [95%-KI]	p-Wert
Baseline				
Ixazomib + LenDex	354	29,66 (20,835)	-0,76 [-3,99; 2,47]	0,644
Placebo + LenDex	359	30,42 (23,061)		
Zyklus 2				
Ixazomib + LenDex	326	25,78 (19,865)	-0,46 [-3,63; 2,71]	0,775
Placebo + LenDex	342	26,24 (21,720)		
Zyklus 4				
Ixazomib + LenDex	313	21,63 (18,270)	-0,15 [-3,12; 2,82]	0,920
Placebo + LenDex	304	21,78 (19,281)		
Zyklus 6				
Ixazomib + LenDex	282	21,19 (17,471)	0,32 [-2,69; 3,33]	0,836
Placebo + LenDex	283	20,88 (18,911)		
Zyklus 8				
Ixazomib + LenDex	258	20,74 (17,679)	0,50 [-2,63; 3,64]	0,752
Placebo + LenDex	259	20,23 (18,585)		
Zyklus 10				
Ixazomib + LenDex	231	21,11 (18,268)	-0,81 [-4,37; 2,75]	0,655
Placebo + LenDex	240	21,92 (20,950)		
Zyklus 12				
Ixazomib + LenDex	220	21,84 (19,410)	-0,45 [-4,18; 3,28]	0,812
Placebo + LenDex	220	22,29 (20,364)		
Zyklus 14				
Ixazomib + LenDex	194	21,82 (17,527)	-1,23 [-4,92; 2,46]	0,512
Placebo + LenDex	202	23,05 (19,678)		
Zyklus 16				
Ixazomib + LenDex	179	21,75 (19,034)	0,70 [-3,17; 4,58]	0,720
Placebo + LenDex	180	21,05 (18,259)		
Zyklus 18				
Ixazomib + LenDex	165	22,96 (19,036)	1,90 [-2,20; 5,99]	0,363
Placebo + LenDex	153	21,06 (18,022)		

Studie C16010	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Mittelwert (Standardabweichung)	Mittlere Differenz [95%-KI]	p-Wert
Therapieende				
Ixazomib + LenDex	156	27,35 (20,751)	-0,66 [-5,64; 4,31]	0,793
Placebo + LenDex	157	28,01 (23,898)		
Datenquelle: (46)				

Die in Tabelle 4-38 dargestellten Ergebnisse der Subskala Krankheitssymptome des Fragebogens EORTC QLQ-MY20 zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für die betrachteten Behandlungszyklen.

EORTC QLQ-MY20 Subskala Nebenwirkung der Behandlung

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT für die EORTC QLQ-MY20 Subskala Nebenwirkung der Behandlung pro Zyklus für die Studie C16010

Studie C16010	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Mittelwert (Standardabweichung)	Mittlere Differenz [95%-KI]	p-Wert
Baseline				
Ixazomib + LenDex	354	17,13 (14,303)	-0,85 [-2,98; 1,28]	0,434
Placebo + LenDex	359	17,98 (14,673)		
Zyklus 2				
Ixazomib + LenDex	324	20,88 (14,921)	-0,70 [-2,99; 1,59]	0,549
Placebo + LenDex	342	21,58 (15,205)		
Zyklus 4				
Ixazomib + LenDex	313	19,76 (13,891)	0,45 [-1,71; 2,60]	0,684
Placebo + LenDex	303	19,32 (13,271)		
Zyklus 6				
Ixazomib + LenDex	281	19,36 (13,289)	0,02 [-2,30; 2,34]	0,983
Placebo + LenDex	281	19,34 (14,676)		
Zyklus 8				
Ixazomib + LenDex	257	18,86 (14,137)	0,50 [-1,97; 2,98]	0,689
Placebo + LenDex	259	18,35 (14,516)		
Zyklus 10				
Ixazomib + LenDex	231	19,16 (13,971)	-0,81 [-3,47; 1,85]	0,549
Placebo + LenDex	240	19,97 (15,300)		
Zyklus 12				
Ixazomib + LenDex	219	20,14 (14,603)	0,18 [-2,68; 3,04]	0,901
Placebo + LenDex	220	19,96 (15,881)		
Zyklus 14				
Ixazomib + LenDex	193	19,94 (13,901)	-0,75 [-3,72; 2,23]	0,622
Placebo + LenDex	202	20,69 (16,067)		
Zyklus 16				
Ixazomib + LenDex	178	20,11 (15,059)	-0,59 [-3,79; 2,60]	0,714
Placebo + LenDex	180	20,71 (15,635)		
Zyklus 18				
Ixazomib + LenDex	164	21,07 (15,384)	1,41 [-1,92; 4,73]	0,406
Placebo + LenDex	153	19,66 (14,661)		

Studie C16010	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Mittelwert (Standardabweichung)	Mittlere Differenz [95%-KI]	p-Wert
Therapieende				
Ixazomib + LenDex	157	21,45 (15,347)	-0,86 [-4,54; 2,83]	0,648
Placebo + LenDex	157	22,31 (17,768)		
Datenquelle: (46)				

Die in Tabelle 4-39 dargestellten Ergebnisse der Subskala Nebenwirkungen der Behandlung des Fragebogens EORTC QLQ-MY20 zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für die betrachteten Behandlungszyklen.

EORTC QLQ-MY20 Subskala Körperwahrnehmung

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT für die EORTC QLQ-MY20 Subskala Körperwahrnehmung pro Zyklus für die Studie C16010

Studie C16010	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Mittelwert (Standardabweichung)	Mittlere Differenz [95%-KI]	p-Wert
Baseline				
Ixazomib + LenDex	353	78,09 (29,168)	-1,39	0,511
Placebo + LenDex	359	79,48 (27,233)	[-5,54; 2,76]	
Zyklus 2				
Ixazomib + LenDex	323	76,68 (28,041)	-0,48	0,826
Placebo + LenDex	340	77,16 (28,241)	[-4,77; 3,81]	
Zyklus 4				
Ixazomib + LenDex	311	77,92 (26,202)	-0,96	0,646
Placebo + LenDex	303	78,88 (25,471)	[-5,05; 3,14]	
Zyklus 6				
Ixazomib + LenDex	273	79,98 (23,870)	2,12	0,321
Placebo + LenDex	274	77,86 (25,923)	[-2,07; 6,30]	
Zyklus 8				
Ixazomib + LenDex	252	77,65 (26,081)	-2,61	0,264
Placebo + LenDex	260	80,26 (26,749)	[-7,20; 1,98]	
Zyklus 10				
Ixazomib + LenDex	226	78,17 (25,636)	-1,97	0,408
Placebo + LenDex	240	80,14 (25,675)	[-6,64; 2,71]	
Zyklus 12				
Ixazomib + LenDex	217	76,34 (28,752)	-0,82	0,765
Placebo + LenDex	219	77,17 (29,022)	[-6,26; 4,61]	
Zyklus 14				
Ixazomib + LenDex	192	78,47 (26,631)	1,09	0,689
Placebo + LenDex	199	77,39 (26,949)	[-4,24; 6,41]	
Zyklus 16				
Ixazomib + LenDex	175	75,24 (29,190)	-1,30	0,668
Placebo + LenDex	179	76,54 (27,744)	[-7,25; 4,65]	
Zyklus 18				
Ixazomib + LenDex	163	75,05 (28,531)	-2,21	0,478
Placebo + LenDex	151	77,26 (26,491)	[-8,34; 3,92]	

Studie C16010	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Mittelwert (Standardabweichung)	Mittlere Differenz [95%-KI]	p-Wert
Therapieende				
Ixazomib + LenDex	153	78,21 (27,123)	3,53 [-2,80; 9,86]	0,273
Placebo + LenDex	158	74,68 (29,487)		
Datenquelle: (46)				

Die in Tabelle 4-40 dargestellten Ergebnisse der Subskala Körperwahrnehmung des Fragebogens EORTC QLQ-MY20 zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für die betrachteten Behandlungszyklen.

EORTC QLQ-MY20 Subskala Zukunftserpektive

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT für die EORTC QLQ-MY20 Subskala Zukunftsperspektive pro Zyklus für die Studie C16010

Studie C16010	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Mittelwert (Standardabweichung)	Mittlere Differenz [95%-KI]	p-Wert
Baseline				
Ixazomib + LenDex	353	56,99 (25,170)	-3,27 [-6,97; 0,42]	0,082
Placebo + LenDex	359	60,26 (25,064)		
Zyklus 2				
Ixazomib + LenDex	326	63,62 (23,628)	0,62 [-3,18; 4,41]	0,750
Placebo + LenDex	341	63,00 (26,149)		
Zyklus 4				
Ixazomib + LenDex	312	65,60 (23,026)	-1,58 [-5,33; 2,17]	0,407
Placebo + LenDex	304	67,18 (24,318)		
Zyklus 6				
Ixazomib + LenDex	274	67,60(22,029)	-1,28 [-5,05; 2,48]	0,503
Placebo + LenDex	276	68,88 (22,899)		
Zyklus 8				
Ixazomib + LenDex	253	69,13 (21,722)	-0,40 [-4,36; 3,55]	0,841
Placebo + LenDex	260	69,53 (23,814)		
Zyklus 10				
Ixazomib + LenDex	229	69,63 (21,912)	1,15 [-3,09; 5,40]	0,593
Placebo + LenDex	240	68,47 (24,675)		
Zyklus 12				
Ixazomib + LenDex	218	69,22 (22,710)	1,05 [-3,30; 5,40]	0,635
Placebo + LenDex	219	68,16 (23,574)		
Zyklus 14				
Ixazomib + LenDex	194	69,13 (22,867)	1,85 [-2,83; 6,54]	0,436
Placebo + LenDex	201	67,27 (24,424)		
Zyklus 16				
Ixazomib + LenDex	177	69,49 (23,204)	1,86 [-3,21; 6,93]	0,470
Placebo + LenDex	179	67,63 (25,355)		
Zyklus 18				
Ixazomib + LenDex	163	67,28 (23,400)	-2,38 [-7,56; 2,80]	0,366
Placebo + LenDex	152	69,66 (23,299)		

Studie C16010	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Mittelwert (Standardabweichung)	Mittlere Differenz [95%-KI]	p-Wert
Therapieende				
Ixazomib + LenDex	155	60,86 (26,328)	4,68 [-1,64; 10,99]	0,146
Placebo + LenDex	159	56,18 (30,320)		
Datenquelle: (46)				

Die in Tabelle 4-41 dargestellten Ergebnisse der Subskala Zukunftsperspektive des Fragebogens EORTC QLQ-MY20 zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für die betrachteten Behandlungszyklen.

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

Es liegt nur eine für die Nutzenbewertung relevante Studie im Anwendungsgebiet vor. Eine Meta-Analyse wurde daher nicht durchgeführt.

4.3.1.3.1.9 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
C16010	<p>In der Studie C16010 wurden alle Behandlungsbezogenen Unerwünschte Ereignisse erfasst. Behandlungsbezogene Unerwünschte Ereignisse wurden als alle Unerwünschten Ereignisse, die nach Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation bis 30 Tage nach Gabe der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten, definiert.</p> <p>Die Unerwünschten Ereignisse wurden nach MedDRA-Kategorien (Version 16.0) und CTCAE-Kriterien (Version 4.03) klassifiziert.</p> <p>Die folgenden Kategorien Unerwünschter Ereignisse werden dargestellt. Es wird jeweils die Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis der entsprechenden Kategorie ausgewertet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE) • UE mit CTCAE Grad ≥ 3 • UE von besonderer klinischer Bedeutung • UE von besonderer klinischer Bedeutung mit CTCAE Grad ≥ 3 • UE, das zum Behandlungsabbruch führte • Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) gemäß § 3 Abs. 8 GCP-V • SUE von besonderer klinischer Bedeutung • Medikationsbezogene UE • Medikationsbezogene UE mit CTCAE Grad ≥ 3 • Medikationsbezogene SUE <p>Für die Patienten des Original-Protokolls wurde die Analyse der Unerwünschten Ereignisse für die Safety-Population anhand des letzten verfügbaren Datenschnitts für Unerwünschte Ereignisse vom 12.07.2015 durchgeführt. Für die im Rahmen des 2. Amendments rekrutierten Patienten wurde die Analyse der Unerwünschten Ereignisse für die Safety-Population anhand des letzten verfügbaren Datenschnitts für Unerwünschte Ereignisse vom 19.07.2016 durchgeführt.</p> <p>Als UE/SUE von besonderer klinischer Bedeutung wurden Ereignisse folgender Kategorien definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Periphere Neuropathie • Herzinsuffizienz • Arrhythmia • Myokardinfarkt • Eingeschränkte Nierenfunktion • Eingeschränkte Leberfunktion • Hautausschlag • Hypotonie • Enzephalopathie • Thrombozytopenie • Neutropenie • Übelkeit • Erbrechen • Durchfall
<p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes 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 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
C16010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studie C16010 ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig, siehe Abschnitt 4.3.1.2.2.

Gemäß Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung, GCP-V) werden im Rahmen klinischer Studien alle aufgetretenen unerwünschten Ereignisse dokumentiert, unabhängig vom Schweregrad oder der Kausalitätsbewertung in Bezug auf die Studienmedikation. Die Unerwünschten Ereignisse wurden gemäß MedDRA Version 16.0 kodiert. Der Schweregrad wurde anhand der CTCAE-Kriterien Version 4.03 bestimmt. Für die Analyse der Unerwünschten Ereignisse wurden alle Patienten der Safety-Population herangezogen. Die Analyse basierte auf dem as treated-Prinzip, d. h. die Patienten wurden gemäß der tatsächlich erhaltenen Prüfmedikation ausgewertet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in der Studie C16010 wird als niedrig bewertet.

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 4-44: Anzahl Patienten mit mindestens einem UE

Studie	Studienarm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Ereignisse (Prozent)	RR [95%-KI]	p-Wert
C16010	Ixazomib + LenDex	418	412 (98,6)	0,992 [0,978; 1,007]	0,507
	Placebo + LenDex	417	414 (99,3)		
RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall Datenquelle: (47)					

Tabelle 4-45: Anzahl Patienten mit mindestens einem UE mit CTCAE Grad ≥ 3

Studie	Studienarm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Ereignisse (Prozent)	RR [95%-KI]	p-Wert
C16010	Ixazomib + LenDex	418	305 (73,0)	1,049 [0,962; 1,143]	0,309
	Placebo + LenDex	417	290 (69,5)		
RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall Datenquelle: (47)					

Tabelle 4-46: Anzahl Patienten mit mindestens einem UE von besonderer klinischer Bedeutung

Studie	Studienarm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Ereignisse (Prozent)	RR [95%-KI]	p-Wert
C16010	Ixazomib + LenDex	418	387 (92,6)	1,024 [0,982; 1,067]	0,315
	Placebo + LenDex	417	377 (90,4)		
RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall Datenquelle: (47)					

Tabelle 4-47: Anzahl Patienten mit mindestens einem UE von besonderer klinischer Bedeutung mit CTCAE Grad ≥ 3

Studie	Studienarm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Ereignisse (Prozent)	RR [95%-KI]	p-Wert
C16010	Ixazomib + LenDex	418	238 (56,9)	1,104 [0,974; 1,251]	0,136
	Placebo + LenDex	417	215 (51,6)		
RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall Datenquelle: (47)					

Tabelle 4-48: Anzahl Patienten mit mindestens einem UE, das zum Behandlungsabbruch führte

Studie	Studienarm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Ereignisse (Prozent)	RR [95%-KI]	P-Wert
C16010	Ixazomib + LenDex	418	99 (23,7)	1,219 [0,939; 1,582]	0,157
	Placebo + LenDex	417	81 (19,4)		
RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall Datenquelle: (47)					

Tabelle 4-49: Anzahl Patienten mit mindestens einem SUE

Studie	Studienarm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Ereignisse (Prozent)	RR [95%-KI]	p-Wert
C16010	Ixazomib + LenDex	418	187 (44,7)	0,956 [0,825; 1,109]	0,604
	Placebo + LenDex	417	195 (46,8)		
RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall Datenquelle: (47)					

Tabelle 4-50: Anzahl Patienten mit mindestens einem SUE von besonderer klinischer Bedeutung

Studie	Studienarm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Ereignisse (Prozent)	RR [95%-KI]	p-Wert
C16010	Ixazomib + LenDex	418	105 (25,1)	0,935 [0,743; 1,176]	0,621
	Placebo + LenDex	417	112 (26,9)		
RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall Datenquelle: (47)					

Tabelle 4-51: Anzahl Patienten mit mindestens einem Medikationsbezogenen UE

Studie	Studienarm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Ereignisse (Prozent)	RR [95%-KI]	p-Wert
C16010	Ixazomib + LenDex	418	389 (93,1)	1,005 [0,968; 1,044]	0,885
	Placebo + LenDex	417	386 (92,6)		
RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall Datenquelle: (47)					

Tabelle 4-52: Anzahl Patienten mit mindestens einem Medikationsbezogenen UE mit CTCAE Grad ≥ 3

Studie	Studienarm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Ereignisse (Prozent)	RR [95%-KI]	p-Wert
C16010	Ixazomib + LenDex	418	251 (60,0)	1,103 [0,980; 1,240]	0,116
	Placebo + LenDex	417	227 (54,4)		
RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall Datenquelle: (47)					

Tabelle 4-53: Anzahl Patienten mit mindestens einem Medikationsbezogenen SUE

Studie	Studienarm	Anzahl analysierter Studienteilnehmer	Ereignisse (Prozent)	RR [95%-KI]	p-Wert
C16010	Ixazomib + LenDex	418	103 (24,6)	1,037 [0,816; 1,319]	0,823
	Placebo + LenDex	417	99 (23,7)		
RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall Datenquelle: (47)					

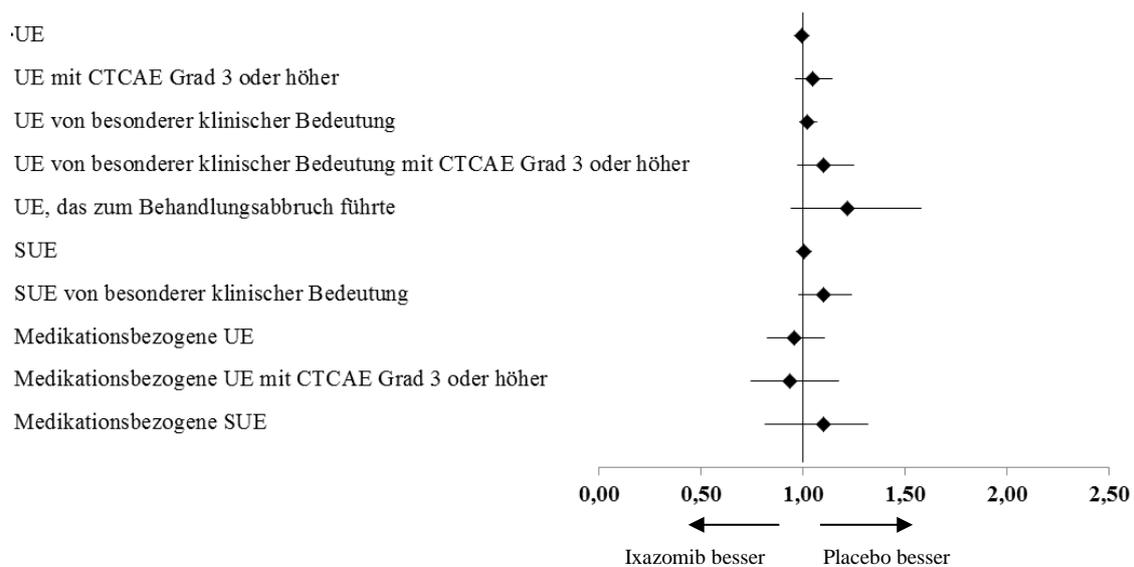


Abbildung 9: Forest-Plot Unerwünschte Ereignisse.

Relative Risiken für die Kategorien des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse. Dargestellt ist das Relative Risiko inklusive des 95%-Konfidenzintervalls

Für keine der betrachteten Kategorien des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse wurde ein signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason und Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason beobachtet, siehe Tabelle 4-44, Tabelle 4-45, Tabelle 4-46, Tabelle 4-47, Tabelle 4-48, Tabelle 4-49, Tabelle 4-50, Tabelle 4-51, Tabelle 4-52 und Tabelle 4-53. Eine Übersicht der Auswertung der Unerwünschten Ereignisse ist in Abbildung 9 dargestellt.

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

Es liegt nur eine für die Nutzenbewertung relevante Studie im Anwendungsgebiet vor. Eine Meta-Analyse wurde daher nicht durchgeführt.

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 Ixazomib 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.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Ixazomib wird anhand der zulassungsbegründenden Studie C16010 bestimmt. C16010 ist eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische, placebokontrollierte, Phase-III-Studie, die die Behandlung von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason untersucht. Die Studie C16010 schließt erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom ein, die eine bis drei Vortherapien erhalten haben.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt anhand der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben (OS), Progressionsfreies Überleben (PFS), Zeit bis zur Progression (TTP), Vollständiges Ansprechen (CR), Tiefes Ansprechen (\geq VGPR), Zeit bis zum Ansprechen (TTR), Dauer des Ansprechens (DoR), Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL) und Unerwünschte Ereignisse (UE).

Der Zusatz von Ixazomib zur Therapie mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason führte im Vergleich zu einer Therapie mit Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zu einem schnelleren und tieferen Ansprechen, einer Verzögerung der Krankheitsprogression und einer Verlängerung der Überlebenszeit. Die Behandlung mit Ixazomib ging nicht mit einem vermehrten Auftreten von Unerwünschten Ereignissen einher, obwohl dem Therapieregime ein zusätzlicher hochpotenter Wirkstoff hinzugefügt wurde. Der Zusatz von Ixazomib zu Lenalidomid und Dexamethason hatte in der Studie C16010 im Vergleich zu Placebo keinen negativen Einfluss auf die Gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte das HR einen **statistisch signifikanten Vorteil** für eine Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (n = 417) im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (n = 420). Dabei war das in der Studie beobachtete Risiko zu versterben im Ixazomib-Arm um 29% geringer als im Kontroll-Arm (HR [95%-KI]: 0,714 [0,546; 0,932]; p = 0,013; 0,25-Quantil: IxaLenDex: 24,2 Monate, LenDex: 19,1 Monate; Ereignisse: IxaLenDex: 102, LenDex: 126).

Progressionsfreies Überleben

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zeigte das HR einen **statistisch signifikanten Vorteil** für eine Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (n = 417) im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (n = 420). Dabei war das Risiko einer Krankheitsprogression oder des Versterbens im Ixazomib-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm um 23% geringer (HR [95%-KI]: 0,770 [0,636; 0,932]; p = 0,007; Median: IxaLenDex: 18,5 Monate, LenDex: 13,6 Monate).

Zeit bis zur Progression

Für den Endpunkt Zeit bis zur Progression zeigte das HR einen **statistisch signifikanten Vorteil** für eine Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (n = 417) im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (n = 420). Dabei war das Risiko einer Krankheitsprogression im Ixazomib-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm um 25% geringer (HR [95%-KI]: 0,749 [0,612; 0,915]; p = 0,004; Median: IxaLenDex: 20,0 Monate, LenDex: 14,9 Monate).

Vollständiges Ansprechen

Für den Endpunkt Vollständiges Ansprechen zeigte das Relative Risiko einen **statistisch signifikanten Vorteil** für eine Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Dabei war die Wahrscheinlichkeit eines Vollständigen Ansprechens im

Ixazomib-Arm um 52% höher als im Kontroll-Arm (RR [95%-KI]: 1,524 [1,030; 2,257]; $p = 0,032$).

Tiefes Ansprechen (mindestens sehr gutes partielles Ansprechen)

Für den Endpunkt Tiefes Ansprechen (mindestens sehr gutes partielles Ansprechen) zeigte das Relative Risiko einen **statistisch signifikanten Vorteil** für eine Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Dabei war die Wahrscheinlichkeit eines Tiefen Ansprechens im Ixazomib-Arm um 21% höher als im Kontroll-Arm (RR [95%-KI]: 1,207 [1,034; 1,410]; $p = 0,017$).

Zeit bis zum Ansprechen

Für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen zeigte das HR einen **statistisch signifikanten Vorteil** für die Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ($n = 417$) im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ($n = 420$). Dies entspricht einer um 28% erhöhten Wahrscheinlichkeit für ein schnelleres Ansprechen im Ixazomib-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm (HR [95%-KI]: 1,275 [1,083; 1,501]; $p = 0,002$; Median: IxaLenDex: 1,2 Monate, LenDex: 1,9 Monate).

Dauer des Ansprechens

Für die Dauer des Ansprechens zeigte das HR einen **statistisch signifikanten Vorteil** für die Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ($n = 313$) im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ($n = 270$). Dies entspricht einem um 24% längeren Ansprechen im Ixazomib-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm (HR [95%-KI]: 0,757 [0,584; 0,981]; $p = 0,035$; Median: IxaLenDex: 26,0 Monate, LenDex: 21,2 Monate).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des Gesamtscores des Fragebogens EORTC QLQ-C30 und der Subskalen Krankheitssymptome, Nebenwirkungen der Behandlung, Körperwahrnehmung und Zukunftsperspektive des Fragebogens EORTC QLQ-MY20 untersucht. Es wurden **keine statistisch signifikanten Unterschiede** zwischen den Behandlungsarmen für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität gefunden.

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wurde anhand der folgenden Kategorien untersucht:

- Anzahl Patienten mit mindestens einem UE
- Anzahl Patienten mit mindestens einem UE mit CTCAE Grad ≥ 3
- Anzahl Patienten mit mindestens einem UE von besonderer klinischer Bedeutung
- Anzahl Patienten mit mindestens einem UE von besonderer klinischer Bedeutung mit CTCAE Grad ≥ 3

- Anzahl Patienten mit einem UE, das zum Behandlungsabbruch führte
- Anzahl Patienten mit mindestens einem SUE
- Anzahl Patienten mit mindestens einem SUE von besonderer klinischer Bedeutung
- Anzahl Patienten mit mindestens einem Medikationsbezogenen UE
- Anzahl Patienten mit mindestens einem Medikationsbezogenen UE mit CTCAE Grad ≥ 3
- Anzahl Patienten mit mindestens einem Medikationsbezogenen SUE

Für die betrachteten Kategorien des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse wurden **keine statistisch signifikanten Unterschiede** zwischen den Behandlungsarmen gefunden. Die Therapie mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ist im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason nicht mit einem vermehrten Auftreten von Unerwünschten Ereignissen verbunden. Beide Therapieregime weisen ein weitgehend vergleichbares Sicherheitsprofil auf.

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 4-54: 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 4-55: 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 4-56: 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 4-57: 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 4-58: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-59: 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 4-60: 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 4-61: 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.

4.3.2.3.2 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 4-62: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

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.

Ixazomib hat nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden durch das Komitee für Seltene Erkrankungen (COMP, Committee for Orphan Medicinal Products) der EMA im Jahr 2011 den Status eines Orphan Drug erhalten, der am 07.12.2016 bestätigt wurde (2, 3). Für Orphan Drugs gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, internationalen, placebokontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie C16010 mit der Evidenzstufe Ib festgestellt. Die Studie weist sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Durch ihren doppelblinden Aufbau weist die Studie C16010 für das betrachtete Anwendungsgebiet, in dem unverblindete Studiendesigns die Regel sind, eine außergewöhnlich hohe methodische Qualität auf.

Hinsichtlich der hohen Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität, und der Einhaltung der höchsten Gütekriterien der evidenzbasierten Medizin, ist von einer **hohen Ergebnissicherheit** auszugehen.

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.

Ixazomib ist zugelassen in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben (1).

Ixazomib wurde als Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden (Orphan Drug) zugelassen (2, 3). Der medizinische Zusatznutzen von Orphan Drugs gilt durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens soll im Folgenden separat für die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen und mit

Bezug auf den in Abschnitt 3.2.2 dargestellten therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet hergeleitet werden.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Ixazomib wird anhand der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen, internationalen Phase-III-Studie C16010 auf Basis der gesamten ITT-Population bestimmt. Unter Berücksichtigung der Studienpopulation, den zugrunde liegenden Baseline-Charakteristika inklusive der Vorbehandlungen der Patienten ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

Mortalität

Es besteht ein therapeutischer Bedarf nach neuen Therapien, die den Krankheitsprogress verhindern bzw. länger hinauszögern als verfügbare Wirkstoffe und somit das Gesamtüberleben der Patienten verlängern.

Gesamtüberleben

Die Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (n = 417) führte im Vergleich zu der Behandlung mit Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (n = 420) zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens. In der Studie C16010 war das Risiko zu versterben im Ixazomib-Arm um 29% geringer als im Kontroll-Arm (HR [95%-KI]: 0,714 [0,546; 0,932]; p = 0,013). Die medianen Nachbeobachtungsdauern betragen 22,3 Monate im Ixazomib-Arm und 22,5 Monate im Kontroll-Arm. Das mediane Gesamtüberleben wurde bisher in keinem, das 0,25-Quantil jedoch in beiden Behandlungsarmen erreicht: 75% der Patienten, die mit Ixazomib behandelt wurden, hatten eine Überlebensdauer von mindestens 24,2 Monaten, wohingegen jeder vierte Patient der Placebo-Gruppe nach spätestens 19,1 Monaten verstarb. Patienten des Ixazomib-Armes wiesen somit im Vergleich zu Patienten des Kontroll-Armes ein um 5,1 Monate verbessertes 0,25-Quantil der Überlebensdauer auf. Dies stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer dar (§5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV).

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein **beträchtlicher Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Morbidität

Es besteht ein therapeutischer Bedarf nach neuen Therapien, die den Krankheitsprogress verhindern bzw. länger hinauszögern als verfügbare Wirkstoffe und somit das Gesamtüberleben der Patienten verlängern.

Der therapeutische Bedarf steigt mit zunehmender Therapielinie, da die Zeit bis zum nächsten Progress mit jedem weiteren Krankheitsdurchbruch abnimmt.

Es besteht ein Bedarf an neuen Therapien, die die Tumorlast gegenüber verfügbaren Therapien stärker reduzieren.

Weiterhin besteht ein Bedarf an neuen Therapien, die die Tumorlast gegenüber verfügbaren Therapien schneller und länger reduzieren.

Progressionsfreies Überleben

Die Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (n = 417) führte im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (n = 420) zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung der Zeit bis zum erneuten Progress oder bis zum Versterben um 4,9 Monate. Im Ixazomib-Arm wurde ein medianes Progressionsfreies Überleben von 18,5 Monaten beobachtet. Im Kontroll-Arm lag das mediane Progressionsfreie Überleben bei 13,6 Monaten. Hierbei war das Risiko einer Krankheitsprogression oder des Versterbens im Ixazomib-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm um 23% geringer (HR [95%-KI]: 0,770 [0,636; 0,932]; p = 0,007). Dies stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung dar (§5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV).

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ein **beträchtlicher Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Zeit bis zur Progression

Die Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (n = 417) führte im Vergleich zur Behandlung mit Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (n = 420) zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung der Zeit bis zum erneuten Progress um 5,1 Monate. Im Ixazomib-Arm wurde eine mediane Zeit bis zur Progression von 20,0 Monaten beobachtet. Im Kontroll-Arm lag die mediane Zeit bis zur Progression bei 14,9 Monaten. Hierbei war das Risiko einer Krankheitsprogression im Ixazomib-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm um 25% geringer (HR [95%-KI]: 0,749 [0,612; 0,915]; p = 0,004). Dies stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung dar (§5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV).

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt Zeit bis zur Progression ein **beträchtlicher Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Vollständiges Ansprechen

Eine Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (n = 417) führte im Vergleich zur Behandlung mit Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (n = 420) zu einem statistisch signifikant und klinisch relevant häufigeren Vollständigen Ansprechen (RR [95%-KI]: 1,524 [1,030; 2,257]; p = 0,0328). Gemäß der IMWG-Kriterien erreichten 13,4% der Patienten des Ixazomib-Armes und 8,8% der Patienten des Kontroll-Armes ein Vollständiges Ansprechen. Patienten des Ixazomib-Armes wiesen eine 52% höhere Wahrscheinlichkeit für ein Vollständiges Ansprechen im Vergleich zu Patienten des Kontroll-Armes auf. Dies stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung dar (§5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV).

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt Vollständiges Ansprechen ein **beträchtlicher Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Tiefes Ansprechen (mindestens sehr gutes partielles Ansprechen)

Die Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (n = 417) führte im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (n = 420) zu einem statistisch signifikant und klinisch relevant häufigeren Tiefen Ansprechen (RR [95%-KI]: 1,207 [1,034; 1,410]; p = 0,0173). Gemäß der IMWG-Kriterien erreichten 47,7% der Patienten des Ixazomib-Armes und 39,5% der Patienten des Kontroll-Armes ein Tiefes Ansprechen. Patienten des Ixazomib-Armes wiesen eine 21% höhere Wahrscheinlichkeit für ein Tiefes Ansprechen im Vergleich zu Patienten des Kontroll-Armes auf. Dies stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung dar (§5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV).

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt Tiefes Ansprechen ein **beträchtlicher Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Zeit bis zum Ansprechen

Eine Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (n = 417) führte im Vergleich zur Behandlung mit Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (n = 420) zu einem statistisch signifikant schnelleren Ansprechen (HR [95%-KI]: 1,275 [1,083; 1,501]; p = 0,002). Im Ixazomib-Arm wurde eine mediane Zeit bis zum Ansprechen von 1,2 Monaten beobachtet. Dies entspricht etwa 5 Wochen ab Therapiebeginn, also 1 Zyklus + 1 Woche. Im Kontroll-Arm lag die mediane Zeit bis zum Ansprechen bei 1,9 Monaten und entspricht ca. 8 Wochen bzw. zwei Behandlungszyklen. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen entspricht ca. drei Wochen. Dies stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung dar (§5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV).

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen ein **beträchtlicher Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Dauer des Ansprechens

Die Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason führte im Vergleich zur Behandlung mit Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zu einem signifikant verlängerten Ansprechen um 4,3 Monate (HR [95%-KI]: 0,757 [0,584; 0,981]; p = 0,035). Im Ixazomib-Arm wurde eine mediane Dauer des Ansprechens von 26,0 Monaten beobachtet (n = 313). Im Kontroll-Arm lag die mediane Dauer des Ansprechens bei 21,7 Monaten (n = 270). Dies stellt eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung dar (§5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV).

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt Dauer des Ansprechens ein **beträchtlicher Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Sicherheit

Es besteht ein Bedarf an neuen Wirkstoffen mit einer guten Verträglichkeit, die im Rahmen einer Kombinationstherapie keine substanzielle zusätzliche Toxizität hervorrufen.

Unerwünschte Ereignisse

Die Verträglichkeit von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (n = 418) im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (n = 417) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wurde anhand folgender Kategorien untersucht:

- Anzahl Patienten mit mindestens einem UE
- Anzahl Patienten mit mindestens einem UE mit CTCAE Grad ≥ 3
- Anzahl Patienten mit mindestens einem UE von besonderer klinischer Bedeutung
- Anzahl Patienten mit mindestens einem UE von besonderer klinischer Bedeutung mit CTCAE Grad ≥ 3
- Anzahl Patienten mit einem UE, das zum Behandlungsabbruch führte
- Anzahl Patienten mit mindestens einem SUE
- Anzahl Patienten mit mindestens einem SUE von besonderer klinischer Bedeutung
- Anzahl Patienten mit mindestens einem Medikationsbezogenen UE

- Anzahl Patienten mit mindestens einem Medikationsbezogenen UE mit CTCAE Grad ≥ 3
- Anzahl Patienten mit mindestens einem Medikationsbezogenen SUE

Für keine der betrachteten Kategorien des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Dies ist insofern von hoher klinischer Relevanz, als dass der Kombinationstherapie bestehend aus Lenalidomid und Dexamethason mit Ixazomib eine dritte hochwirksame Substanz hinzugefügt wird, dies jedoch nicht mit einer Beeinträchtigung der Verträglichkeit der Kombinationstherapie einhergeht.

Für die Nutzendimension Sicherheit ist trotz des Hinzufügens von Ixazomib als dritte hochwirksame Substanz zur Kombinationstherapie Lenalidomid und Dexamethason **kein zusätzlicher Schaden** festzustellen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es besteht ein medizinischer Bedarf an wirksamen Therapien, welche die Lebensqualität der Patienten erhalten.

Es besteht ein hoher therapeutischer Bedarf an wirksamen und verträglichen Therapien, deren Gabe mit einem selbstbestimmten Patientenalltag vereinbar ist, mit dem Ziel einer einfach zu handhabenden, langanhaltenden medikamentösen Krankheitskontrolle.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand von zwei Fragebögen, dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC QLQ-MY20, unter doppelblinder Studiendurchführung erfasst. Für den EORTC QLQ-C30 wurde der Gesamtscore für den EORTC QLQ-MY20 wurden die Subskalen Krankheitssymptome, Nebenwirkungen der Behandlung, Körperwahrnehmung und Zukunftsperspektive ausgewertet. Es wurden die Ergebnisse bis Zyklus 18 und somit ca. 1,5 Jahre des Therapieverlaufs dargestellt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse zum Therapieende ausgewertet. Anhand der verfügbaren Evidenz kann kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Gesundheitsbezogene Lebensqualität zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden. Vor dem Hintergrund der Tatsache, dass die Kombinationstherapie bestehend aus Lenalidomid und Dexamethason durch die Ergänzung um Ixazomib als antineoplastisch hochwirksame dritte Substanz potenziell mit einer Beeinträchtigung der Lebensqualität, z.B. durch Einführung weiterer Toxizität oder aufgrund ganz praktischer Herausforderungen der Einnahme eines weiteren Medikaments, einhergehen kann, stellt der Erhalt der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität einen klinisch relevanten Zusatznutzen dar, dessen Ausmaß nicht durch wissenschaftliche Daten abbildbar ist (§5 Abs. 7 Nr. 4 AM-NutzenV).

Der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason stellt einen **nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen** dar.

Vorteile eines komplett oralen Therapieregimes

Die Art der Anwendung sowie der Medikationsplan können den Patientenalltag beeinträchtigen und bei einem dauerhaft hohen Therapieaufwand langfristig die Befürwortung einer Therapie durch den Patienten gefährden. Die parenterale Applikation kann eine logistische Herausforderung für den Patienten werden, wenn sich die Praxis oder das Krankenhaus nicht in unmittelbarer Wohnortnähe befinden. Die spezialfachärztliche Behandlung des Multiplen Myeloms als seltene Erkrankung erfolgt oftmals in spezialisierten Behandlungszentren, weshalb lange An- und Abreisewege für die Patienten und ggf. deren Angehörige keine Ausnahme sind. Dabei werden die weitaus meisten systemischen Therapien zur Behandlung des Multiplen Myeloms parenteral verabreicht. Wirkstoffbezogen können je Infusion mehrstündige Praxisaufenthalte erforderlich werden, wenn umfangreiche Prä-Medikationen, Nachbeobachtungszeiten oder die Behandlung von Infusionsreaktionen anfallen.

Es gibt zweifelsfrei Patienten, die von regelmäßigen Praxisbesuchen zur Infusionsgabe profitieren, z.B. für die eine Sicherstellung der Medikamentenverabreichung durch den Arzt besonders empfehlenswert ist oder für die der engmaschige Praxiskontakt eine willkommene soziale Interaktion darstellt.

Für gesundheitlich relativ fitte Patienten, die ein aktives Sozialleben führen, sowie für schwache Patienten können die regelmäßigen Infusions-bedingten Arztbesuche zu einer großen Belastung werden. Für die fitten Patienten werden soziale Interaktionen (Familie, Verein, Freunde) durch den hohen Zeitaufwand erschwert bzw. unmöglich gemacht, was unter Umständen eine Belastung und Einschränkung der Lebensqualität bedeutet und was sich negativ auf die Befürwortung einer langfristig ausgelegten Therapie niederschlagen kann. Für eher gebrechliche Myelom-Patienten hingegen gehen der Zeitaufwand und die Reisetätigkeit, die mit der Therapie verbunden sind, mit einer starken körperlichen Anstrengung einher, was ebenso die Lebensqualität und Therapiemotivation beeinträchtigen kann. Nicht mehr fahrtüchtige Patienten bedürfen der Unterstützung durch ihre Angehörigen, was für die Patienten unangenehm sein und für die Angehörigen eine Belastung in persönlicher, beruflicher und finanzieller Hinsicht darstellen kann. Hinzu kommt der finanzielle Aufwand durch An- und Abreise und ggf. Übernachtungskosten am Therapieort. Für berufstätige Patienten kann eine zusätzliche finanzielle Belastung aufgrund eines Verdienstaufschlags während des Therapiezeitraums entstehen. Jegliche De-Motivation der Patienten, z. B. durch sehr häufige, anstrengende und zeitaufwendige Praxisbesuche für Infusionen oder Injektionen, kann zum Patientenwunsch nach einer Therapiepause oder sogar zur Beendigung der medikamentösen Therapie führen. Wie schon zuvor ausgeführt wurde, führt ein frühzeitiger Therapieabbruch zu Lücken in der notwendigen Kontinuität der Behandlung, die ein frühzeitiges Rezidiv bedingen können.

Ixazomib wird in Form einer Hartkapsel einmal wöchentlich oral eingenommen (1). Da die Therapie durch den Patienten selbst zur Anwendung gebracht werden kann, sind neben den empfohlenen Kontrolluntersuchungen keine weiteren Arztbesuche zur Medikamenten-Infusion erforderlich. Damit wird trotz der Hinzugabe einer hochwirksamen Substanz zur oralen Kombination Lenalidomid und Dexamethason der selbstbestimmte Alltag der Patienten in der Behandlung des Multiplen Myeloms nach einer vorausgegangenen Therapie nicht durch einen Infusions-bedingten Therapieaufwand beeinträchtigt. Auch Angehörige, die Patienten mit der Bewältigung der Infusions-bedingten Arztbesuche unterstützen, können somit eine zeitliche Entlastung erfahren, und der finanzielle Aufwand durch An- und Abreise oder Übernachtungskosten am Therapieort wird reduziert. Die orale Anwendung des Proteasom-Inhibitors Ixazomib bietet den Patienten und ihren Angehörigen die Möglichkeit einer hochwirksamen Dreifach-Kombinationstherapie ohne Infusions-bedingte Einschränkungen des persönlichen Freiraums und der selbstbestimmten Lebensführung. Dies stellt einen klinisch relevanten Zusatznutzen dar, dessen Ausmaß zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht durch wissenschaftliche Daten abbildbar ist (§5 Abs. 7 Nr. 4 AM-NutzenV).

Der Erhalt des Freiraums der Patienten zur Durchführung eines selbstbestimmten Patientenalltags durch die Verfügbarkeit des ersten oralen Proteasom-Inhibitors Ixazomib zur hochwirksamen und komplett oralen Dreifach-Kombinationsbehandlung mit Lenalidomid und Dexamethason stellt einen **nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen** dar.

Gesamtbetrachtung des Zusatznutzens

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Ixazomib ist in Tabelle 4-63.

Tabelle 4-63: Zusammenfassung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Endpunkt	Ergebnisse (IxaLenDex vs. LenDex)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)	0,25 Quantil: 24,2 Monate vs. 19,1 Monate. HR [95%-KI]: 0,714 [0,546; 0,932]; p = 0,013	Beträchtlich
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Median: 18,5 Monate vs. 13,6 Monate HR [95%-KI]: 0,770 [0,636; 0,932]; p = 0,007	Beträchtlich
Zeit bis zur Progression (TTP)	Median: 20,0 Monate vs. 14,9 Monate HR [95%-KI]: 0,749 [0,612; 0,915]; p = 0,004	Beträchtlich
Vollständiges Ansprechen (CR)	Ereignisrate: 13,4% vs. 8,8% RR [95%-KI]: 1,524 [1,030; 2,257]; p = 0,0328	Beträchtlich
Tiefes Ansprechen (\geq VGPR)	Ereignisrate: 47,7% vs. 39,5% RR [95%-KI]: 1,207 [1,034; 1,410]; p = 0,0173	Beträchtlich
Zeit bis zum Ansprechen (TTR)	Median: 1,2 Monate vs. 1,9 Monate HR [95%-KI]: 1,275 [1,083; 1,501]; p = 0,002	Beträchtlich
Dauer des Ansprechens (DoR)	Median: 26,0 Monate vs. 21,7 Monate HR [95%-KI]: 0,757 [0,584; 0,981]; p = 0,035	Beträchtlich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 Gesamtscore	Keine signifikanten Unterschiede, siehe Tabelle 4-37	Nicht quantifizierbar
EORTC QLQ-MY20 Subskalen Krankheitssymptome, Nebenwirkungen der Behandlung, Körperwahrnehmung, Zukunftsperspektive	Keine signifikanten Unterschiede, siehe Tabelle 4-38, Tabelle 4-39, Tabelle 4-40 und Tabelle 4-41	
Unerwünschte Ereignisse		
Patienten mit mindestens einem UE	Ereignisrate: 98,6% vs. 99,3% RR [95%-KI]: 0,9928 [0,9788; 1,007]; p = 0,5078	Kein zusätzlicher Schaden
Patienten mit mindestens einem UE mit CTCAE Grad \geq 3	Ereignisrate: 73,0% vs. 69,5% RR [95%-KI]: 1,049 [0,9625; 1,144]; p = 0,3096	
Patienten mit mindestens einem UE	Ereignisrate: 92,6% vs. 90,4% RR [95%-KI]: 1,024 [0,9825; 1,067]; p = 0,3158	

Endpunkt	Ergebnisse (IxaLenDex vs. LenDex)	Ausmaß des Zusatznutzens
von besonderer klinischer Bedeutung		
Patienten mit mindestens einem UE von besonderer klinischer Bedeutung mit CTCAE Grad ≥ 3	Ereignisrate: 56,9% vs. 51,6% RR [95%-KI]: 1,104 [0,9746; 1,251]; p = 0,1360	
Patienten mit mindestens einem UE, das zum Behandlungsabbruch führte	Ereignisrate: 23,7% vs. 19,4% RR [95%-KI]: 1,219 [0,9397; 1,582]; p = 0,1577	
Patienten mit mindestens einem SUE	Ereignisrate: 44,7% vs. 46,8% RR [95%-KI]: 0,9567 [0,8253; 1,109]; p = 0,6045	
Patienten mit mindestens einem SUE von besonderer klinischer Bedeutung	Ereignisrate: 25,1% vs. 26,9% RR [95%-KI]: 0,9353 [0,7438; 1,176]; p = 0,6214	
Patienten mit mindestens einem Medikationsbezogenen UE	Ereignisrate: 93,1% vs. 92,6% RR [95%-KI]: 1,005 [0,9681; 1,044]; p = 0,8859	
Patienten mit mindestens einem Medikationsbezogenen UE mit CTCAE Grad ≥ 3	Ereignisrate: 60,0% vs. 54,4% RR [95%-KI]: 1,103 [0,9807; 1,241]; p = 0,1166	
Patienten mit mindestens einem Medikationsbezogenen SUE	Ereignisrate: 24,6% vs. 23,7% RR [95%-KI]: 1,038 [0,8163; 1,32]; p = 0,8237	
<p>CR: Complete response, Vollständiges Ansprechen; DoR: Duration of Response, Dauer des Ansprechens; EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; IxaLenDex: Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethasoon; KI: Konfidenzintervall; LenDex: Lenalidomid und Dexamethason; OS: Overall Survival, Gesamtüberleben; PFS: Progression Free Survival, Progressionsfreies Überleben; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; TTP: Time to Progression, Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschte Ereignisse; VGPR: Very Good Partial Response, Sehr gutes partielles Ansprechen.</p>		

Die Behandlung mit der komplett oralen Dreifach-Kombinationstherapie Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason führt im Vergleich zur Therapie mit Lenalidomid und Dexamethason zu einer deutlichen Verbesserung der antineoplastischen Wirksamkeit in Bezug auf die Nutzendimensionen Mortalität und Morbidität, unter Erhaltung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und ohne zusätzliche Nebenwirkungen in die Behandlung einzuführen.

Vor dem Hintergrund der sehr schlechten Prognose ist die Verlängerung der Lebenszeit bzw. die Verlängerung des progressionsfreien Intervalls um fünf Monate gegenüber einer Standardtherapie von wesentlicher klinischer Relevanz für die betroffenen Patienten. Die Hinzugabe von Ixazomib zur Standardtherapie Lenalidomid und Dexamethason führt zudem zu einer schnelleren, tieferen und länger anhaltenden Reduktion der Tumorlast – die Erkrankung ist also schneller, besser und länger unter Kontrolle. Die individuelle psychische und physische Belastungssituation, die bei betroffenen Patienten oftmals allein durch das Wissen um ihre unheilbare Krebserkrankung entsteht, kann sich für den Zeitraum der kontrollierten Erkrankung zumindest teilweise lösen. Der Zusatz von Ixazomib führt zu Verbesserungen in den Bereichen Mortalität und Morbidität ohne Auftreten zusätzlicher Nebenwirkungen, obwohl der Basis-Zweifachkombination eine zusätzliche hochwirksame Substanz hinzugefügt wurde. Dies ist im Indikationsgebiet Multiples Myelom von hohem Nutzen, da viele der gegenwärtig verwendeten antineoplastischen Therapien mit teils schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden sind, die zu Dosisreduktionen bis hin zu einem Abbruch der Behandlung führen können. Zusätzlich zu dem guten Verträglichkeitsprofil zeigt die verfügbare Evidenz keine signifikanten Unterschiede in der Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität zwischen den Behandlungsarmen. Der Zusatz von Ixazomib zu Lenalidomid und Dexamethason wirkt sich somit weder nachteilig auf die Verträglichkeit noch auf die Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus. Der mediane Zugewinn von fünf Monaten Lebenszeit im 0,25-Quantil bzw. progressionsfreier Zeit ist vor diesem Hintergrund besonders wertvoll. Die orale Anwendung des Proteasom-Inhibitors Ixazomib bietet Patienten die Möglichkeit einer hochwirksamen Dreifach-Kombinationstherapie unter Erhaltung des persönlichen Freiraums und der selbstbestimmten Lebensführung, und ohne Infusions-bedingten Aufwand für Patienten und Angehörige.

In der Gesamtschau bietet die Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason einen **beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der Vergleichstherapie Lenalidomid und Dexamethason, der durch eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer und einer für die Patientinnen und Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung, sowie dem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (§5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV) erreicht wird.

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 4-64: 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 vorausgegangene 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.

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

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.

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.

- 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.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Studie	Titel (mit Registereinträgen)	Datenquellen
C16010	<p>A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing Oral MLN9708 Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma</p> <p>Clinicaltrials.gov: NCT01564537, verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01564537</p> <p>EU-CTR:2011-005496-17, verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005496-17</p> <p>WHO-ICTRP: NCT01564537, verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01564537</p> <p>PharmNet.Bund, verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</p>	<p>Publikation: (16)</p> <p>Studienberichte: (4-6)</p> <p>Registereinträge: (40-43)</p>

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. Takeda. Fachinformation NINLARO® 2,3 mg/3 mg/4 mg Hartkapseln. Stand: November 2016. 2016. Available from: www.fachinfo.de.
2. EMA. Public summary of opinion on orphan designation - 2,2'-[2-[(1R)-1-[[[(2,5-dichlorobenzoyl)amino]acetyl]amino)-3-methylbutyl]-5-oxo-1,3,2-dioxaborolane-4,4-diyl]diacetic acid for the treatment of multiple myeloma. EMA/COMP/635488/2011 Rev2 [Internet]. 2015. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2011/10/human_orphan_000977.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b.
3. EMA. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation - Ninlaro (ixazomib) for the treatment of multiple myeloma. 2016. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2011/10/human_orphan_000977.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b.
4. Millennium Pharmaceuticals Inc. CLINICAL STUDY REPORT C16010 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing Oral MLN9708 Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. 2015.
5. Millennium Pharmaceuticals Inc. C16010 CLINICAL STUDY REPORT ADDENDUM 1 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing Oral MLN9708 Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. 2016.
6. Millennium Pharmaceuticals Inc. CLINICAL STUDY REPORT China Continuation of Study C16010 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing Oral MLN9708 Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. 2016.
7. Millennium Pharmaceuticals Inc. CLINICAL STUDY PROTOCOL - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing Oral MLN9708 Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. 2012.
8. Millennium Pharmaceuticals Inc. CLINICAL STUDY PROTOCOL C16010 Amendment 2 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing Oral MLN9708 Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. 2013.
9. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(13):1207-19.
10. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(7):621-31.

11. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet*. 2016;387(10027):1551-60.
12. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(11):1055-66.
13. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(2):142-52.
14. San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon S-S, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. 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. *The Lancet Oncology*. 2014;15(11):1195-206.
15. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340.
16. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral Ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(17):1621-34.
17. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *The oncologist*. 2008;13(Supplement 2):19-21.
18. Aidelsburger P, Wasem J. Kosten-Nutzen-Bewertungen von onkologischen Therapien: Gutachten für die Deutsche Krebsgesellschaft e. V.–Juli. 2008.
19. Food and Drug Administration. Guidance for industry: clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics. 2007. Available from: www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071590.pdf.
20. Broglio KR, Berry DA. Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009.
21. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. und Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. Nutzenbewertung von Medikamenten in der Onkologie - Diskussionspapier AWMF und DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2010. Available from: <https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3001/AWMF%20und%20DGHO.pdf>.
22. Wörmann B. GESUNDHEITSPOLITISCHE SCHRIFTENREIHE DER DGHO - Band 6 - Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland. 2015. Available from: <https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/band-6>.
23. RKI. Krebs in Deutschland - 2011/2012. 2015. 05.12.2016. Available from: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html.
24. CHMP. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2012. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000406.jsp&mid=WC0b01ac0580034cf3.
25. EMA. Assessment report Pomalidomid Celgene - Innovid. 2013. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002682/human_med_001669.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.

26. EMA. Assessment report Kyprolis. 2015. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003790/human_med_001932.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
27. EMA. Assessment report Farydak. 2015. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003725/human_med_001895.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
28. Wörmann B. GESUNDHEITSPOLITISCHE SCHRIFTENREIHE DER DGHO - Band 2 - Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. 2013. Available from: <https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/band-2-nutzenbewertung-von-arzneimitteln>.
29. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20(9):1467-73.
30. Rajkumar SV, Harousseau J-L, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011;117(18):4691-5.
31. Pawlyn C, Davies F, Morgan G. Myeloma. In: Kerr J, Haller D, van de Velde C, Baumann M, editors. *Oxford Textbook of Oncology*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2016. p. 782-807.
32. CHMP. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. 2012. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000406.jsp&mid=WC0b01ac0580034cf3.
33. Félix J, Aragão F, Almeida JM, Calado FJ, Ferreira D, Parreira AB, et al. Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. *BMC cancer*. 2013;13(1):122.
34. Chanan-Khan AA, Giralt S. Importance of Achieving a Complete Response in Multiple Myeloma, and the Impact of Novel Agents. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(15):2612-24.
35. Gay F, Larocca A, Wijermans P, Cavallo F, Rossi D, Schaafsma R, et al. Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with novel agents: analysis of 1175 patients. *Blood*. 2011;117(11):3025-31.
36. Hoering A, Crowley J, Shaughnessy JD, Hollmig K, Alsayed Y, Szymonifka J, et al. Complete remission in multiple myeloma examined as time-dependent variable in terms of both onset and duration in Total Therapy protocols. *Blood*. 2009;114(7):1299-305.
37. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the national cancer institute*. 1993;85(5):365-76.
38. Cocks K, Cohen D, Wisløff F, Sezer O, Lee S, Hippe E, et al. An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-MY20) in assessing the quality of life of patients with multiple myeloma. *European journal of cancer*. 2007;43(11):1670-8.
39. Kvam AK, Fayers PM, Wisloff F. 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. *European journal of haematology*. 2011;87(4):330-7.

40. ClinicalTrials.gov. A Phase 3 Study Comparing Oral Ixazomib Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. 2012. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01564537?term=c16010&rank=1>.
41. EU-CTR. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing Oral MLN9708 Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. 2012. Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-005496-17/DE>.
42. WHO-ICTRP. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing Oral Ixazomib (MLN9708) Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. 2012. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01564537>.
43. PharmNet.Bund. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing Oral MLN9708 Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma 2012. Available from: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>.
44. Takeda. C16010: Charakterisierung der Studienpopulation. 2016.
45. Takeda. C16010: Auswertungen zu Wirksamkeitsendpunkten. 2016.
46. Takeda. C16010: Auswertungen zu Endpunkten der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität. 2016.
47. Takeda. C16010: Auswertungen zu Sicherheitsendpunkten. 2016.
48. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association*. 2006;94(4):451.

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

Tabelle 4-65 (Anhang): Suchstrategie Medline - Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present

Datenbankname:	MEDLINE (Ovid MEDLINE(R) In Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R))
Suchoberfläche:	Ovid
Datum der Suche:	24.10.2016
Zeitsegment:	1946 bis 24.10.2016
Suchfilter:	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (48)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	myelom*.mp.	68600
2	mult* myelom*.mp.	43208
3	exp multiple myeloma/	35955
4	plasma cell myelom*.mp.	633
5	exp plasma cell myeloma/	35955
6	kahl*.mp.	618
7	exp kahler disease/	35955
8	exp myelomatosis/	35955
9	plasmacytom*.mp.	10346
10	exp plasmacytoma/	8418
11	exp malignant plasmacytoma/	0
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	75825
13	ixazomib*.mp.	115
14	exp ixazomib/	0
15	ixazomib* citrat*.mp.	9
16	exp ixazomib citrate/	0
17	MLN?2238.mp.	21
18	MLN?9708.mp.	44
19	exp MLN?2238/	0
20	exp MLN?9708/	0
21	MLN 2238.mp.	0

22	exp MLN 2238/	0
23	MLN 9708.mp.	30
24	exp MLN 9708/	0
25	CAS?1072833-77-2.mp.	0
26	exp CAS?1072833-77-2/	0
27	CAS 1072833-77-2.mp.	0
28	exp CAS 1072833-77-2/	0
29	1072833-77-2*.af.	0
30	ninlaro*.mp.	4
31	exp ninlaro/	0
32	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31	149
33	12 and 32	107
34	randomized.mp.	678098
35	randomized controlled trial.pt.	433799
36	placebo.mp.	183644
37	34 or 35 or 36	732944
38	33 and 37	3

Tabelle 4-66 (Anhang): Suchstrategie Embase - Embase 1974 to 2016 October 21

Datenbankname:	EMBASE
Suchoberfläche:	Ovid
Datum der Suche:	24.10.2016
Zeitsegment:	1974 bis 21.10.2016
Suchfilter:	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (48)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	myelom*.mp.	97334
2	mult* myelom*.mp.	66278
3	exp multiple myeloma/	62730
4	plasma cell myelom*.mp.	909
5	exp plasma cell myeloma/	62730
6	kahl*.mp.	694
7	exp kahler disease/	62730
8	exp myelomatosis/	62730
9	plasmacytom*.mp.	11730
10	exp plasmacytoma/	9945
11	exp malignant plasmacytoma/	69716
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	104656
13	ixazomib*.mp.	512
14	exp ixazomib/	509
15	ixazomib* citrat*.mp.	231
16	exp ixazomib citrate/	229
17	MLN?2238.mp.	66
18	MLN?9708.mp.	135
19	exp MLN?2238/	509
20	exp MLN?9708/	229
21	MLN 2238.mp.	47
22	MLN 9708.mp.	171
23	exp MLN 2238/	509
24	exp MLN 9708/	229

25	CAS?1072833-77-2.mp.	0
26	exp CAS?1072833-77-2/	0
27	CAS 1072833-77-2.mp.	0
28	exp CAS 1072833-77-2/	0
29	1072833-77-2*.af.	228
30	ninlaro*.mp.	16
31	exp ninlaro/	509
32	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31	573
33	random*.tw.	1143136
34	placebo*.mp.	387123
35	double-blind*.tw.	174037
36	33 or 34 or 35	1378230
37	12 and 32	457
38	36 and 37	74

Tabelle 4-67 (Anhang): Suchstrategie Cochrane-Datenbank

Datenbankname:	Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
Suchoberfläche:	Cochrane Library Webseite http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced
Datum der Suche:	24.10.2016
Zeitsegment:	<ul style="list-style-type: none"> • Cochrane Database of Systematic Reviews, October 2016 • Database of Abstracts of Reviews for Effect, April 2015 • Cochrane Central Register of Controlled Trials, September 2016 • Cochrane Methodology Register, July 2012 • Health Technology Assessment Database, July 2016 • NHS Economic Evaluation Database, April 2015 • About the Cochrane Collaboration, September 2016
Suchfilter:	Es wurden keine Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	"ixazomib*" or "ixazomib* citrate*" or "ninlaro*" or "1072833-77-2" or "CAS 1072833-77-2" or "CAS1072833-77-2" or "MLN2238" or "MLN-2238" or "MLN 2238" or "MLN9708" or "MLN-9708" or "MLN 9708"	7
2	(ixazomib* or ixazomib* citrate* or ninlaro* or CAS 1072833-77-2 or 1072833-77-2 or CAS1072833-77-2 or MLN2238 or MLN-2238 or MLN 2238 or MLN9708 or MLN-9708 or MLN 9708):ti,kw,ab	6
3	ixazomib* or ixazomib* citrate* or ninlaro* or 1072833-77-2 or CAS 1072833-77-2 or CAS1072833-77-2 or MLN2238 or MLN-2238 or MLN 2238 or MLN9708 or MLN-9708 or MLN 9708	7
4	#1 or #2 or #3	7

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

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

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	20.10.2016
Suchstrategie	myeloma OR multiple myeloma OR plasma cell myeloma OR kahler's disease OR kahler disease OR myelomatosis OR plasmacytoma [Conditions] AND ixazomib OR ixazomib citrate OR MLN2238 OR MLN-2238 OR MLN 2238 OR MLN9708 OR MLN-9708 OR MLN 9708 OR ninlaro OR CAS 1072833-77-2 OR CAS1072833-77-2 OR 1072833-77-2 [Interventions]
Treffer	48

Die systematische Recherche in clinicaltrials.gov ergab 48 Treffer.

Studienregister	EU Clinical Trial Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	20.10.2016
Suchstrategie	(myeloma OR multiple myeloma OR plasma cell myeloma OR kahler's disease OR kahler disease OR myelomatosis OR plasmacytoma) AND (ixazomib OR ixazomib citrate OR MLN2238 OR MLN-2238 OR MLN 2238 OR MLN9708 OR MLN-9708 OR MLN 9708 OR ninlaro OR CAS 1072833-77-2 OR CAS1072833-77-2 OR 1072833-77-2)
Treffer	64

Die systematische Recherche in EU-CTR ergab 64 Treffer.

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	20.10.2016
Suchstrategie	myeloma OR multiple myeloma OR plasma cell myeloma OR kahlers disease OR kahler disease OR myelomatosis OR plasmacytoma [Condition] AND ixazomib OR ixazomib citrate OR MLN2238 OR MLN-2238 OR MLN 2238 OR MLN9708 OR MLN-9708 OR MLN 9708 OR ninlaro OR CAS 1072833-77-2 OR CAS1072833-77-2 OR 1072833-77-2 [Intervention]
Treffer	57

Die systematische Recherche in WHO-ICTRP ergab 57 Treffer.

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	20.10.2016
Suchstrategie	?ixazomib? [Active substance] ODER ?MLN2238? [Active substance] ODER ?MLN-2238? [Active substance] ODER ?MLN 2238? [Active substance] ODER ?MLN9708? [Active substance] ODER ?MLN-9708? [Active substance] ODER ?MLN 9708? [Active substance] ODER ?ninlaro? [Active substance] ODER ?1072833-77-2? [CAS-number]
Treffer	5

Die systematische Recherche in PharmNet.Bund ergab 5 Treffer.

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

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche wurden keine Publikationen nach Sichtung des Volltextes von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

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

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov			
1	NCT02057640	MLN9708 (Ixazomib) in Combination With Panobinostat and Dexamethasone in Multiple Myeloma. clinicaltrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057640	A2 - falsche Intervention
2	NCT02547662	Pomalidomide, Ixazomib Citrate, and Dexamethasone in Treating Patients With Previously Treated Multiple Myeloma With Extramedullary Disease or Plasma Cell Leukemia. clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02547662	A2 - falsche Intervention
3	NCT01415882	Ixazomib in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma That Is Not Refractory to Bortezomib. clinicaltrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01415882	A2 - falsche Intervention
4	NCT02119468	Ixazomib Plus Pomalidomide and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. clinicaltrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02119468	A2 - falsche Intervention
5	NCT02697383	Ixazomib (MLN9708) and Dexamethasone in High Risk Smoldering Multiple Myeloma: A Clinical and Correlative Pilot Study. clinicaltrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02697383	A5 - falscher Studientyp
6	NCT00963820	Study Evaluating the Safety and Tolerability of Weekly Dosing of Oral IXAZOMIB in Adult Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. clinicaltrials.gov. 2009. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00963820	A5 - falscher Studientyp
7	NCT01718743	MLN 9708 With Lenalidomide as Maintenance Post Autologous Stem Cell Transplant for Multiple Myeloma Patients. clinicaltrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718743	A2 - falsche Intervention

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
8	NCT01850524	IXAZOMIB Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. clinicaltrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01850524	A1 - falsche Patientenpopulation
9	NCT02477215	Study of Bendamustine and IXAZOMIB (MLN9708) Plus Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477215	A2 - falsche Intervention
10	NCT01645930	Phase 1 Pharmacokinetic Study of Oral IXAZOMIB Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Asian Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. clinicaltrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01645930	A5 - falscher Studientyp
11	NCT02168101	Determining the Feasibility of MLN9708 as Maintenance After Allogeneic Stem Cell Transplant for Multiple Myeloma. clinicaltrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02168101	A2 - falsche Intervention
12	NCT01660997	MLN9708 and Dexamethasone for High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. clinicaltrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01660997	A2 - falsche Intervention
13	NCT01830816	Pharmacokinetics Study of Oral Ixazomib (MLN9708) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma and Advanced Solid Tumors Patients With Normal Renal Function or Severe Renal Impairment. clinicaltrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01830816	A2 - falsche Intervention
14	NCT02253316	Phase II Study of IRD (Ixazomib, Lenalidomide, Dexamethasone) Post Autologous Stem Cell Transplantation Followed by Maintenance Ixazomib or Lenalidomide for Multiple Myeloma. clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02253316	A2 - falsche Intervention

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
15	NCT01936532	Safety and Efficacy Study of a Triplet Combination of MLN9708, Lenalidomide and Dexamethasone in the Initial Management of Multiple Myeloma (IFM2013-06). clinicaltrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01936532	A1 - falsche Patientenpopulation
16	NCT02440464	Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation With Ixazomib for High Risk Multiple Myeloma (BMT CTN 1302). clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02440464	A2 - falsche Intervention
17	NCT02619682	Alternating Ixazomib Citrate and Lenalidomide as Maintenance Therapy After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma. clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02619682	A2 - falsche Intervention
18	NCT01864018	Ixazomib Citrate, Cyclophosphamide, and Dexamethasone in Treating Patients With Previously Untreated Symptomatic Multiple Myeloma. clinicaltrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01864018	A2 - falsche Intervention
19	NCT02633059	Idasanutlin, Ixazomib Citrate, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma. clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02633059	A2 - falsche Intervention
20	NCT02504359	Combination Chemotherapy and Donor Stem Cell Transplant Followed by Ixazomib Citrate Maintenance Therapy in Treating Patients With Relapsed High-Risk Multiple Myeloma. clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02504359	A2 - falsche Intervention
21	NCT02181413	A Study of Oral Ixazomib Citrate (MLN9708) Maintenance Therapy in Participants With Multiple Myeloma Following Autologous Stem Cell Transplant. clinicaltrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02181413	A2 - falsche Intervention

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
22	NCT02389517	Lenalidomide With or Without Ixazomib Citrate and Dexamethasone in Treating Patients With Residual Multiple Myeloma After Donor Stem Cell Transplant. clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02389517	A2 - falsche Intervention
23	NCT01217957	A Study of Ixazomib Administered in Combination With Lenalidomide and Low-Dose Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. clinicaltrials.gov. 2010. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01217957	A5 - falscher Studientyp
24	NCT02046070	Phase 2 Study to Evaluate the Oral Combination of Ixazomib (MLN9708) With Cyclophosphamide and Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed or Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. clinicaltrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02046070	A2 - falsche Intervention
25	NCT02542657	Ixazomib With Pomalidomide, Clarithromycin and Dexamethasone in Treating Patients With Multiple Myeloma. clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542657	A2 - falsche Intervention
26	NCT00932698	Study of Oral IXAZOMIB in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. clinicaltrials.gov. 2009. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00932698	A2 - falsche Intervention
27	NCT02897830	Ixazomib, Lenalidomide, Dexamethasone Induction and Extended Consolidation Plus Lenalidomide Maintenance in Multiple Myeloma. clinicaltrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02897830	A5 - falscher Studientyp
28	NCT02004275	Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Ixazomib in Treating Patients With Refractory Multiple Myeloma. clinicaltrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02004275	A2 - falsche Intervention

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
29	NCT02406144	Trial Studying Maintenance Treatment With Lenalidomide and Dexamethasone Versus Lenalidomide, Dexamethasone and MLN9708 After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients With Newly-diagnosed Symptomatic Multiple Myeloma. clinicaltrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406144	A4 - keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet / es liegen keine Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt vor
30	NCT01383928	Study of Oral IXAZOMIB in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. clinicaltrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01383928	A1 - falsche Patientenpopulation
31	NCT01335685	Study of Oral IXAZOMIB in Combination With Melphalan and Prednisone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. clinicaltrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01335685	A2 - falsche Intervention
32	NCT02586038	Study of MLN9708 Plus Oral Dexamethasone or Plus Oral Cyclophosphamide and Dexamethasone or Plus Bendamustine and Dexamethasone or Plus Oral Thalidomide and Dexamethasone Followed by Maintenance With MLN9708 in Newly Diagnosed Elderly Multiple Myeloma Patients. clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586038	A2 - falsche Intervention
33	NCT02312258	A Study of Oral Ixazomib Maintenance Therapy in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Not Treated With Stem Cell Transplantation. clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02312258	A2 - falsche Intervention
34	NCT02499081	UARK 2014-14: Phase II Prospective Evaluation of Bone Remodeling During Ixazomib Treatment. clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499081	A2 - falsche Intervention

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
35	NCT02916771	Trial of Combination of Ixazomib and Lenalidomide and Dexamethasone in Smoldering Multiple Myeloma. clinicaltrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02916771	A5 - falscher Studientyp
36	NCT02765854	Ixazomib and Dexamethasone Versus Ixazomib, Dexamethasone and Lenalidomide, Randomized With NFKB2 Rearrangement. clinicaltrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02765854	A4 - keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet / es liegen keine Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt vor
37	NCT02831686	A Study to Test the Combination of Selinexor (KPT-330), Ixazomib, and Dexamethasone in Patients With Myeloma. clinicaltrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831686	A5 - falscher Studientyp
38	NCT02412228	BrUOG 299 :Ixazomib, Oral Metronomic Cyclophosphamide and Dexamethasone for First-Line Treatment of Multiple Myeloma: A Phase II Brown University Oncology Group Study.. clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412228	A2 - falsche Intervention
39	NCT02917941	A Phase 2, Open-Label, Multicenter Study of Ixazomib Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Japanese Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. clinicaltrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02917941	A5 - falscher Studientyp
40	NCT02410694	Ixazomib in Combination With Thalidomide - Dexamethasone in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02410694	A2 - falsche Intervention
41	NCT02461888	Phase II Randomised Trial of Cyclophosphamide and Dexamethasone in Combination With Ixazomib in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.. clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02461888	A2 - falsche Intervention

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
42	NCT02169791	Nonmyeloablative Haploidentical Transplant Followed by MLN9708. clinicaltrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169791	A2 - falsche Intervention
43	NCT02924272	Ixazomib Rollover Study. clinicaltrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924272	A5 - falscher Studientyp
44	NCT02578121	UARK 2015-03 A Phase II Trial of a Novel Proteasome/IMiD Combination. clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02578121	A2 - falsche Intervention
45	NCT02206425	Ixazomib as a Replacement for Carfilzomib and Bortezomib for Multiple Myeloma Patients. clinicaltrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02206425	A5 - falscher Studientyp
46	NCT02516423	Ixazomib Citrate, Lenalidomide, Dexamethasone, and Zoledronic Acid or Zoledronic Acid Alone After Radiation Therapy in Treating Patients With Solitary Plasmacytoma of Bone. clinicaltrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02516423	A2 - falsche Intervention
47	NCT02921893	Ixazomib Citrate, Lenalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With POEMS Syndrome. clinicaltrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02921893	A5 - falscher Studientyp
EU-CTR			
48	2014-004859-31	A MULTIARM, OPEN LABEL, RANDOMIZED PHASE II STUDY OF MLN9708 PLUS ORAL DEXAMETHASONE or PLUS ORAL CYCLOPHOSPHAMIDE AND DEXAMETHASONE or PLUS BENDAMUSTINE AND DEXAMETHASONE or PLUS ORAL THALIDOMIDE.... EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004859-31	A2 - falsche Intervention

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
49	2014-001394-13	A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Oral Ixazomib Maintenance Therapy After Initial Therapy in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Not Treated With Stem Cel.... EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001394-13	A2 - falsche Intervention
50	2013-003266-14	Ixazomib citrate-thalidomide-low dose dexamethasone induction followed by maintenance therapy with ixazomib citrate or placebo in newly diagnosed multiple myeloma patients not eligible for autologo.... EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003266-14	A2 - falsche Intervention
51	2014-003467-37	Evaluation of Ixazomib, Lenalidomide, Dexamethasone Induction and extended Consolidation followed by Lenalidomide Maintenance in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients ?65 years eligible for Hig.... EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003467-37	A1 - falsche Patientenpopulation
52	2013-002076-41	A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Oral Ixazomib Citrate (MLN9708) Maintenance Therapy in Patients With Multiple Myeloma Following Autologous Stem Cell Transplant. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002076-41	A2 - falsche Intervention

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
53	2014-004511-36	A randomised phase II trial of Cyclophosphamide and Dexamethasone in combination with Ixazomib, in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) patients who have relapsed after treatment with tha.... EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004511-36	A2 - falsche Intervention
54	2015-004863-35	A prospective phase II study to assess the minimal residual disease after ixazomib plus lenalidomide plus dexamethasone (IRd) treatment for newly diagnosed transplant eligible patients. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004863-35	A1 - falsche Patientenpopulation
55	2013-000326-54	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing Oral MLN9708 Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Newly Dia.... EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000326-54	A1 - falsche Patientenpopulation
56	2010-023772-71	An Open-Label, Dose-Escalation, Phase 1/2 Study of the Oral Form of MLN9708, a Next-Generation Proteasome Inhibitor, Administered in Combination with a Standard Care Regimen of Melphalan and Predni.... EU-CTR. 2011. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023772-71	A2 - falsche Intervention

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
57	2013-003113-17	An Open-Label, Phase 2 Study to Evaluate the Oral Combination of MLN9708 With Cyclophosphamide and Dexamethasone In Patients With Newly Diagnosed or Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Requ.... EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003113-17	A2 - falsche Intervention
58	2015-002509-13	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). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002509-13	A2 - falsche Intervention
59	2014-002749-23	Ixazomib in combination to thalidomide - dexamethasone for patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 00.01.1900]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002749-23	A2 - falsche Intervention
60	2014-000554-10	A randomized, open-label, national multicenter, phase III trial studying maintenance treatment with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide, dexamethasone and MLN9708 after autologous he.... EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000554-10	A4 - keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet / es liegen keine Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt vor

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
61	2013-002302-32	An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study of Oral MLN9708 in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Follicular Lymphoma. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002302-32	A5 - falscher Studientyp
62	2011-005468-10	A Phase 3 Randomized, Controlled, Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of Dexamethasone Plus MLN9708 or Physician's Choice of Treatment Administered to Patients With Relapsed or Refra.... EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005468-10	A2 - falsche Intervention
63	2010-022395-31	A randomized open-label multicenter phase III trial of Melphalan and Dexamethasone (MDex) versus Bortezomib, Melphalan and Dexamethasone (BMDex) for untreated patients with systemic light-chain (AL.... EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022395-31	A1 - falsche Patientenpopulation
64	2008-006981-27	A Phase 1 Dose Escalation Study of MLN8237, an Aurora A Kinase Inhibitor, in Adult Patients With Nonhematological Malignancies, Followed by a Phase 2 of MLN8237 in Lung, Breast, Head and Neck, or G.... EU-CTR. 2011. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006981-27	A2 - falsche Intervention

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
65	2009-016607-33	Traitement des leucémies primitives à plasmocytes du sujets de moins de 70 ans. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016607-33	A2 - falsche Intervention
66	2011-005161-20	A Randomised Controlled Double-Blind Trial of Intranasal Fentanyl versus Intravenous Morphine in the Emergency Department Treatment of Severe Painful Sickle Cell Crises in Children. EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005161-20	A1 - falsche Patientenpopulation
67	2010-022656-22	A randomized double blind phase 3 efficacy and safety study of PF-00299804 versus erlotinib for the treatment of advanced non-small cell lung cancer following progression after, or intolerance to, EU-CTR. 2011. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022656-22	A1 - falsche Patientenpopulation
68	2007-002557-23	A Phase I/II Open-Label Dose Escalation Study to Investigate the Safety and Tolerability of Acadesine in Patients with B-Cell Chronic Lymphocytic Leukaemia . EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002557-23	A2 - falsche Intervention

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
69	2006-002494-48	Sildenafil in Crohn's disease: an open label pilot study of Sildenafil in 15 patients with active colonic Crohn's disease . EU-CTR. 2006. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002494-48	A2 - falsche Intervention
70	2012-003608-11	IciCLLe: Assessment of the Mechanism of Action of Ibrutinib (PCI-32765) in B-cell Receptor Pathway Inhibition in CLL. . EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003608-11	A2 - falsche Intervention
71	2007-000446-12	Treatment of Pulmonary Hypertension and Sickle Cell Disease with Sildenafil Therapy. EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000446-12	A2 - falsche Intervention
72	2015-000634-29	RANDOMIZED, MULTICENTER, PHASE III, OPEN-LABEL STUDY OF ALECTINIB VERSUS PEMETREXED OR DOCETAXEL IN ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE ADVANCED NON SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS PREVIOUSLY TREAT.... EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000634-29	A1 - falsche Patientenpopulation

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
73	2012-002773-64	A Long-Term Open-Label, Safety and Superior Effectiveness Study of Cysteamine Bitartrate Delayed-release Capsules (RP103) in Patients with Cystinosis. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002773-64	A1 - falsche Patientenpopulation
74	2008-002045-23	A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Phase 1/2 Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of GS-9131 in Antiretroviral-Naive, HIV-1 Infected Subjects.. EU-CTR. 2008. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002045-23	A1 - falsche Patientenpopulation
75	2009-010187-42	Etude de phase II-III randomisée comparant bevacizumab 7,5 mg/kg en association avec la chimiothérapie versus la chimiothérapie seule dans les cancers bronchiques à petites cellules étendus et chim.... EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010187-42	A2 - falsche Intervention
76	2008-006504-33	Etude multicentrique, en ouvert, non randomisée de phase II évaluant l'efficacité de bevacizumab (Avastin®) associé à paclitaxel/carboplatine en première ligne ou à erlotinib en deuxième ligne de t.... EU-CTR. 2008. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006504-33	A1 - falsche Patientenpopulation

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
77	2009-016489-10	Phase II study of induction chemotherapy with TPF followed by radioimmunotherapy with Cetuximab and intensity modulated radiotherapy (IMRT) in combination with a carbon ion boost for locally advanc.... EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016489-10	A1 - falsche Patientenpopulation
78	2009-017269-49	Etude de phase II d'évaluation de la toxicité et de l'efficacité d'un traitement par Tacrolimus (Prograf®) chez des patients atteints d'un lymphome diffus à grandes cellules B ou T.. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017269-49	A2 - falsche Intervention
79	2007-004060-40	Phase II multicenter trial of the Austrian AGO of the combination of liposomal Doxorubicin (Myocet®) and Carboplatin in primary advanced or metastatic and recurrent endometrial cancer. EU-CTR. 2008. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004060-40	A1 - falsche Patientenpopulation
80	2009-017882-42	A Randomized, Crossover, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study to Determine the Safety and Efficacy of Cysteamine Bitartrate Delayed-release Capsules (RP103), Compared to Cystagon® in Patients EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017882-42	A1 - falsche Patientenpopulation

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
81	2015-005281-29	Prospective phase I/II study: Patient-individualized peptide vaccination based on whole exome sequencing with adjuvant GM-CSF in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005281-29	A2 - falsche Intervention
82	2015-000148-40	Simvastatin as a neuroprotective treatment for Parkinson's disease: a double-blind, randomised, placebo controlled futility study in patients of moderate severity.. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000148-40	A1 - falsche Patientenpopulation
83	2014-003588-39	Torch: A phase II study to determine the safety and efficacy of the dual mTORC inhibitor AZD2014 and to investigate additional toxicities in combination with rituximab in relapsed refractory DLBCL. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003588-39	A2 - falsche Intervention
84	2005-004029-24	Randomized Phase II Study Evaluating The Tolerability Of Adjuvant Docetaxel-based Chemotherapy For Completely Resected Stage IB-II Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004029-24	A1 - falsche Patientenpopulation

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
85	2015-000417-44	A Randomized, Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment in Patients with Hepatic-Dominant Ocular Melanoma.. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000417-44	A1 - falsche Patientenpopulation
86	2011-004905-26	Immunogenicity and safety study of GSK Biologicals' Priorix® vaccine (209762) at an end of shelf-life potency compared to Merck & Co., Inc.'s MMR vaccine when both are given on a 2-dose schedule to.... EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004905-26	A1 - falsche Patientenpopulation
87	2011-004891-12	A phase IIIA, randomized, observer-blind, controlled, multinational consistency study to evaluate the immunogenicity and safety of GSK Biologicals' MMR vaccine (209762) (Priorix®) compared to Merck.... EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004891-12	A1 - falsche Patientenpopulation
88	2007-005261-35	Treatment of Graves' Orbitopathy (GO) with ATG-Fresenius: A prospective, randomized, open, controlled phase II study to assess the efficacy and safety of an add-on ATG-Fresenius treatment versus a EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005261-35	A1 - falsche Patientenpopulation

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
89	2014-002393-37	A single arm, two-stage, multi-centre, phase II clinical trial investigating the safety and activity of the use of BTT1023, a human monoclonal antibody targeting vascular adhesion protein (VAP-1), EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002393-37	A1 - falsche Patientenpopulation
90	2015-003259-24	The Effect of Sildenafil (REVATIO®) on Post Cardiac Surgery Acute Kidney Injury: A Randomised, Placebo-controlled Phase IIb Clinical Trial: The REVAKI-2 Trial. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003259-24	A1 - falsche Patientenpopulation
91	2012-005629-65	Management of Transformed Chronic myeloid leukaemia: Ponatinib and Intensive chemotherapy: a dose finding study. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005629-65	A1 - falsche Patientenpopulation
92	2014-000706-34	A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PHASE 2 STUDY TO ASSESS THE IMMUNE RESPONSE FOLLOWING ADMINISTRATION OF ZOSTER VACCINE TO SUBJECTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS RECEIVING TOFACITINIB (C.... EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000706-34	A1 - falsche Patientenpopulation

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
93	2009-011400-33	A multi-centre, open-label, randomised, two-arm Phase III trial of bevacizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with platinum-resistant, epithelial ovarian, fallopian tube or.... EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011400-33	A1 - falsche Patientenpopulation
94	2010-020613-91	A randomized, multi-centre, parallel-group, open label, Oncaspar® controlled dose ranging trial of three doses of pegylated recombinant asparaginase in adult patients with newly diagnosed acute lym.... EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020613-91	A2 - falsche Intervention
95	2008-004939-38	Essai randomisé de phase II/III évaluant une stratégie thérapeutique post-opératoire individualisée chez les patients opérés d'un carcinome bronchique non à petites cellules (CBNPC) non épidermoïde.... EU-CTR. 2008. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004939-38	A1 - falsche Patientenpopulation
96	2004-001810-16	Intermediate and high risk localized, completely resected, gastrointestinal stromal tumors (GIST) expressing KIT receptor: a controlled randomized trial on adjuvant Imatinib mesylate (Glivec) versu.... EU-CTR. 2004. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001810-16	A1 - falsche Patientenpopulation

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
97	2007-005687-27	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of TAK-242 Versus Placebo in Subjects With Sepsis Induced Cardiovascular and Respiratory Failure. EU-CTR. 2008. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005687-27	A1 - falsche Patientenpopulation
98	2005-004030-40	A RANDOMIZED MULTICENTER PHASE II STUY OF INDUCTION THERAPY WITH PEMETREXED AND CISPLATIN FOLLOWED BY CHEMORADIATION WITH PEMETREXED VERSUS CHEMORADIATION WITH PEMETREXED FOLLOWED BY CONSOLIDATION EU-CTR. 2006. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004030-40	A1 - falsche Patientenpopulation
99	2006-001663-33	A randomised clinical trial of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA associated vasculitis. EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001663-33	A1 - falsche Patientenpopulation
100	2011-001608-37	Open, randomised, controlled, multicenter Phase IIIb study to evaluate the immune response and safety, after the administration of GlaxoSmithKline Biologicals live attenuated measles mumps rubell.... EU-CTR. 2011. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001608-37	A1 - falsche Patientenpopulation

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
101	2010-021439-16	Etude de phase II randomisée chez des patients porteurs d'un cancer épidermoïde métastatique de l'œsophage évaluant l'intérêt de la poursuite ou non d'un traitement cytotoxique chez des patients no.... EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021439-16	A1 - falsche Patientenpopulation
102	2008-000634-53	A randomized phase II trial of ridaforolimus (AP23573; MK-8669) compared to progestin or chemotherapy in female adult patients with advanced endometrial carcinoma . EU-CTR. 2008. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000634-53	A1 - falsche Patientenpopulation
103	2010-020002-15	A PHASE 3, MULTI-SITE, OPEN-LABEL STUDY OF THE LONG TERM SAFETY AND TOLERABILITY OF 2 ORAL DOSES OF CP-690,550 IN SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020002-15	A1 - falsche Patientenpopulation
104	2011-004638-32	A Phase IIIA, observer-blind, randomized study to evaluate non-inferiority of a second dose of GSK Biologicals' measles-mumps-rubella vaccine vs. a second dose of Merck & Co., Inc.'s MMR vaccine wh.... EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004638-32	A1 - falsche Patientenpopulation

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
105	2004-002676-41	Blinded, randomised, controlled, multicenter study to evaluate the clinical efficacy against varicella disease of GlaxoSmithKline Biologicals' live attenuated varicella vaccine (Varilrix) given on EU-CTR. 2005. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002676-41	A1 - falsche Patientenpopulation
106	2013-001332-22	PEPtalk 2: Pilot of a randomised controlled trial to compare VZIG and aciclovir as post-exposure prophylaxis against chickenpox in children with cancer. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001332-22	A1 - falsche Patientenpopulation
107	2012-004239-21	A Randomized Controlled Phase 3 Study of Oral Pacritinib versus Best Available Therapy in Patients with Primary Myelofibrosis, Post-Polycythemia Vera Myelofibrosis, or Post-Essential Thrombocythemi.... EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004239-21	A2 - falsche Intervention
108	2006-004128-35	A 12-month open-label, randomized, multicenter, sequential cohort, dose finding study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of oral AEB071 versus tacrolimus® in combination with myforti.... EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004128-35	A1 - falsche Patientenpopulation

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
109	2006-006970-45	EVALUATION DE L'ASSOCIATION RADIOTHERAPIE DE CONFORMATION ET CHEMOEMBOLISATION INTRA-ARTERIELLE HEPATIQUE EN NEOADJUVANT DE LA RESECTION CHIRURGICALE DES CARCINOMES HEPATOCELLULAIRES DE GRANDE TAILLE. EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006970-45	A1 - falsche Patientenpopulation
110	2005-003494-25	12-month open label, randomized, multicenter study evaluating efficacy, safety and tolerability of oral AEB071 plus tacrolimus (converted to myfortic after 3 months), vs. myfortic plus tacrolimus i.... EU-CTR. 2006. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003494-25	A1 - falsche Patientenpopulation
WHO-ICTRP			
111	NCT02924272	An Open-Label, Rollover Protocol for Patients Previously Enrolled in Millennium-Sponsored Ixazomib Studies. WHO-ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02924272	A5 - falscher Studientyp
112	NCT02921893	Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Patients With POEMS Syndrome. WHO-ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02921893	A5 - falscher Studientyp
113	NCT02916771	Phase II Trial of Combination of Ixazomib and Lenalidomide and Dexamethasone in Smoldering Multiple Myeloma. WHO-ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02916771	A5 - falscher Studientyp

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
114	NCT02917941	A Phase 2, Open-Label, Multicenter Study of Ixazomib Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Japanese Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. WHO-ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02917941	A5 - falscher Studientyp
115	NCT02831686	An Investigator-Initiated Phase I Study of Selinexor (KPT-330), Ixazomib, and Low Dose Dexamethasone in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. WHO-ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02831686	A5 - falscher Studientyp
116	ACTRN12616000894493	A prospective, multi-centre, single arm, phase 2 assessment of the efficacy and safety of the combination of ixazomib, thalidomide and dexamethasone (ITD) for relapsed and/or refractory multiple myeloma after 1 to 3 prior lines of therapy.. WHO-ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000894493	A5 - falscher Studientyp
117	EUCTR2015-004863-35-FI	A prospective phase II study to assess the minimal residual disease after ixazomib plus lenalidomide plus dexamethasone (IRd) treatment for newly diagnosed transplant eligible patients - NMSG#23/15 IRd. WHO-ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004863-35-FI	A1 - falsche Patientenpopulation
118	ACTRN12616000772448	A Phase 3 trial of thalidomide-dexamethasone consolidation versus thalidomide-dexamethasone-Ixazomib consolidation for transplant eligible multiple myeloma patients undergoing a single ASCT as part of front-line therapy. WHO-ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000772448	A2 - falsche Intervention
119	NCT02765854	Phase II Trial of Ixazomib and Dexamethasone Versus Ixazomib, Dexamethasone and Lenalidomide, Randomized With NFKB2 Rearrangement. (Proteasome Inhibitor NFKB2 Rearrangement Driven Trial, PINR). WHO-ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02765854	A4 - keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet / es liegen keine Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt vor
120	NCT02697383	Ixazomib (MLN9708) and Dexamethasone in High Risk Smoldering Multiple Myeloma: A Clinical and Correlative Pilot Study. WHO-ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02697383	A5 - falscher Studientyp

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
121	NCT02633059	Phase 1 / 2 Trial of Idasanutlin in Combination With Ixazomib and Dexamethasone in Patients With 17p Deleted, Relapsed Multiple Myeloma. WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02633059	A2 - falsche Intervention
122	NCT02619682	Alternating the Administration of Ixazomib and Lenalidomide as Maintenance Therapy After Autologous Transplant for Treating Multiple Myeloma. WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02619682	A2 - falsche Intervention
123	NCT02586038	Study of MLN9708 Plus Oral Dexamethasone or Plus Oral Cyclophosphamide and Dexamethasone or Plus Bendamustine and Dexamethasone or Plus Oral Thalidomide and Dexamethasone Followed by Maintenance With MLN9708 in Newly Diagnosed Elderly Multiple Myeloma Patients. WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02586038	A2 - falsche Intervention
124	NCT02578121	A Phase II Trial of a Novel Proteasome/IMiD Combination, Ixazomib, Pomalidomide, and Dexamethasone in Relapsed Multiple Myeloma Patients. WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02578121	A2 - falsche Intervention
125	NCT02547662	Phase 2 Trial of Pomalidomide, Ixazomib and Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma With Extramedullary Disease or Plasma Cell Leukemia. WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02547662	A2 - falsche Intervention
126	EUCTR2014-004511-36-GB	A randomised phase II trial of Cyclophosphamide and Dexamethasone in combination with Ixazomib, in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) patients who have relapsed after treatment with thalidomide, lenalidomide and bortezomib. - MUK Eight. WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004511-36-GB	A2 - falsche Intervention
127	NCT02516423	Solitary Plasmacytoma of Bone: Randomized Phase III Trial to Evaluate Treatment With Adjuvant Systemic Treatment and Zoledronic Acid Versus Zoledronic Acid After Definite Radiation Therapy. WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02516423	A2 - falsche Intervention

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
128	NCT02504359	A Feasibility Study of Myeloablative BEAM Allogeneic Transplantation Followed by Oral Ixazomib Maintenance Therapy in Patients With Relapsed High-Risk Multiple Myeloma. WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02504359	A2 - falsche Intervention
129	NCT02897830	Evaluation of Ixazomib, Lenalidomide, Dexamethasone Induction and Extended Consolidation Followed by Lenalidomide Maintenance in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients =65 Years Eligible for High Dose Therapy. WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02897830	A5 - falscher Studientyp
130	NCT02499081	Phase II Prospective Evaluation of Bone Remodeling During Ixazomib Treatment Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients. WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02499081	A2 - falsche Intervention
131	EUCTR2014-003467-37-FR	Evaluation of Ixazomib, Lenalidomide, Dexamethasone Induction and extended Consolidation followed by Lenalidomide Maintenance in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients =65 years eligible for High Dose Therapy: a phase II study of the Intergroupe Francophone du Myélome (IFM). WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003467-37-FR	A1 - falsche Patientenpopulation
132	NCT02477215	Phase I/II Study of Bendamustine and IXAZOMIB (MLN9708) Plus Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02477215	A2 - falsche Intervention
133	NCT02461888	A Randomised Phase II Trial of Cyclophosphamide and Dexamethasone in Combination With Ixazomib in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients Who Have Relapsed After Treatment With Thalidomide, Lenalidomide and Bortezomib.. WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02461888	A2 - falsche Intervention
134	NCT02542657	Phase I/II Study of Ixazomib in Combination With Pomalidomide, Clarithromycin and Dexamethasone (PiC-D) in Patients With Double Refractory Multiple Myeloma. WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02542657	A2 - falsche Intervention

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
135	NCT02440464	Multicenter Phase II, Double-blind Placebo Controlled Trial of Maintenance Ixazomib After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for High Risk Multiple Myeloma (BMT CTN #1302). WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02440464	A2 - falsche Intervention
136	NCT02406144	Trial Studying Maintenance Treatment With Lenalidomide and Dexamethasone Versus Lenalidomide, Dexamethasone and MLN9708 After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients With Newly-diagnosed Symptomatic Multiple Myeloma. WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02406144	A4 - keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet / es liegen keine Ergebnisse zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt vor
137	NCT02389517	Phase II Randomized Trial of Continuation of Post-Transplant Maintenance With Single-Agent Lenalidomide vs. Consolidation/Maintenance With Ixazomib-Lenalidomide-Dexamethasone in Patients With Residual Myeloma. WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02389517	A2 - falsche Intervention
138	NCT02412228	BrUOG 299: Ixazomib, Oral Metronomic Cyclophosphamide and Dexamethasone for First-Line Treatment of Multiple Myeloma: A Phase II Brown University Oncology Group Study.. WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02412228	A2 - falsche Intervention
139	NCT02410694	Ixazomib in Combination With Thalidomide - Dexamethasone in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. WHO-ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02410694	A2 - falsche Intervention

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
		0694	
140	EUCTR2014-004859-31-IT	A MULTIARM, OPEN LABEL, RANDOMIZED PHASE II STUDY OF MLN9708 PLUS ORAL DEXAMETHASONE or PLUS ORAL CYCLOPHOSPHAMIDE AND DEXAMETHASONE or PLUS BENDAMUSTINE AND DEXAMETHASONE or PLUS ORAL THALIDOMIDE AND DEXAMETHASONE FOLLOWED BY MAINTENANCE WITH MLN9708 IN NEWLY DIAGNOSED ELDERLY MULTIPLE MYELOMA PATIENTS.. WHO-ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004859-31-IT	A2 - falsche Intervention
141	EUCTR2014-002749-23-AT	Ixazomib in combination to thalidomide - dexamethasone for patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. WHO-ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002749-23-AT	A2 - falsche Intervention
142	NCT02312258	A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Oral Ixazomib Maintenance Therapy After Initial Therapy in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Not Treated With Stem Cell Transplantation. WHO-ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02312258	A2 - falsche Intervention
143	NTR4910	Ixazomib citrate-thalidomide-low dose dexamethasone induction followed by maintenance therapy with ixazomib citrate or placebo in newly diagnosed multiple myeloma patients not eligible for autologous stem cell transplantation; a randomized phase II trial. - HOVON 126 MM. WHO-ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4910	A2 - falsche Intervention
144	EUCTR2013-003266-14-NL	Ixazomib citrate-thalidomide-low dose dexamethasone induction followed by maintenance therapy with ixazomib citrate or placebo in newly diagnosed multiple myeloma patients not eligible for autologous stem cell transplantation; a randomized phase II trial - HOVON 126 MM. WHO-ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003266-14-NL	A2 - falsche Intervention

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
145	NCT02253316	A Phase II Study of IRD (Ixazomib, Lenalidomide, & Dexamethasone) for Consolidation Therapy Post Autologous Stem Cell Transplantation Followed by Maintenance Ixazomib or Lenalidomide for Multiple Myeloma. WHO-ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02253316	A2 - falsche Intervention
146	NCT02169791	A Phase II Trial of Nonmyeloablative Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation Followed By Maintenance Therapy With the Novel Oral Proteasome Inhibitor, MLN9708, in Patients With High-risk Hematologic Malignancies. WHO-ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02169791	A2 - falsche Intervention
147	NCT02168101	Open-Label Study to Determine the Feasibility of MLN9708 as Maintenance After Allogeneic Stem Cell Transplant for Multiple Myeloma, Followed by an Expansion Phase at the Maximum-Tolerated Dose (MTD) - A Phase II Study. WHO-ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02168101	A2 - falsche Intervention
148	NCT02119468	Phase I/II Trial of MLN9708 Plus Pomalidomide and Dexamethasone for Relapsed or Relapsed Refractory Multiple Myeloma. WHO-ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02119468	A2 - falsche Intervention
149	EUCTR2013-002076-41-BE	A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Oral Ixazomib Citrate (MLN9708) Maintenance Therapy in Patients With Multiple Myeloma Following Autologous Stem Cell Transplant. WHO-ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002076-41-BE	A2 - falsche Intervention
150	NCT02057640	A Phase I/II Study of MLN9708 (Ixazomib) in Combination With Panobinostat and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. WHO-ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02057640	A2 - falsche Intervention
151	EUCTR2013-003113-17-SE	An Open-Label, Phase 2 Study to Evaluate the Oral Combination of MLN9708 With Cyclophosphamide and Dexamethasone In Patients With Newly Diagnosed or Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Requiring Systemic Treatment. WHO-ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003113-17-SE	A2 - falsche Intervention

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
152	NCT02004275	A Phase I/II Study of Pomalidomide, Dexamethasone and Ixazomib vs. Pomalidomide and Dexamethasone for Patients With Multiple Myeloma Refractory to Lenalidomide and Proteasome Inhibitor-Based Therapy. WHO-ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02004275	A2 - falsche Intervention
153	NCT01936532	Phase II Trial Studying the Efficacy of a Triplet Combination of MLN9708, Lenalidomide and Dexamethasone as Induction Prior to, and as Consolidation After High-dose Therapy With Peripheral Stem Cell Transplantation Followed by MLN9708 Maintenance in the Initial Management of Multiple Myeloma in Patients Younger Than 66 Years. WHO-ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01936532	A5 - falscher Studientyp
154	NCT01864018	Phase 1/2 Trial of MLN9708 in Combination With Cyclophosphamide and Dexamethasone in Patients With Previously Untreated Symptomatic Multiple Myeloma. WHO-ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01864018	A2 - falsche Intervention
155	EUCTR2013-000326-54-FR	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing Oral MLN9708 Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. WHO-ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000326-54-FR	A1 - falsche Patientenpopulation
156	NCT01830816	Phase 1/1b Pharmacokinetics Study of Oral Ixazomib (MLN9708) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma and Advanced Solid Tumors Patients With Normal Renal Function or Severe Renal Impairment. WHO-ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01830816	A2 - falsche Intervention
157	NCT01718743	Phase II Study of the Combination of MLN 9708 With Lenalidomide as Maintenance Therapy Post Autologous Stem Cell Transplant in Patients With Multiple Myeloma. WHO-ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01718743	A2 - falsche Intervention
158	NCT01660997	MLN9708 and Dexamethasone in High Risk Smoldering Multiple Myeloma: A Clinical and Correlative Pilot Study. WHO-ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01660997	A2 - falsche Intervention

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
159	NCT01645930	A Phase 1 Pharmacokinetic Study of Oral IXAZOMIB (MLN9708) Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Asian Patients With Multiple Myeloma. WHO-ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01645930	A5 - falscher Studientyp
160	NCT01415882	Phase 2 Trial of MLN9708 (Ixazomib) in Patients With Relapsed Multiple Myeloma Not Refractory to Bortezomib. WHO-ICTRP. 2011. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01415882	A2 - falsche Intervention
161	NCT01383928	An Open-Label, Dose-Escalation, Phase 1/2 Study of the Oral Formulation of IXAZOMIB (MLN9708), Administered Twice-weekly in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Requiring Systemic Treatment. WHO-ICTRP. 2011. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01383928	A1 - falsche Patientenpopulation
162	EUCTR2010-023772-71-ES	An Open-Label, Dose-Escalation, Phase 1/2 Study of the Oral Form of MLN9708, a Next-Generation Proteasome Inhibitor, Administered in Combination with a Standard Care Regimen of Melphalan and Prednisone in Patients With Newly-Diagnosed Multiple Myeloma Requiring Systemic Treatment. Estudio de fase 1/2, de aumento de dosis, abierto, de la formulación oral de MLN9708, un inhibidor de proteosoma de nueva generación, administrado en combinación con un régimen habitual de melfalán y prednisona en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que precisan tratamiento sistémico - -. WHO-ICTRP. 2011. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023772-71-ES	A2 - falsche Intervention
163	EUCTR2010-022395-31-IT	A randomized open-label multicenter phase III trial of Melphalan and Dexamethasone (MDex) versus Bortezomib, Melphalan and Dexamethasone (BMDex) for untreated patients with systemic light-chain (AL) amyloidosis - ND. WHO-ICTRP. 2010. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022395-31-IT	A1 - falsche Patientenpopulation

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
164	NCT01217957	An Open-Label, Dose-Escalation, Phase 1/2 Study of the Oral Form of IXAZOMIB (MLN9708), a Second-Generation Proteasome Inhibitor, Administered in Combination With Lenalidomide and Low-Dose Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Requiring Systemic Treatment. WHO-ICTRP. 2010. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01217957	A5 - falscher Studientyp
165	NCT00963820	An Open-Label, Dose-Escalation, Phase 1 Study Evaluating the Safety and Tolerability of Weekly Dosing of the Oral Form of IXAZOMIB (MLN9708), a Second-Generation Proteasome Inhibitor, in Adult Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. WHO-ICTRP. 2009. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00963820	A5 - falscher Studientyp
166	NCT00932698	An Open-Label, Dose-Escalation, Phase 1 Study of the Oral Form of IXAZOMIB (MLN9708), a Second-Generation Proteasome Inhibitor, in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. WHO-ICTRP. 2009. [Zugriffsdatum: 08.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00932698	A2 - falsche Intervention
PharmNet.Bund			
167	2014-002749-23 - 4040728	Ixazomib in combination to thalidomide - dexamethasone for patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma - Ixazomib in Kombination mit Thalidomid - Dexamethason bei Patienten mit reapsiertem und/oder refraktärem multiplen Myelom. PharmNet.Bund. 2014. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 - falsche Intervention
168	2014-001394-13 - 4040364	A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Oral Ixazomib Maintenance Therapy After Initial Therapy in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Not Treated With Stem Cell Transplantation. PharmNet.Bund. 2014. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 - falsche Intervention

#	Identifikationsnummer	Titel	Ausschlussgrund
169	2013-002076-41 - 4039814	A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Oral Ixazomib Citrate (MLN9708) Maintenance Therapy in Patients With Multiple Myeloma Following Autologous Stem Cell Transplant. PharmNet.Bund. 2013. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 - falsche Intervention
170	2011-005468-10 - 4038412	A Phase 3 Randomized, Controlled, Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of Dexamethasone Plus MLN9708 or Physician's Choice of Treatment Administered to Patients With Relapsed or Refractory Systemic Light Chain (AL) Amyloidosis. PharmNet.Bund. 2011. [Zugriffsdatum: 20.10.2016]. Verfügbar unter: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 - falsche Intervention

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 4-68 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 4-68 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-68 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie C16010

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Studienziel: Beurteilung der Wirksamkeit von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in Hinblick auf die Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) von Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom mit 1-3 Vortherapien</p> <p>Sekundäre Studienziele: Wichtigstes sekundäres Studienziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Untersuchung der Wirksamkeit von Ixazomib bei Hinzugabe zu Lenalidomid und Dexamethason im Hinblick auf die Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) der Gesamtpopulation sowie von Hochrisiko-Patienten, die das zytogenetische Merkmal del(17) tragen <p>Weitere sekundäre Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Untersuchung der Gesamtansprechrates (ORR), einschließlich partiellem Ansprechen (PR), sehr gutem partiellem Ansprechen (VGPR) und vollständigem Ansprechen (CR) - Untersuchung von CR + VGPR - Untersuchung der Dauer des Ansprechens (DOR) - Untersuchung der Zeit bis zur Progression (TTP) - Untersuchung der Sicherheit von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason - Untersuchung der Schmerzansprechrates anhand des Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) und des Analgetikaverbrauchs - Beurteilung der Veränderung des globalen Gesundheitsstatus, Funktion und Symptome anhand der Patient-reported Outcome (PRO)-Instrumente EORTC-QLQ-C30 und MY-20 - Untersuchung von PFS und OS bei Patienten mit den zytogenetischen Hochrisiko-Merkmalen t(4;14), t(14;16), +1q21, del(13) oder del(17) - Beurteilung eines potentiellen Zusammenhangs zwischen Ansprechen oder Resistenz gegenüber einer Ixazomib-Behandlung und Proteasom- und NF-κB-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bezogenen Genen, wie z. B. Proteasom-Untereinheit beta Typ-1 (PSMB1) und dem Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziierten Faktor-3 (TRAF-3), in Blutproben</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sammlung pharmakokinetischer (PK) Daten zur Bekräftigung von PK-Analysen in der Zielpopulation <p>Explorative Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beurteilung eines potentiellen Zusammenhangs zwischen Ansprechen oder Resistenz gegenüber einer Ixazomib-Behandlung und Mutationen in wichtigen Signalwegen, wie z. B. RAS/RAF, anhand Knochenmarksproben - Beurteilung eines potentiellen Zusammenhangs zwischen Ansprechen oder Resistenz gegenüber einer Ixazomib-Behandlung und Plasmaspiegeln zirkulierender Proteasome - Beurteilung eines potentiellen Zusammenhangs zwischen Ansprechen oder Resistenz gegenüber einer Ixazomib-Behandlung und der Expression von Tumorgenen, einschließlich NF-κB- und Proteinsynthese-Signaturen, anhand Knochenmarksproben - Beurteilung potenzieller Tumormechanismen behandlungs-assoziiertes Resistenz, wie z. B. somatische Mutationen an Proteasom-Untereinheiten und wichtiger Signalwege, bei Tumoren, die initial auf die Therapie ansprechen und dann eine progressive Erkrankung aufweisen - Beurteilung der Nutzung von Gesundheitsleistungen und Berechnung von Nutzwerten anhand des Präferenz-basierten PRO Instruments EuroQol 5-Dimensional Health (EQ-5D) Fragebogens - Beurteilung der Zeit bis zur Schmerzprogression (TPP), Zeit bis zum Schmerzansprechen (TPR) und Dauer des Schmerzansprechens (DPR) - Beurteilung der Entwicklung neuer oder Verschlechterung bestehender ausgewählter skelettaler Ereignisse (SRE), wie z. B. neue Frakturen (außer vertebraler Kompression oder Rippenfrakturen), Bestrahlung oder operativer Eingriff des Knochens, oder Wirbelsäulenkompression, ab Baseline

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bis zur letzten Bewertung des Überlebens</p> <p>Statistische Hypothesen:</p> <p>Primärer Endpunkt (PFS):</p> <p>H0: PFS im Arm Ixazomib + LenDex = PFS im Arm LenDex</p> <p>Ha: PFS im Arm Ixazomib + LenDex ≠ PFS im Arm LenDex</p> <p>Wesentliche sekundäre Endpunkte:</p> <p>Gesamtüberleben (OS):</p> <p>H0: OS im Arm Ixazomib + LenDex = OS im Arm LenDex</p> <p>Ha: OS im Arm Ixazomib + LenDex ≠ OS im Arm LenDex</p> <p>OS bei Patienten, die das zytogenetische Hochrisiko-Merkmal del(17) tragen:</p> <p>H0: OS im Arm Ixazomib + LenDex = OS im Arm LenDex</p> <p>Ha: OS im Arm Ixazomib + LenDex ≠ OS im Arm LenDex</p>
Methoden		
3	Studiendesign	Die Studie C16010 ist eine globale, randomisierte doppelblinde multizentrische klinische Phase 3 Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Ixazomib vs. Placebo bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom, die Lenalidomid und Dexamethason als Standardtherapie erhielten.
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Nach der Screening-Phase wurden geeignete Patienten im Verhältnis 1:1 in die parallelen Studienarme (Ixazomib vs. Placebo) randomisiert.</p> <p>Stratifizierungsfaktoren waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 vs. 2 oder 3 Vortherapien • Vorherige Proteasom-Inhibitor-Exposition: ja vs. Nein • International Staging System (ISS) Stufe bei Screening: I oder II vs. III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Studienprotokoll – Version 14. September 2012 (Amendment 1)</p> <p>Dieses Protokoll-Amendment adressiert Rückmeldungen von Zulassungsbehörden und stellt Inkonsistenzen klar.</p> <p>a. Erhebungszeitpunkte von EORTC-QLQ-C30, EQ-5D und MY-20</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> b. Zeitplan der Erhebung von Pharmakokinetik-Daten c. Dauer der Erhebung und Beurteilung von neuen oder sich verschlechternden skelettalen Ereignissen d. Prophylaktische Antikoagulation mit Aspirin (Einschlusskriterium) e. Möglichkeit zur Anwendung von niedermolekularem Heparin für Patienten mit tiefen Beinvenenthrombosen in der Anamnese (Einschlusskriterium) f. Akzeptables Ausmaß der Wiederherstellung von vorhergehender Chemotherapie (Ausschlusskriterium) g. Systemische Begleiterkrankungen oder andere schwere Begleiterkrankungen (Ausschlusskriterien) h. Maßnahmen zur Dosismodifikation i. Genesung von Nebenwirkungen vor Beginn eines neuen Therapiezyklus j. Maßnahmen zur Dosismodifikation aufgrund von nicht-hämatologischen Nebenwirkungen, für die ein Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet wird k. Erhebung der Schmerz-Beurteilung mittels BPI-SF und 24-Stunden-Analgetika-Formblatt l. Radiographische Krankheitsbeurteilung für Patienten mit extramedullärer Erkrankung m. Nutzung von Knochenmarksaspirat zur Bestätigung von vollständigem Ansprechen (CR) und/oder progressiver Erkrankung n. Radiographische Krankheitsbeurteilung alle 8 Wochen innerhalb des progressionsfreien Follow-Up-Intervalls o. Erhebung und Berichtswesen von SUE mit Zusammenhang zur Studienmedikation während des Follow-Up-Zeitraums nach Behandlung p. Änderung der Häufigkeit der skelettalen Bildgebung und Spezifizierung der akzeptablen Alternativmethoden für skelettale

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Bildgebung</p> <ul style="list-style-type: none"> q. Ergänzung einer Analyse zum Schmerzansprechen r. Aktualisierung der Definition der Schmerzprogression s. Korrektur der Funktion des unabhängigen Komitees für das Daten-Monitoring (IDMC) t. Aktualisierung der Version der einheitlichen Kriterien für das Therapieansprechen der International Myeloma Working Group (IMWG) in Abschnitt 15.10 von Version 2006 auf Version 2011 <p>Studienprotokoll – Version 27. November 2013 (Amendment 2, nur für China)</p> <p>Die primäre Rationale für dieses Amendment ist die Erweiterung der globalen Studie C16010 um zusätzliche Zentren in China. Dieses Amendment beschreibt die Modifikationen der Original-Studienprozeduren speziell für jene Patienten, die über die neu hinzugewonnenen chinesischen Zentren eingeschlossen werden. Chinesische Patienten, die vor dem 2. Amendment eingeschlossen wurden, sind nicht betroffen. Nach Abschluss der Rekrutierung der im Original-Protokoll geplanten 703 Patienten sollen ca. 120 weitere Patienten in die Studie eingeschlossen werden.</p> <p>Die Ziele des 2. Amendments sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Einfügen zusätzlicher Hintergrundinformation zum Multiplen Myelom. 2. Klarstellung, des primären Studienziels. 3. Anpassung der Patientenzahl auf 120, die im Rahmen des Amendments zu rekrutieren sind. 4. Anpassung des Pharmakokinetik (PK)-Studienziels und des entsprechenden Endpunktes, um die Häufigkeit der PK-Untersuchungen zu erhöhen und eine vollständige PK Untersuchung in 30 Patienten durchzuführen. 5. Entfernung sekundärer Studienziele (sowie der zugehöriger Endpunkte und Prozeduren) die nicht direkt zur Charakterisierung der Wirksamkeit und Sicherheit von MLN9708

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>beitragen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Anpassung der Studiendauer. 7. Anpassung der Zeit und Anzahl der Ereignisse, die für die primäre Analyse des PFS benötigt werden. 8. Anpassung der Zeit und Anzahl der Ereignisse, die für die primäre Analyse des OS benötigt werden. 9. Entfernung der 2 Interimanalysen 10. Anpassung der Einschlusskriterien, um chinesische Patienten zu spezifizieren. 11. Anpassung der Analyse- Populationen, um spezifisch für die Erweiterung zu sein. 12. Genauere Darstellung der Vorgehensweise des independent data monitoring committees (IDMC). <p>Studienprotokoll – Version 8. Juli 2014 (Amendment 3)</p> <p>In diesem Amendment wurde eine weitere Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS) hinzugefügt. Die im Original-Protokoll geplante erste (und zuvor als final geplante) PFS-Analyse wird anstatt bei 234 Ereignissen zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt, wenn ca. 262 PFS-Ereignisse eingetreten sind. Mit diesem Amendment wurde eine zweite PFS-Analyse nach Eintritt von 365 Ereignissen ergänzt. Falls die erste (Interim-) Analyse des PFS (bei 262 Ereignissen) statistisch signifikant ist, wird die zweite Analyse des PFS (bei 365 Ereignissen) nur einen nicht-inferentiellen Charakter haben. Das Amendment 3 hat keinen Einfluss auf die gemäß Amendment 2 geplanten Analysen. Die Zeitpunkte der PFS-Analysen werden ebenfalls als erste und zweite Interim-Analysen des Gesamtüberlebens (OS) herangezogen.</p> <p>Ziele des 3. Amendments sind:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hinzufügen einer zusätzlichen Interimanalyse und entsprechende Erweiterung der Abschnitte zur Statistik und quantitativen Analyse. Darüber hinaus Hinzufügen von Abschätzungen zur Berechnung der Stichprobengröße für das PFS. 2. Streichung des nicht interferentiellen Tests des PFS im Rahmen der im Original-Protokoll geplanten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Interimsanalyse.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Reklassifizierung der sekundären Biomarker-bezogenen Studienziele als explorative Studienziele. 4. Entfernung der Untersuchung spezifischer Mutationen der PI3K Signalkaskade und hinzufügen der Aussage, dass eine gleichwertige Untersuchung in Tumorproben von Patienten durchgeführt wird, die initial auf die Behandlung angesprochen haben jedoch einen Rückfall erlitten. 5. Anpassung der Einschlusskriterien um die aktuellen Verhütungszeiträume der Standard Einwilligungserklärung zu berücksichtigen 6. Präzisierung der Anwendungsrichtlinien für Lenalidomid 7. Anpassung der Richtlinien für die Modifikation der Lenalidomid-Behandlung 8. Anpassung der Schweregrade gastrointestinaler und metabolischer unerwünschter Ereignisse in der Richtlinie zur Anpassung der Dexamethason bezogenen Behandlung 9. Anpassung der Richtlinien zur Modifikation der Dexamethason Dosis 10. Klärung der Zuständigkeit des zentralen und lokaler Laboratorien bei der Beurteilung der Teilnahmeberechtigung und des Krankheitsprogresses 11. Darstellung, dass nach Messung des M-Proteins und der freien Leichtketten eine Erfassung des Ansprechens entsprechend der IMWG Kriterien durchgeführt wird 12. Anpassung der Kriterien für die Beendigung der Behandlung 13. Klarstellung, dass der Prüfarzt eine Begründung für das Absetzen eines Patienten von der Studienmedikation angeben muss 14. Klarstellung, dass die ITT-Population für PRO Endpunkte verwendet wird 15. Ersetzen der „time to pain response“

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mit „duration of pain response“ inklusive einer Beschreibung wie die Daten Zusammengefasst werden</p> <p>16. Hinzufügen, dass das IDMC über alle Fälle neuer Krebserkrankungen in Kenntnis gesetzt wird</p> <p>17. Angabe der Version der verwendeten IMWG Ansprechriterien und Anpassung der Beschreibung des VGPR in Bezug auf Plasmozytome</p> <p>Studienprotokoll – Version 27. August 2014 (Amendment 4)</p> <p>Dieses Amendment beschreibt die Modifikationen nach Amendment 3, die auch auf die eingeschlossenen Patienten nach Amendment 2 zutreffen.</p>
4	Probanden / Patienten	<p>Die Patientenpopulation bestand aus erwachsenen Männern und Frauen mit bestätigter Diagnose eines Multiplen Myeloms und einer bis drei vorherigen Therapien, die die Einschlusskriterien erfüllten.</p> <p>Es wurden insgesamt 837 Patienten in die Studie randomisiert.</p>
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <p>Jeder Patient musste die folgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie eingeschlossen werden zu können:</p> <p>1. Männliche oder weibliche Patienten ≥ 18 Jahre.</p> <p>2. Diagnose des Multiplen Myeloms anhand der Standard-Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG, aktuell oder bei Erstdiagnose, siehe Abschnitt 15.2 des Studienprotokolls)</p> <p>Anmerkung: Bei Erstdiagnose muss ein symptomatisches Multiples Myelom bestanden haben. Im Rezidiv war keine symptomatische Erkrankung erforderlich.</p> <p>3. Patienten mussten eine messbare Erkrankung aufweisen, definiert anhand mindestens eines der folgenden drei Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - M-Protein im Serum ≥ 1 g/dL (≥ 10 g/L). - M-Protein im Urin ≥ 200 mg/24 Stunden. - Bestimmung des Verhältnisses freier Leichtketten (FLC) im Serum ≥ 10 mg/dL (≥ 100 mg/L), insofern das FLC-Verhältnis im Serum auffällig war.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>4. Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom mit ein bis drei Vortherapien.</p> <p>Anmerkung: Diese Patientenpopulation schloss die folgenden drei Patientenkategorien ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten, die nach ihrer (ihren) vorherigen Therapie(n) ein Rezidiv entwickelten, aber nicht refraktär auf irgendeine der Vortherapien waren. - Patienten, die refraktär auf ihre (alle) vorherige(n) Therapie(n) waren (Patienten, die nie auf eine erhaltene Therapie angesprochen hatten). - Patienten, die ein Rezidiv nach mindestens einer vorherigen Therapie entwickelt hatten UND zusätzlich refraktär auf mindestens eine vorherige Therapie waren. <p>Zum Zwecke dieser Studie ist refraktäre Erkrankung definiert als Krankheitsprogression unter Behandlung oder innerhalb von 60 Tagen nach Erhalt der letzten Dosis einer gegebenen Therapie.</p> <p>Eine Therapielinie ist definiert als ein Zyklus (oder mehrere Zyklen) eines geplanten Behandlungsprogramms.</p> <p>Dies konnte bestehen aus einem oder mehreren geplanten Zyklus/Zyklen einer Mono- oder Kombinationstherapie sowie aus einer geplanten sequenziellen Anwendung von Therapien. Zum Beispiel wurde ein geplanter Behandlungsansatz bestehend aus einer Induktion, gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation und einer Erhaltungstherapie, als eine Therapielinie berücksichtigt.</p> <p>Autologe und allogene Transplantationen waren erlaubt.</p> <p>5. Patienten mussten die folgenden Labor-Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Absolute Anzahl Neutrophile (ANC) $\geq 1000/\text{mm}^3$ und Thrombozyten $\geq 75.000/\text{mm}^3$. Thrombozytentransfusionen, die innerhalb von drei Tagen vor Randomisierung dazu verabreicht wurden, um dem Patienten den Einschluss in diese Studie zu ermöglichen, waren nicht erlaubt. - Gesamt-Bilirubin $\leq 1,5x$ der oberen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Normwertgrenze (ULN).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) $\leq 3x$ ULN. - Berechnete Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min (siehe Abschnitt 5.3 des Studienprotokolls) <p>Anmerkung: Patienten mit niedriger Kreatinin-Clearance ≤ 60 ml/min (oder ≤ 50 ml/min, entsprechend der Lenalidomid-Fachinformation bzw. lokaler Praxis) mussten eine reduzierte Lenalidomid-Dosis von 10 mg pro Tag an den Tagen 1 bis 21 des 28-tägigen Zyklus erhalten. Die Lenalidomid-Dosis konnte nach zwei Zyklen auf 15 mg pro Tag an den Tagen 1 bis 21 eines 28-tägigen Zyklus erhöht werden, falls der Patient kein Ansprechen auf die Behandlung zeigte und die Therapie vertrug.</p> <p>Bei Normalisierung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 60 ml/min oder > 50 ml/min, entsprechend der Lenalidomid-Fachinformation bzw. lokaler Praxis) und insofern der Patient die Therapie weiterhin vertrug, konnte die Lenalidomid-Dosis auf 25 mg pro Tag erhöht werden.</p> <p>6. ECOG Performance Status von 0, 1 oder 2 (siehe Abschnitt 15.1 des Studienprotokolls).</p> <p>7. Patienten, die zuvor eine allogene Transplantation erhalten haben, durften keine Graft-versus-Host Erkrankung entwickelt haben.</p> <p>8. Weibliche Patienten, die:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vor der Screening-Visite mindestens 24 Monate postmenopausal waren, ODER - Chirurgisch steril waren, ODER - Potenziell gebärfähig waren, mussten: <ul style="list-style-type: none"> a) Einen negativen Schwangerschaftstest mit einer minimalen Sensitivität von 25 mIU/ml innerhalb von 10 bis 14 Tagen und nochmals innerhalb von 24 Stunden vor Beginn des ersten Therapiezyklus mit Lenalidomid durchführen lassen, bei Einhaltung einer strengen Enthaltbarkeit, insofern dies mit dem bevorzugten und üblichen Lebensstil der Patientin vereinbar war (Periodische Abstinenz einschließlich Kalender-, Ovulations- Thermometer- und Post-Ovulations-Methoden waren keine erlaubten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Verhütungsmethoden) ODER</p> <p>b) Begannen die Anwendung von zwei zuverlässigen Verhütungsmethoden gleichzeitig (eine hocheffektive und eine zusätzlich wirksame Methode) mindestens 28 Tage vor Beginn der Studienmedikation und bis mindestens 90 Tage nach Erhalt der letzten Dosis Studienmedikation und erklärten sich zu fortlaufenden Schwangerschaftstests bereit,</p> <p>UND</p> <p>Stimmten der Einhaltung der Richtlinien des RevAssist program (USA), RevAid program (Kanada), iAccess program (Australien), RevMate program (Japan) oder des Lenalidomide Pregnancy Risk Minimisation Plan zu, wie im Studienhandbuch ausgewiesen (alle anderen Teilnehmer, die nicht die kommerzielle Bereitstellung nutzten).</p> <p>Männliche Patienten, auch wenn chirurgisch sterilisiert, (z. B. Z.n. Vasektomie), die:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ihre Zustimmung gaben zur Einhaltung einer strengen Abstinenz, insofern dies mit dem bevorzugten und üblichen Lebensstil des Patienten vereinbar war (Periodische Abstinenz einschließlich Kalender-, Ovulations- Thermometer- und Post-Ovulations-Methoden waren keine erlaubten Verhütungsmethoden), ODER - Ihre Zustimmung gaben zur Anwendung einer wirksamen Barriere-Verhütungsmethode über die gesamte Studiendauer und 90 Tage nach Erhalt der letzten Dosis Studienmedikation, falls deren Partnerin im gebärfähigen Alter war, auch nach erfolgreicher Durchführung einer Vasektomie, <p>UND</p> <p>Stimmten der Einhaltung der Richtlinien des RevAssist program (USA), RevAid program (Kanada), iAccess program (Australien), RevMate program (Japan) oder des Lenalidomide Pregnancy Risk Minimisation Plan zu, wie im Studienhandbuch ausgewiesen (alle anderen Teilnehmer, die nicht die kommerzielle Bereitstellung nutzten).</p> <p>9. Mussten für eine prophylaktische antikoagulative Begleitmedikation mittels Aspirin (81 bis 325 mg pro Tag (oder 40 mg</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Enoxaparin subkutan pro Tag (oder Äquivalent), im Falle einer Aspirin-Allergie geeignet sein, entsprechend dem Therapiestandard der veröffentlichten Fachliteratur oder der jeweiligen Institution</p> <p>Anmerkung: Für Patienten mit einer tiefen Venenthrombose in der Anamnese war die Gabe von niedrigmolekularem Heparin verpflichtend</p> <p>10. Eine freiwillig erteilte schriftliche Einverständniserklärung muss vorgelegen haben vor Durchführung jeglicher studienrelevanter Prozeduren, die nicht Bestandteil der standardmäßigen medizinischen Versorgung sind (einschl. dem Verständnis, dass die Erklärung jederzeit vom Patienten ohne nachteilige Auswirkungen auf die weitere medizinische Versorgung zurückgenommen werden kann).</p> <p>11. Bereitschaft und Fähigkeit des Patienten zur Erfüllung des Zeitplans der Studienvisiten und andere Protokoll-Anforderungen</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u> Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, sollten nicht in die Studie randomisiert werden:</p> <p>1. Patienten, die refraktär auf eine Lenalidomid- oder Proteasom-Inhibitor-basierte Therapielinie waren</p> <p>Anmerkung: Refraktäre Erkrankung war definiert als Krankheitsprogression unter Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach Gabe der letzten Dosis einer Therapie. Patienten, die nach mehr als 60 Tagen nach der letzten Dosis der verabreichten Therapie einen Krankheitsprogress aufzeigten, waren als rezidierte Patienten für einen Studieneinschluss geeignet. Patienten, die auf eine Thalidomid-basierte Therapie refraktär waren, waren für einen Studieneinschluss geeignet.</p> <p>2. Weibliche Patienten, die stillten oder schwanger waren.</p> <p>3. Keine vollständige Genesung (\leq Grad 1 Toxizität) von den Auswirkungen einer vorherigen Chemotherapie (außer Alopezie), unabhängig davon, wie lange diese</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zurückliegt.</p> <p>4. Größerer chirurgischer Eingriff innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung.</p> <p>5. Bestrahlung innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung.</p> <p>6. Befall des Zentralnervensystems.</p> <p>7. Infektion, die eine systemische Antibiotika-Therapie erfordert, oder andere schwerwiegende Infektion innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung</p> <p>8. Diagnose von: Waldenström Markroglobulinämie, POEMS Syndrom, Plasmazell-Leukämie, primäre Amyloidose, Myelodysplastisches Syndrom oder Myeloproliferatives Syndrom.</p> <p>9. Nachweis einer bestehenden unkontrollierten kardiovaskulären Erkrankung, einschl. unkontrollierter Hypertonie, unkontrollierter Herzrhythmusstörung, symptomatischer kongestiver Herzinsuffizienz, instabiler Angina oder Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung.</p> <p>10. Systemische Behandlung mit starken Inhibitoren von Cytochrome P450 (CYP) 1A2 (CYP1A2) (Fluvoxamin, Enoxacin, Ciprofloxacin), starken Inhibitoren von CYP3A (Clarithromycin, Telithromycin, Itraconazol, Voriconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Posaconazol) oder starken CYP3A-Induktoren (Rifampin, Rifapentin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital), oder Anwendung von Ginkgo biloba oder Johanneskraut innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung in die Studie.</p> <p>11. Bestehende oder aktive systemische Infektion, aktive Hepatitis B oder C Virusinfektion oder bekannte HIV-Infektion.</p> <p>12. Systemische Begleiterkrankungen oder andere schwere Begleitzustände, die nach Beurteilung des Prüfarztes gegen eine Eignung des Patienten für den Einschluss in diese Studie sprechen oder die die adäquate</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Beurteilung der Sicherheit und Toxizität der verschriebenen Regime (z. B. periphere Neuropathie Grad 1 mit Schmerzen oder \geq Grad 2, aus jeglicher Ursache) signifikant stören.</p> <p>13. Limitierte Compliance hinsichtlich der Studienanforderungen aufgrund psychiatrischer Erkrankung oder sozialer Situation.</p> <p>14. Bekannte Allergie gegenüber der Studienmedikation, deren Analoga oder Hilfsstoffen in den verschiedenen Wirkstoff-Formulierungen.</p> <p>15. Unvermögen zum Schlucken der oralen Medikation, Unvermögen oder Unwillen zur Einhaltung der Anforderungen an die Medikamenteneinnahme oder gastrointestinaler Zustand, der die orale Absorption oder die Verträglichkeit der Behandlung stören könnte.</p> <p>16. Diagnose oder Behandlung einer anderen malignen Erkrankung innerhalb von 2 Jahren vor Randomisierung oder zuvor diagnostizierte weitere maligne Erkrankung und Nachweis einer Resterkrankung. Patienten mit nicht-melanösem Hautkrebs oder in situ-Karzinom wurden nicht ausgeschlossen, insofern diese vollständig entfernt worden sind.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Helgi van de Velde, MD, PhD (Millennium Pharmaceuticals, Inc., 40 Landsdowne Street, Cambridge, MA 02139);</p> <p>Die Studie wurde in 26 Ländern durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Europa: 91 Zentren • Asiatisch-Pazifische Region: 35 Zentren • 11 Zentren in China gem. Amendment 2 • Nordamerika: 21 Zentren
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason</p> <p>Ixazomib 4 mg an den Tagen 1, 8 und 15 des 28-Tage-Zyklus</p> <p>Lenalidomid 25 mg täglich an den Tagen 1-21 des 28-Tage-Zyklus</p> <p>Dexamethason 40 mg an den Tagen 1, 8, 15</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und 22 des 28-Tage-Zyklus Alle Wirkstoffe werden oral eingenommen.</p> <p>Placebo + Lenalidomid + Dexamethason Placebo an den Tagen 1, 8 und 15 des 28-Tage-Zyklus‘ Lenalidomid 25 mg täglich an den Tagen 1-21 des 28-Tage-Zyklus Dexamethason 40 mg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 des 28-Tage-Zyklus Alle Wirkstoffe werden oral eingenommen.</p> <p>Die Therapie wurde fortgeführt bis zum Eintritt eines Progresses oder inakzeptabler Toxizität, was als erstes zutrifft. Dosismodifikationen aufgrund von Nebenwirkungen waren für alle verabreichten Wirkstoffe zulässig. Patienten mit geringer Kreatinin-Clearance (≤ 60 ml/min bzw. ≤ 50 ml/min entsprechend der Lenalidomid-Fachinformation oder klinischer Praxis) erhielten Lenalidomid in der Dosierung von 10 mg pro Tag an den Tagen 1-21 des 28-Tage-Zyklus. Eine Lenalidomid-Dosiseskalation auf 15 mg bzw. 25 mg pro Tag war je nach Verträglichkeit und Entwicklung der Nierenfunktion erlaubt.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PFS; <p>Wesentliche sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - OS, - OS bei Patienten mit del(17); <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ansprechen nach IMWG - Dauer des Ansprechens, - TTP, - Sicherheit, - Schmerzansprechen, - Lebensqualität, - PFS und OS bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik wie t(4;14), t(14;16), +1q21, del(13) oder del(17) - Einfluss Proteasom- und NF-κB-bezogener Gene (PSMB1, TRAF-3) - Pharmakokinetik <p>Definition:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>PFS: Zeit ab Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression basierend auf zentralen Laborergebnissen und den IMWG-Kriterien bei Beurteilung durch ein unabhängiges Review-Komitee (IRC), oder bis zum Tod, was als erstes eintritt;</p> <p>OS: Zeit ab Randomisierung bis zum Tod;</p> <p>Ansprechen nach IMWG: Gesamtansprechrate (ORR): Anteil der Patienten mit CR + VGPR und PR, nach IMWG-Kriterien; Anteil der Patienten mit CR + VGPR, nach IMWG;</p> <p>Dauer des Ansprechens: Zeit ab erster Dokumentation eines Ansprechens bis zum Zeitpunkt der ersten Dokumentation eines Progresses;</p> <p>TTP: Zeit ab Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Dokumentation eines Progresses;</p> <p>Sicherheit: ECOG Performance Scores, UE, SUE, Bewertung klinischer Laborparameter;</p> <p>Schmerzansprechen: Anteil der Patienten mit Schmerzansprechen, definiert anhand validierter Auswertungen des Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) und des Analgetika-Gebrauchs</p> <p>Lebensqualität: Vergleich der Veränderungen ab Baseline und jeder anschließenden Erhebung anhand der validierten Instrumente EORTC QLQ-C30 und MY-20 in Bezug auf den globalen Gesundheitsstatus, Funktionen und Symptome;</p> <p>Erhebungsmethodik und -zeitpunkte: Für den Review aller im Rahmen der Studie vorgenommenen Krankheitsbeurteilungen und zur Bestimmung des Krankheitsstatus (Ansprechen und Progress) wurde ein unabhängiges Review-Komitee (IRC) eingesetzt. Symptom-gerichtete körperliche Untersuchung: Tag 1 jedes Zyklus ab Zyklus 2 (bzw. im Follow-Up-Zeitraum alle 4 Wochen) bis zum Eintritt eines Progress‘ oder Tod PFS: einmal pro Zyklus; nach Behandlungsende Follow-Up alle 4 Wochen OS: einmal pro Zyklus; nach Behandlungsende Follow-Up alle 12 Wochen ECOG Performance Score: Tag 1 jedes</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zyklus ab Zyklus 2 (bzw. im Follow-Up-Zeitraum alle 4 Wochen) bis zum Erreichen des PFS</p> <p>UE: Fortlaufende Dokumentation ab erster Dosis Studienmedikation bis 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis</p> <p>SUE: Fortlaufende Dokumentation ab Erteilung der Einwilligungserklärung bis 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis</p> <p>Laborparameter: Tag 1 jedes Zyklus (bzw. im Follow-Up-Zeitraum alle 4 Wochen) bis zum Behandlungsende, hämatologische Laborwerte wurden in den ersten 3 Zyklen wöchentlich erhoben</p> <p>BPI-SF und Analgetika-Gebrauch: Tag 1 jedes Zyklus ab Zyklus 2 (bzw. im Follow-Up-Zeitraum alle 4 Wochen) bis zum Eintritt eines Progress' oder Tod</p> <p>Lebensqualität: Tag 1 jedes Zyklus (bzw. im Follow-Up-Zeitraum alle 4 Wochen) bis zum Versterben.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Mit Amendment 2 des Studienprotokolls (Version 27. November 2013) werden die sekundären Studienziele (sowie der zugehöriger Endpunkte und Prozeduren) reduziert. Die Messung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Zytogenetik entfällt für die Patienten, die im Rahmen des Amendment 2 rekrutiert wurden.</p> <p>Mit dem Amendment 3 (Version 08.07.2014) wurde eine weitere Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS) hinzugefügt. Die im Original-Protokoll geplante erste (und zuvor als final geplante) PFS-Analyse wird anstatt bei 234 Ereignissen zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt, wenn ca. 262 PFS-Ereignisse eingetreten sind. Damit wird die in zwei anderen laufenden Phase 3 Studien im Indikationsgebiet beobachtete Verzögerung des Ereigniseintritts berücksichtigt. Die zusätzliche PFS-Analyse wird nach Eintritt von 365 Ereignissen durchgeführt. Falls die erste (Interim-) Analyse des PFS (bei 262 Ereignissen) statistisch signifikant ist, wird die zweite Analyse des PFS (bei 365 Ereignissen) nur einen nicht-inferentiellen Charakter haben. Die Zeitpunkte der PFS-Analysen werden ebenfalls als erste und zweite Interim-Analysen des Gesamtüberlebens (OS) herangezogen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Das Amendment 4 (Version 27.08.2014) beschreibt die Modifikationen nach Amendment 3, die auch auf die Erweiterung nach Amendment 2 zutreffen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlplanung für die Größe der gesamten Studienpopulation wurde mit einer Power von 80% bezogen auf den Endpunkt OS berechnet. Die Studie war auch für die PFS-Testung adäquat gepowert.</p> <p>OS:</p> <p>Die Parameter der Fallzahlplanung für OS sind ein zweiseitiger Test mit dem Signifikanzlevel $\alpha = 0.05$, eine Power von 80% und ein erwartetes OS für den Kontrollarm von 30 Monaten und für den Verum-Arm von 39 Monaten (unter Annahme einer exponentiellen Verteilung und einem Hazard Ratio von 0,77).</p> <p>Insgesamt sollten 703 Patienten im Verhältnis 1:1 in die zwei Studienarme randomisiert werden, bei Annahme einer Rekrutierung von ca. 13 Patienten pro Monat in den ersten sechs Monaten, ca. 45 Patienten pro Monat danach und einer Drop-Out-Rate von ca. 10% in Monat 35.</p> <p>Mit einem beobachteten HR von 0,833 (z. B. bei medianem OS im Kontrollarm von 30 Monaten vs. 36 Monaten unter Verum, 20% Verbesserung), ist die finale Analyse bei 486 Ereignissen für Tod statistisch signifikant.</p> <p>PFS:</p> <p>Bei Annahme eines HR von 0,728 (medianes PFS von 15 Monaten im Kontrollarm vs. 20,6 Monaten unter Verum) sind 365 PFS Ereignisse erforderlich (85% Power, zweiseitiges alpha von 0,05). Diese erste IA der Studie erlaubt es, den Nutzen hinsichtlich PFS zu zeigen. Mit einem beobachteten HR von 0,743 (z. B. medianes PFS von 15 Monaten im Kontrollarm vs. 20,2 Monaten unter Verum) ist die Analyse bei 262 Ereignissen für Progression oder Tod statistisch signifikant.</p> <p>Erweiterung gem. Amendment 2:</p> <p>Die Fallzahlen wurden anhand örtlicher Regularien festgelegt.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren drei Interim-Analysen (IA) und eine finale Analyse geplant. Nur wenn die Testung auf PFS in der ersten IA statistisch signifikant ist, wird die Testung auf OS durchgeführt. Ist

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>die Testung auf PFS in der ersten IA nicht statistisch signifikant, wird die Testung auf PFS in der zweiten IA durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geplante 1. Interim-Analyse (IA) bei ca. 262 PFS-Ereignissen (IRC Beurteilung): Erste PFS-Analyse und 1. IA für OS; Falls die PFS-Analyse nicht signifikant ist ($p \geq 0,0163$), erfolgt die finale PFS-Analyse nach ca. 365 Ereignissen. - Geplante 2. Interim Analyse bei ca. 365 PFS-Ereignissen (IRC Beurteilung): (Finale) PFS-Analyse und 2. IA für OS; falls die erste PFS-Analyse bereits statistisch signifikant war, wird die zweite PFS-Analyse als nicht-inferentielle Testung durchgeführt; falls sowohl die erste als auch die zweite PFS-Analyse nicht statistisch signifikant waren, wird die Studie aufgrund Erfolglosigkeit beendet und keine weitere Testung vorgenommen. - Geplante 3. Interim Analyse für OS bei ca. 322 Ereignissen für Tod (ca. 2/3 der geplanten Ereignisse, Futility-Analyse); Studienabbruch bei Überschreiten der Futility-Grenze; <p>Finale Analyse für OS bei 486 Ereignissen.</p> <p>Für die Erweiterung gem. Amendment 2 war die primäre PFS-Analyse entweder 18 Monate nach Einschluss des ersten Patienten oder nach 60 Ereignissen bei diesen Patienten geplant. Zum Zeitpunkt der primären PFS-Analyse wird das IDMC eine Empfehlung in Bezug auf die Fortsetzung der Erweiterung geben.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral unter Verwendung eines interactive voice response system (IVRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung erfolgte zentral unter Verwendung eines interactive voice response system (IVRS).</p> <p>Stratifizierungsfaktoren waren</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 vs. 2 oder 3 Vortherapien - Vorherige Proteasom-Inhibitor-Exposition ja vs. nein <p>ISS Stufe bei Screening I oder II vs. III</p>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte	Innerhalb eines Prüfzentrums wurden die Patienten streng sequenziell randomisiert, sobald sie die Einschlusskriterien für die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Randomisierung erfüllt.</p> <p>Patienten, die die Studie abbrechen, durften nicht erneut rekrutiert werden und der Randomisierungs-Code durfte nicht nochmals verwendet werden.</p> <p>Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das gesamte Studienpersonal war hinsichtlich der Zuordnung zu den Behandlungsarmen für die Dauer der Studie verblindet, einschließlich der Prüfarzte, des Personals in den Zentren, der Studienärzte und des Sponsors.</p>
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	<p>Das Randomisierungs-Schema wurde von einem Statistiker des Sponsors generiert, der nicht dem Studienteam angehörte.</p> <p>Vor der Dosierung wurde jedem Patienten eine Randomisierungs-Nummer zugeordnet.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte zentral unter Verwendung eines interactive voice response system (IVRS).</p>
11	Verblindung	
11a	<p>Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?</p>	<p>a) Verblindet</p> <p>b) Verblindet</p> <p>c) Verblindet</p> <p>Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das gesamte Studienpersonal war hinsichtlich der Zuordnung zu den Behandlungsarmen für die Dauer der Studie verblindet, einschließlich der Prüfarzte/Studienärzte, des Personals in den Zentren, und des Sponsors.</p> <p>Für den Review aller im Rahmen der Studie vorgenommenen Krankheitsbeurteilungen und zur Bestimmung des Krankheitsstatus (Ansprechen und Progress) wurde ein verblindetes unabhängiges Review-Komitee (IRC) eingesetzt.</p> <p>Nur das unabhängige Statistik-Zentrum (ISC) und das IDMC haben Zugang zu entblindeten Patientendaten im elektronischen Datenerfassungssystem. Die regelmäßigen Sicherheitsanalysen werden vom ISC für das IDMC generiert. Drei formale Wirksamkeitsanalysen werden ebenso vom ISC für das IDMC durchgeführt.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die randomisierte Studienmedikation Ixazomib bzw. Placebo wurde in Form von einheitlichen Hartkapseln verabreicht.
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>PFS, OS, TTP:</p> <p>Vergleich der Behandlungsarme mittels zweiseitigem stratifiziertem Log-Rank-Test, nicht adjustiertes stratifiziertes Cox-Modell zur Abschätzung der Hazard Ratios und der 95%-Konfidenzintervalle für die Behandlungseffekte anhand der Strata Kaplan-Meier-Überlebenskurven und Kaplan-Meier-Mediane einschl. der 95%-Konfidenzintervalle</p> <p>Sensitivitätsanalysen für PFS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PFS nach Beurteilung durch den Prüfarzt in der ITT Population - PFS nach Beurteilung durch das IRC in der Per Protocol Population - PFS nach Beurteilung durch das IRC in der ITT Population wird für verschiedene Zensierungsmechanismen angewendet (z. B. keine Zensur von Patienten, die die Studie zum Zwecke einer Stammzelltransplantation oder Aufnahme einer anderen Therapie abbrechen) <p>Eine stufenweises Cox-Modell wird bzgl. PFS und OS zur Identifikation potenzieller prädiktiver Faktoren implementiert</p> <p>Ansprechen:</p> <p>Stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Test zum Vergleich der ORR zwischen den Behandlungsarmen</p> <p>Logistisches Regressionsmodell zu Abschätzung der Behandlungseffekte bzgl. des Odds Ratio und des 95 % Konfidenzintervalls</p> <p>Es werden die Daten nach Beurteilung des IRC für diese Analysen verwendet. Die Beurteilung des Prüfarztes wird für eine Sensitivitätsanalyse herangezogen.</p> <p>Dauer des Ansprechens:</p> <p>Deskriptive Zusammenfassung mittels Kaplan-Meier-Methode: Die Kaplan-Meier-Überlebenskurve und die Kaplan-Meier-Mediane werden für die beiden Behandlungsgruppen ermittelt.</p> <p>OS, PFS und ORR bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik:</p> <p>Es werden ähnliche Analysen wie in der ITT Population durchgeführt für die folgenden Populationen:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Patientengruppe mit einem einzelnen Hochrisiko-Merkmal: Patienten mit einem der folgenden zytogenetischen Merkmale: del(17), Translokation t(4;14) oder t(14;16) - Patienten mit del(17), die entweder nur del(17) oder zusammen mit t(4;14) oder t(14;16) aufweisen, - Patienten nur mit t(4;14), - Patienten nur mit t(14;16); - Zytogenetische Hochrisiko-Gruppe: Patienten mit irgendeinem der folgenden zytogenetischen Merkmale: del(17), Translokation t(4;14) oder t(14;16)
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für PFS werden Subgruppenanalysen hinsichtlich der Strata sowie bzgl. weiterer Faktoren wie Geschlecht, Abstammung, Region, Alter und diverse Krankheitscharakteristika (Zytogenetik, ISS, Anzahl und Art der Vortherapien, refraktär ja/nein, Nierenfunktion, Leberfunktion, ECOG) durchgeführt.</p> <p>Für OS werden Subgruppenanalysen bzgl. der Strata sowie bzgl. weiterer Faktoren wie Geschlecht, Abstammung, Alter und diverse Krankheitscharakteristika durchgeführt.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ul style="list-style-type: none"> a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 	<p>a) Es wurden insgesamt 837 Patienten in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten wurden randomisiert. 417 Patienten wurden in den Ixazomib-Arm, 420 Patienten in den Kontroll-Arm randomisiert.</p> <p>b) Von den 417 Patienten, die in den Ixazomib-Arm randomisiert wurden, erhielten 415 die Studienmedikation. Die 2 verbleibenden Patienten erhielten keine Dosis der Studienmedikation. Dies begründet sich durch ein SUE vor Behandlungsbeginn bei dem ersten Patienten und dem Widerruf der Einwilligungserklärung durch den zweiten Patienten. Die 2 Patienten ohne Gabe der Studienmedikation wurden aus der Ixazomib Safety Population ausgeschlossen.</p> <p>Von den 420 Patienten, die in den Kontroll-Arm randomisiert wurden, erhielten 417 wie geplant die Studienmedikation. Die verbleibenden 3 Patienten erhielten irrtümlich ≤ 2 Zyklen Ixazomib anstelle von Placebo und wurden deshalb der Ixazomib Safety Population zugeordnet. Diese 3 Patienten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>verblieben in der Placebo ITT-Population.</p> <p>c) Für die Analyse des Primären Zielkriteriums anhand der ITT-Population wurden alle 837 randomisierten Patienten berücksichtigt. Dies entspricht der Definition der ITT-Population der Studie C16010.</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Behandlungsabbrüche zum Zeitpunkt des jeweiligen 2. Datenschnitts:</p> <p>IxaLenDex: Behandlung beendet (n = 271) Primärer Abbruchgrund:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE (n = 65) • Einverständniserklärung zurückgezogen (n = 11) • Protokollverletzung (n = 0) • Lost to Follow-up (n = 1) • Progress (n = 163) • Andere Gründe (n = 31) <p>LenDex: Behandlung beendet (n = 278) Primärer Abbruchgrund:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE (n = 57) • Einverständniserklärung zurückgezogen (n = 13) • Protokollverletzung (n = 1) • Lost to Follow-up (n = 0) • Progress (n = 184) • Andere Gründe (n = 23)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Der erste Patient wurde am 28.08.2012 in die Studie eingeschlossen. Der letzte Patient wurde am 08.05.2015 in die Studie eingeschlossen.</p> <p>Die erste Interimsanalyse erfolgte mit einem Datenschnitt zum 30.10.2014 für im Rahmen des Original-Protokolls rekrutierte Patienten. Die zweite Interimsanalyse erfolgte für diese Patienten mit einem Datenschnitt zum 12.07.2015.</p> <p>Für die im Rahmen des 2. Amendments rekrutierten Patienten erfolgte am 12.07.2015 der erste Datenschnitt. Am 19.07.2016</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>erfolgte für die Amendment 2-Population ein zweiter Datenschnitt hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben (OS).</p> <p>Die Studie läuft verblindet weiter.</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch.
a: nach CONSORT 2010.		

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

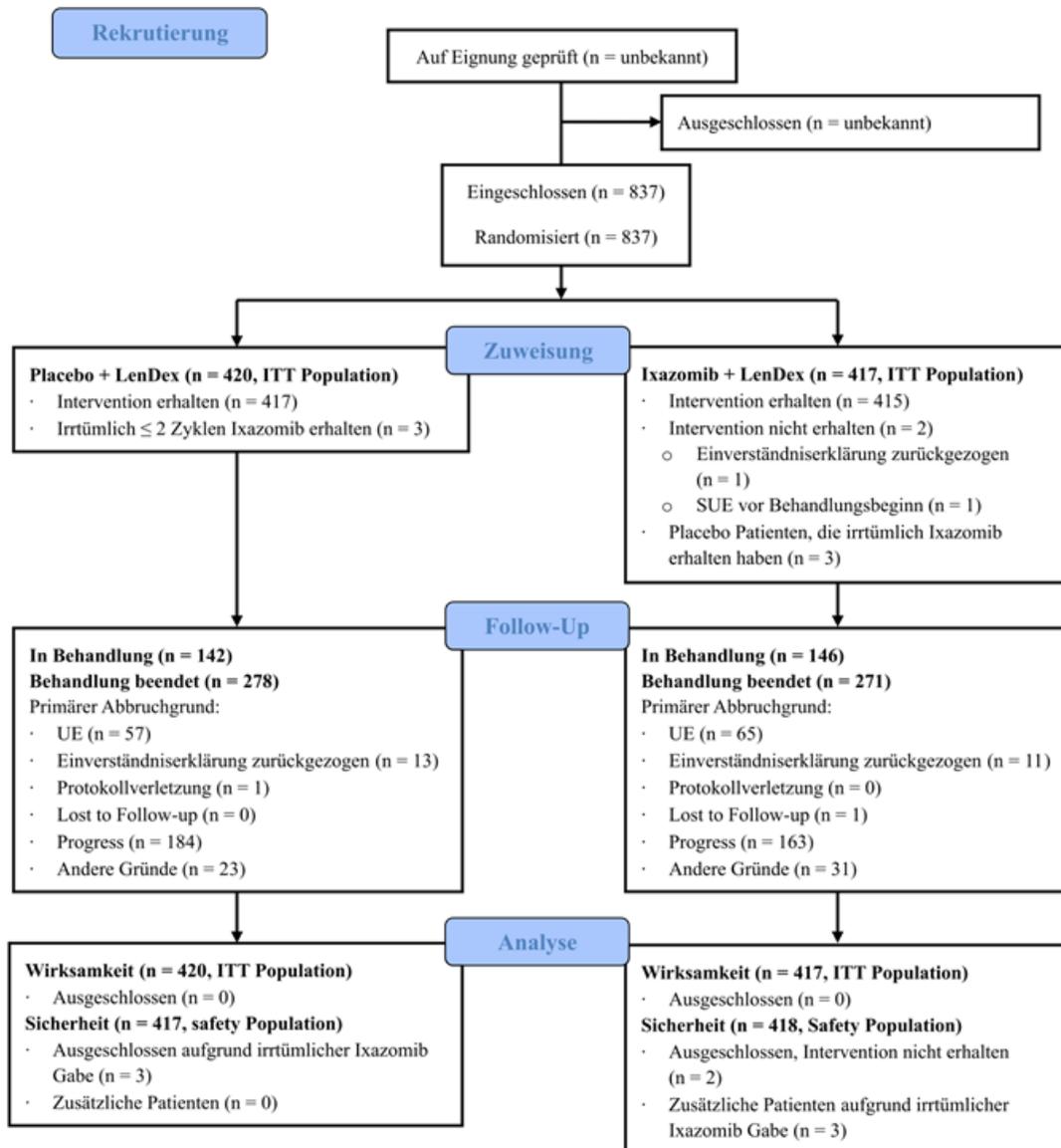


Abbildung 10 (Anhang): Flussdiagramm der Studie C16010

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 4-69 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie C16010

Studie: C16010

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht C16010	CSR

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

Bei der Studie C16010 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte klinische Phase 3 Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Das Randomisierungs-Schema wurde von einem Statistiker des Sponsors generiert, der nicht dem Studienteam angehörte.

Vor der ersten Dosierung von Studienmedikation wurde jedem Patienten eine Randomisierungsnummer zugeordnet.

Die Randomisierung erfolgte zentral unter Verwendung eines interactive voice response system (IVRS).

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**

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das gesamte Studienpersonal war hinsichtlich der Zuordnung zu den Behandlungsarmen für die Dauer der Studie verblindet, einschließlich der Prüf- und Studienärzte, des Personals in den Zentren und des Sponsors. Damit wurde ebenfalls die Verdeckung der Gruppenzuteilung bis hin zum Patienten sichergestellt.

Die Randomisierung erfolgte zentral unter Verwendung eines interactive voice response system (IVRS).

Die randomisierte Studienmedikation Ixazomib bzw. Placebo wurde in Form von (einheitlichen) Hartkapseln verabreicht.

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

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Die Datenerhebung zu allen Endpunkt folgte dem im Studienprotokoll festgelegten Zeitplan.

Für den Review aller im Rahmen dieser Studie vorgenommenen Krankheitsbeurteilungen und zur Bestimmung des Krankheitsstatus (Ansprechen und Progress) wurde ein unabhängiges Review-Komitee (IRC) eingesetzt.

Die Studiendurchführung einschließlich der Patientensicherheit wurde fortlaufend durch ein unabhängiges Daten-Monitoring Komitee (IDMC) überwacht.

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

ja nein

Durch die doppelblinde Studiendurchführung und die Bewertung der Wirksamkeits-Parameter durch ein unabhängiges Gremium wurde eine weitestgehende Vermeidung jeglicher Verzerrungsaspekte gewährleistet.

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

niedrig **hoch**

Durch die doppelblinde Studiendurchführung und die Bewertung der Wirksamkeits-Parameter durch ein unabhängiges Gremium wurde eine weitestgehende Vermeidung jeglicher Verzerrungsaspekte gewährleistet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dem Endpunkterheber war die Studienarmzugehörigkeit des Patienten nicht bekannt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte streng nach ITT-Prinzip

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

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

Der Endpunkt war prädefiniert und wurde dem Studienprotokoll und SAP entsprechend erhoben, ausgewertet und ergebnisunabhängig berichtet

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

ja **nein**

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

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Zielereignis dieses Endpunktes – Tod - ist eindeutig und zweifelsfrei feststellbar und deshalb frei von jeder Verzerrung erhoben.

Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dem Endpunkterheber war die Studienarmzugehörigkeit des Patienten nicht bekannt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte streng nach ITT-Prinzip

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Der Endpunkt war prädefiniert und wurde dem Studienprotokoll und SAP entsprechend erhoben, ausgewertet und ergebnisunabhängig berichtet

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Zielereignisses dieses Endpunktes erfolgte verblindet und nach objektiven, klar definierten Kriterien und ist deshalb unverzerrt.

Endpunkt Zeit bis zur Progression (TTP)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dem Endpunkterheber war die Studienarmzugehörigkeit des Patienten nicht bekannt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte streng nach ITT-Prinzip

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Der Endpunkt war prädefiniert und wurde dem Studienprotokoll und SAP entsprechend erhoben, ausgewertet und ergebnisunabhängig berichtet

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Zielereignisses dieses Endpunktes erfolgte verblindet und nach objektiven, klar definierten Kriterien und ist deshalb unverzerrt.

Endpunkt Vollständiges Ansprechen (CR)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dem Endpunkterheber war die Studienarmzugehörigkeit des Patienten nicht bekannt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Die Auswertung des Endpunktes erfolgte streng nach ITT-Prinzip

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Der Endpunkt war prädefiniert und wurde dem Studienprotokoll und SAP entsprechend erhoben,
ausgewertet und ergebnisunabhängig berichtet

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

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

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

Begründung für die Einstufung:
Die Erhebung des Zielereignisses dieses Endpunktes erfolgte verblindet und nach objektiven, klar definierten Kriterien und ist deshalb unverzerrt.

Endpunkt Tiefes Ansprechen (\geq VGPR)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Dem Endpunkterheber war die Studienarmzugehörigkeit des Patienten nicht bekannt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Die Auswertung des Endpunktes erfolgte streng nach ITT-Prinzip

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Alle Aspekte des Endpunktes sind objektiv definiert, der Endpunkt entspricht der klinischen Praxis
und wurde unabhängig ausgewertet sowie ergebnisunabhängig berichtet

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

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

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

Begründung für die Einstufung:
Die Erhebung des Zielereignisses dieses Endpunktes erfolgte verblindet und nach objektiven, klar
definierten Kriterien und ist deshalb unverzerrt.

Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen (TTR)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Dem Endpunkterheber war die Studienarmzugehörigkeit des Patienten nicht bekannt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Die Auswertung des Endpunktes erfolgte streng nach ITT-Prinzip

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Der Endpunkt war prädefiniert und wurde dem Studienprotokoll und SAP entsprechend erhoben,
ausgewertet und ergebnisunabhängig berichtet

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Zielereignisses dieses Endpunktes erfolgte verblindet und nach objektiven, klar definierten Kriterien und ist deshalb unverzerrt.**Endpunkt Dauer des Ansprechens (DoR)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Dem Endpunkterheber war die Studienarmzugehörigkeit des Patienten nicht bekannt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:Die Auswertung des Endpunktes erfolgte streng nach ITT-Prinzip

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:Der Endpunkt war prädefiniert und wurde dem Studienprotokoll und SAP entsprechend erhoben, ausgewertet und ergebnisunabhängig berichtet

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Zielereignisses dieses Endpunktes erfolgte verblindet und nach objektiven, klar definierten Kriterien und ist deshalb unverzerrt.

Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dem Endpunkterheber war die Studienarmzugehörigkeit des Patienten nicht bekannt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte streng nach ITT-Prinzip

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt war prädefiniert und wurde dem Studienprotokoll und SAP entsprechend erhoben, ausgewertet und ergebnisunabhängig berichtet. Die Einschränkung der Darstellung auf 18 Behandlungszyklen im vorgelegten Dossier beruht ausschließlich auf einer ITT-basierten Schwelle der Rücklaufquote von 50%. Dadurch soll die Aussagekraft der Ergebnisse erhöht werden, unabhängig vom beobachteten Effekt in den Behandlungsarmen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet unter Anwendung validierter Instrumente und ist deshalb unverzerrt.

Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dem Endpunkterheber war die Studienarmzugehörigkeit des Patienten nicht bekannt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Unerwünschte Ereignisse wurden auf Basis der Safety-Population erfasst: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Ixazomib erhalten hatten, wurden auch diesem Arm zugerechnet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt war prädefiniert und die einzelnen Kategorien wurden dem Studienprotokoll und SAP entsprechend erhoben, ausgewertet und ergebnisunabhängig berichtet. Ergänzend zu Protokoll und SAP wurde die Kategorie der UE von besonderer klinischer Bedeutung ergebnisunabhängig berichtet..

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet und nach objektiven, klar definierten Kriterien und ist deshalb unverzerrt

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:
