

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

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

#### Wirkstoff: Ixazomib

Datum der Veröffentlichung: 18. April 2017

**Die vorliegende Version 1.1. vom 08. Juni 2017 ersetzt Version 1.0 der Nutzenbewertung vom 18. April 2017.**

Version 1.1. enthält im Vergleich zu Version 1.0 folgende Änderungen:

In Abschnitt 2.6.1 wurden die Bezeichnungen „mediane Behandlungsdauer“ und „Die mediane Anzahl Therapiezyklen betrug in beiden Behandlungsarmen ca. 16 [...]“ wie folgt verändert: „mittlere Behandlungsdauer“ und „Die Anzahl Therapiezyklen pro Patient betrug in beiden Behandlungsarmen im Mittel ca. 16 [...]“.

In Abschnitt 2.6.2 wurde der Satz „Das mediane Überleben betrug im Placeboarm 30,9 Monate und wurde im Ixazomib-Arm wie zur ersten Interimsanalyse nicht erreicht (Tabelle 15).“ verändert: „Das mediane Überleben wurde jeweils nicht erreicht (Tabelle 15).“ Diese Änderungen wurden gleichermaßen für die entsprechenden Stellen der Abschnitte 3.2 und 3.3 übernommen.

Die Änderungen dienen der sachlichen Richtigstellung. Das Bewertungsergebnis wurde durch diese Änderung nicht beeinflusst.

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis .....	5
Hintergrund.....	7
1 Einführung.....	8
2 Nutzenbewertung.....	9
2.1 Fragestellung.....	9
2.2 Zulassungsbegründende Studien.....	9
2.3 Liste der verwendeten Quellen.....	9
2.4 Studiencharakteristika .....	10
2.5 Endpunkte und statistische Methoden .....	18
2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte .....	18
2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene .....	21
2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz .....	22
2.5.4 Statistische Methoden .....	29
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	32
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation.....	32
2.6.2 Mortalität .....	36
2.6.3 Morbidität .....	36
2.6.4 Lebensqualität .....	41
2.6.5 Subgruppenanalysen.....	43
2.6.6 Sicherheit.....	43
3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen .....	47
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Ixazomib.....	47
3.2 Design und Methodik der Studie C16010 .....	48
3.3 Wirksamkeit .....	49
3.3.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit .....	50
3.4 Lebensqualität .....	50
3.4.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität .....	51
3.5 Sicherheit.....	51
3.5.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit.....	52
4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	53
5 Zusammenfassung der Bewertung.....	54
Referenzen .....	56

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Charakterisierung der Studie C16010.....	10
Tabelle 2:	Protokolländerungen der Studie C16010.....	15
Tabelle 3:	Charakterisierung der Intervention in Studie C16010 .....	17
Tabelle 4:	In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte.....	18
Tabelle 5:	Verzerrungspotential der Studie C16010 auf Studienebene .....	21
Tabelle 6:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie C16010 .....	22
Tabelle 7:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität .....	23
Tabelle 8:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität .....	23
Tabelle 9:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität .....	27
Tabelle 10:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit.....	28
Tabelle 11:	Analysepopulationen in Studie C16010.....	31
Tabelle 12:	Allgemeine Angaben <sup>1)</sup> .....	32
Tabelle 13:	Charakterisierung der Studienpopulation in Studie C16010 zu Baseline – ITT-Population .....	33
Tabelle 14:	Krankheitsspezifische Charakterisierung der Studienpopulation in Studie C16010 zu Baseline – ITT-Population.....	35
Tabelle 15:	Ergebnisse zum Gesamtüberleben in Studie C16010 – ITT-Population.....	36
Tabelle 16:	Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben (IRC-Bewertung) in Studie C16010 – ITT-Population .....	37
Tabelle 17:	Rücklaufquote für BPI-SF in Studie C16010 .....	38
Tabelle 18:	Zusammenfassung der Ergebnisse für BPI-SF in Studie C16010 – ITT-Population (MMRM) <sup>1)</sup> .....	38
Tabelle 19:	Rücklaufquote für EQ-5D-VAS in Studie C16010.....	40
Tabelle 20:	Zusammenfassung der Ergebnisse für EQ-5D-VAS in Studie C16010 – ITT-Population <sup>1)</sup> .....	40
Tabelle 21:	Rücklaufquote für EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20 in Studie C16010.....	41
Tabelle 22:	Zusammenfassung der Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Global Health Index) in Studie C16010 – ITT-Population <sup>1)</sup> .....	42
Tabelle 23:	Zusammenfassung der Ergebnisse für EORTC QLQ-MY20 (Subscale Score: Disease Symptoms) in Studie C16010 – ITT-Population <sup>1)</sup> .....	43
Tabelle 24:	Zusammenfassung der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse in Studie C16010 – Sicherheitspopulation <sup>1)</sup> .....	44
Tabelle 25:	Zusammenfassung der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse gemäß MedDRA Systemorganklasse und Preferred Term mit Inzidenz ≥ 10 % in Studie C16010 – Sicherheitspopulation <sup>1)</sup> .....	45
Tabelle 26:	Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse.....	54

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studie C16010 - Änderungen Studienprotokoll und Studiendesign ..... 17

## Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV.	Arzneimittel-Nutzenverordnung
APAC	Asien-Pazifik
BPI-SF	Brief Pain Inventory-Short Form
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CR	Complete Response, Komplettes Ansprechen
CRAB	Calcium, Renal Insufficiency, Anaemia, Bone Lesions
DoR	Duration of Response, Dauer des Ansprechens
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	EuroQol-5D
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IA	Interimsanalyse
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
IMiD	Immunmodulatorische Substanzen
IMWG	International Myeloma Working Group
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee
ISC	Independent Statistical Center, Unabhängiges Statistisches Zentrum
ISS	International Staging System
ITT	Intention-to-treat
IVRS	Interactive Voice Response System
k. A.	Keine Angaben
KI	Konfidenzintervall
LenDex	Lenalidomid und Dexamethason
LS MD	Least Squares Mean Difference
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
MM	Multiples Myelom
MMRM	Mixed Model Repeated Measures
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NCI	National Cancer Institute
n. e.	Nicht erreicht

ORR	Overall Response Rate, Gesamtansprechrates
OS	Overall Survival, Gesamtüberleben
PFS	Progression-free Survival, Progressionsfreies Überleben
PP	Per-Protokoll
PR	Partial Response, Partielles Ansprechen
PRO	Patient-reported Outcome
PT	Preferred Term
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
SAS	Safety-Analysis-Set, Sicherheitspopulation
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGA	Subgruppenanalyse
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardized Mean Difference
SOC	Systemorganklasse
StD	Stabile Erkrankung
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TTP	Time to Progression, Zeit bis zur Progression
TTR	Time to Response, Zeit bis zum Ansprechen
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
VGPR	Very Good Partial Response, Sehr Gutes Partielles Ansprechen
ZN	Zusatznutzen

## Hintergrund

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

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

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

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Ixazomib in seiner Sitzung am 11. April 2017 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 13. Januar 2017 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 18. April 2017 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

# 1 Einführung

## **Multiples Myelom**

Das Multiple Myelom (MM) ist durch die maligne Neubildung von Plasmazellen charakterisiert, die sich im Knochenmark anreichern und infolgedessen zu Knochenabbau und Knochenmarksversagen führen [20]. Es macht etwa 10 bis 15 Prozent aller hämatologischen Neoplasien aus, mit ca. 4 bis 6 Neuerkrankungen pro 100.000 Personen pro Jahr in Deutschland. Das mediane Erkrankungsalter betrug 2012 in Deutschland 72–74 Jahre. Die Symptome sind unspezifisch, häufig sind Müdigkeit, Knochenschmerzen, pathologische Frakturen, Infektneigung, Gewichtsverlust. Die Erkrankung ist nicht heilbar. Bei einer Mortalität von 2 bis 3/100.000 Personen liegt das 5-Jahres-Überleben in Deutschland bei 40 %. [1]

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

## **Ixazomib**

Ixazomib (NINLARO®) gehört wie Bortezomib und Carfilzomib zur Klasse der Proteasominhibitoren. Es hemmt einen Protease-Komplex in Krebszellen, der nicht mehr benötigte Proteine abbaut. Dadurch wird die Apoptose der malignen Zellen herbeigeführt. [8]

Ixazomib wird in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom angewendet, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. Die empfohlene Initialdosis beträgt 4 mg, oral als Hartkapsel verabreicht, einmal wöchentlich (immer am gleichen Wochentag) über drei aufeinanderfolgende Wochen, auf die dann eine behandlungsfreie Woche folgt. [8]

Die Einstufung als Arzneimittel für seltene Leiden erhielt Ixazomib (NINLARO®) am 27. September 2011, die Zulassung in der EU erfolgte am 21. November 2016.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Fragestellung

Ixazomib (NINLARO®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

- Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben. [25]

### 2.2 Zulassungsbegründende Studien

Pivotal Studie

- 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 [10,11,12,13]

Supportive Studie(n)

- C16003. 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 [18]
- C16004. An Open-Label, Dose-Escalation, Phase 1 Study Evaluating the Safety and Tolerability of Weekly Dosing of the Oral Form of MLN9708, a Second-Generation Proteasome Inhibitor, in Adult Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma [17]

Die supportiven Phase-1-Studien C16003 und C16004 sind nicht relevant für die vorliegende Nutzenbewertung von Ixazomib.

### 2.3 Liste der verwendeten Quellen

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

- Herstellerdossier zu Ixazomib [24]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [7,8]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie C16010 [11,12,13,16]
- 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;374:1621-1634 [19]

## 2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Ixazomib basieren auf der Zulassungsstudie C16010. Die wesentlichen Studiencharakteristika sind in den Tabellen 1–3 sowie in Abbildung 1 dargestellt.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie C16010

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design</b>	<p>Prospektive, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie im Parallelgruppendesign zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Ixazomib+LenDex) im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Placebo+LenDex) zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidivierendem/refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben</p> <p>Die Randomisierung wurde stratifiziert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einer vs. zwei oder drei Vortherapien</li> <li>• Proteasominhibitor-exponiert vs. Proteasominhibitor-naive</li> <li>• International Staging System (ISS) Stadium bei Screening: I oder II vs. III</li> </ul> <p>Es waren drei Interimsanalysen (IA) und eine finale Analyse für den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS, 2 IA) und den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben (OS, 3 IA) geplant.</p> <p>Im Rahmen der 2. Änderung des Studienprotokolls wurden zusätzlich Patienten in chinesischen Studienzentren in die Studie C16010 rekrutiert (Amendment-2-Population). Für diese Patienten erfolgte keine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der zytogenetischen Merkmale.<sup>1)</sup></p> <p>Die Studie läuft verblindet weiter, die Fertigstellung ist für Dezember 2020 vorgesehen.</p>
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Männlich oder weiblich <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>• Diagnose eines Multiplen Myeloms (MM) mittels Standardkriterien (International Myeloma Working Group; IMWG) aktuell oder bei Erstdiagnose</li> <li>• Hinweis: Als Initialdiagnose war ein symptomatisches MM, im Rezidiv keine symptomatische Erkrankung erforderlich.</li> <li>• Messbare Erkrankung, mit mindestens einem der folgenden Laborparameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ M-Protein im Serum <math>\geq 1\text{g/dl}</math> (<math>\geq 10\text{g/L}</math>)</li> <li>○ M-Protein im Urin <math>\geq 200\text{ mg/24 Stunden}</math></li> <li>○ Bestimmung freier Leichtketten im Serum: Level <math>\geq 10\text{mg/dl}</math> (<math>\geq 100\text{ mg/L}</math>) bei Auffälligkeit freier Leichtketten im Serum</li> </ul> </li> <li>• Patienten mit rezidivierendem und/oder refraktärem MM, mit mindestens einer bis drei Vortherapien</li> <li>• Hinweis: Patientenpopulation beinhaltet eine der folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten mit Rezidiv nach Vortherapie(n), aber nicht refraktär gegenüber der/n Vortherapie(n)</li> <li>○ Patienten refraktär gegenüber jeglicher/n Vortherapie/n (z. B. Patienten, die auf keine der erhaltenen Therapien ansprachen)</li> <li>○ Patienten, die auf mindestens eine Vortherapie ein Rezidiv entwickelten UND zusätzlich refraktär auf mindestens eine Vortherapie reagierten</li> <li>○ Dabei war refraktär definiert als Krankheitsprogression unter Behandlung oder Progression innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Dosis einer verabreichten Therapie.</li> <li>○ Eine Therapielinie ist definiert als ein oder mehrere Zyklen eines geplanten Behandlungsprogramms. Das kann bestehen aus einem oder mehreren</li> </ul> </li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>geplanten Zyklen einer Mono- oder Kombinationstherapie sowie einer geplanten sequenziellen Therapieanwendung. Z. B. ein geplanter Therapieansatz einer Induktionstherapie, gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation, gefolgt von einer Erhaltungstherapie wird als Erstlinientherapie berücksichtigt. Autologe und allogene Transplantationen waren erlaubt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mussten folgende Laborparameter aufweisen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Absolute Neutrophilen-Anzahl (ANC) <math>\geq 1.000/\text{mm}^3</math> und Thrombozyten <math>\geq 75.00/\text{mm}^3</math> (Thrombozyten-Transfusionen, um die Teilnahme an der Studie zu ermöglichen, waren innerhalb der letzten drei Tage vor Randomisierung nicht gestattet.)</li> <li>○ Gesamt-Bilirubin <math>\leq 1,5</math> x der oberen Normwertgrenze (ULN)</li> <li>○ Alanin-Aminotransferase (ALT) Aspartat-Aminotransferase (AST) <math>\leq 3</math> x ULN</li> <li>○ Kalkulierte Kreatinin-Clearance <math>\geq 30</math> ml/min Hinweis: Patienten mit Kreatinin-Clearance <math>\leq 60</math> ml/min (oder <math>\leq 50</math> ml/min, entsprechend der Fachinformation/gängiger Praxis) erhalten eine reduzierte Dosis Lenalidomid von 10 mg einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 in einem 28-Tage-Zyklus. Die Lenalidomid-Dosis kann nach zwei Zyklen auf 15 mg gesteigert werden, sofern der Patient noch nicht auf die Behandlung anspricht und die Behandlung verträgt. Bei Normalisierung der Nierenfunktion (z. B. Kreatinin-Clearance <math>&gt; 60</math> ml/min oder <math>&gt; 50</math> ml/min, entsprechend der Fachinformation/gängiger Praxis) und wenn der Patient die Behandlung weiterhin verträgt, ist eine Dosisescalation auf 25 mg möglich.</li> </ul> </li> <li>• ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2</li> <li>• Patienten, die zuvor eine allogene Transplantation erhalten haben, dürfen keine aktive Graft-versus-Host-Erkrankung (GVHD) entwickelt haben.</li> <li>• Weibliche Patienten, die: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ vor Screening mindestens 24 Monate postmenopausal waren ODER</li> <li>○ sich einer Sterilisation unterzogen haben ODER</li> <li>○ potentiell gebärfähig waren, mussten: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. einen negativen Schwangerschaftstest vorweisen, mit einer minimalen Sensitivität von 25 mIU/ml innerhalb von 10 bis 14 Tagen und nochmals innerhalb von 24 h vor Beginn des Zyklus eins mit Lenalidomid</li> <li>2. entweder der Einhaltung einer strengen Enthaltbarkeit zustimmen, wenn es mit dem präferierten und üblichen Lebensstil der Patienten vereinbar war (Periodische Abstinenz, z. B. Kalender, Ovulation, symptothermal, Post-Ovulations-Methoden werden nicht als Verhütungsmethode akzeptiert) ODER Beginn zweier akzeptabler Verhütungsmethoden: eine hoch-effektive Methode und eine zusätzliche effektive Methode gleichzeitig, mindestens 28 Tage vor Beginn der Studienmedikation bis 90 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation</li> <li>3. fortlaufenden Schwangerschaftstests zustimmen</li> <li>4. den Lenalidomid Pregnancy Risk Minimisation Plan, wie im Studienmanual ausgewiesen, einhalten.</li> </ol> </li> </ul> </li> <li>• Männliche Patienten, auch nach chirurgischer Sterilisation (z. B. Z. n. Vasektomie), mussten: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ einer praktischen Abstinenz zustimmen, sofern dies mit deren präferiertem und üblichen Lebensstil vereinbar war (Periodische Abstinenz wurde als Verhütungsmethode nicht akzeptiert.) ODER</li> <li>○ einer effektiven Barriere-Verhütungsmethode zustimmen, über die gesamte Studiendauer und 90 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation, sofern deren Partnerin im gebärfähigen Alter war, auch nach erfolgreicher Durchführung einer Vasektomie UND</li> <li>○ den Lenalidomid Pregnancy Risk Minimisation Plan, wie im Studienmanual ausgewiesen, einhalten.</li> </ul> </li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geeignet für eine prophylaktische antikoagulative Begleitmedikation mit Aspirin 81–325 mg täglich (oder Enoxaparin 40 mg subkutan täglich (oder Äquivalent) bei Allergie gegen Aspirin), entsprechend Therapiestandard der veröffentlichten Fachliteratur oder der jeweiligen Institution Hinweis: Für Patienten mit Vorgeschichte einer tiefen Venenthrombose war die Gabe von niedrigmolekularem Heparin verpflichtend.</li> <li>• Freiwillige, schriftliche Einverständniserklärung</li> <li>• Bereitschaft und Fähigkeit des Patienten zur Erfüllung des Zeitplans der Studienvisiten und anderer Protokollanforderungen</li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, die refraktär auf eine Lenalidomid- oder Proteasominhibitor-Therapie reagierten Hinweis: Refraktär wird definiert als Krankheitsprogression unter Behandlung oder Progression innerhalb von 60 Tagen nach Verabreichung der letzten Dosis der Behandlung. Patienten, die einen Progress innerhalb von 60 Tagen nach Verabreichung der letzten Dosis der Behandlung erlitten, wurden als Rezidiv angesehen und waren für den Studieneinschluss geeignet.</li> <li>• Patienten, die refraktär auf eine Thalidomid-basierte Therapie reagierten, waren für den Studieneinschluss geeignet.</li> <li>• Schwangere und stillende Frauen</li> <li>• Nicht vollständig genesen (z. B. <math>\leq</math> Grad-1-Toxizität) von einer vorherigen Chemotherapie (außer Alopezie) unabhängig davon, wie lange diese zurückliegt</li> <li>• Größerer chirurgischer Eingriff innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung</li> <li>• Bestrahlung innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung</li> <li>• Beteiligung des Zentralnervensystems</li> <li>• Infektion, die einer systemischen Antibiotikatherapie bedarf oder andere schwerwiegende Infektionen innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung</li> <li>• Diagnose einer/s Waldenström Makroglobulinämie, POEMS Syndroms, Plasmazell-Leukämie, Primären Amyloidose, Myelodysplastischen Syndroms oder Myeloproliferativen Syndroms</li> <li>• Nachweis einer bestehenden unkontrollierten kardiovaskulären Erkrankung, einschl. unkontrollierter Hypertonie, unkontrollierter Herzrhythmusstörungen, symptomatischer kongestiver Herzinsuffizienz, instabilen Angina oder Myokardinfarkt innerhalb der letzten sechs Monate</li> <li>• Systemische Behandlung mit CYP1A2-Inhibitoren (Fluvoxamin, Enoxacin, Ciprofloxacin), CYP3A-Inhibitoren (Clarithromycin, Telithromycin, Itraconazol, Voriconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Posaconazol), CYP3A-Induktoren (Rifampin, Rifapentin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital) oder die Verwendung von Ginkgo biloba oder Johanniskraut innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung in der Studie</li> <li>• Bestehende oder aktive systemische Infektion, aktive Hepatitis-B- oder -C-Virusinfektion oder bekannte HIV-Infektion</li> <li>• Systemische Begleiterkrankungen oder andere schwere Begleitzustände, die nach Beurteilung des Prüfarztes gegen einen Studieneinschluss des Patienten sprechen oder die eine Beurteilung der Sicherheit und Toxizität der verschriebenen Regime erheblich beeinträchtigen (z. B. periphere Neuropathie Grad 1 mit Schmerzen oder <math>\geq</math> Grad 2 jeglicher Ursache)</li> <li>• Eingeschränkte Einhaltung der Studienanforderungen aufgrund psychiatrischer Erkrankung / sozialer Situation</li> <li>• Bekannte Allergie gegenüber der Studienmedikation, deren Analoga oder Hilfsstoffen in den verschiedenen Wirkstoff-Formulierungen</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung						
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unfähigkeit bezüglich der oralen Medikamenteneinnahme (Schlucken), Unfähigkeit oder Unzulänglichkeit zur Einhaltung der Medikamenteneinnahme oder gastrointestinaler (GI) Zustand, der die orale Aufnahme oder Toleranz der Behandlung beeinträchtigen könnte</li> <li>• Diagnose oder Behandlung einer anderen malignen Erkrankung innerhalb von zwei Jahren vor der Randomisierung oder zuvor diagnostizierte weitere maligne Erkrankung mit Nachweis einer Resttumor. Patienten mit nicht-melanotischem Hautkrebs oder Karzinom in-situ wurden nicht von der Studienteilnahme ausgeschlossen, sofern sie einer vollständigen Resektion unterzogen wurden.</li> </ul>						
<b>Intervention und Zahl der Patienten</b>	<table border="1" data-bbox="443 678 1374 992"> <thead> <tr> <th data-bbox="443 678 906 943"><b>Ixazomib+LenDex</b></th> <th data-bbox="906 678 1374 943"><b>Placebo+LenDex</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="443 719 906 943">Ixazomib 4 mg oral einmal wöchentlich an den Tagen 1, 8, 15 eines 28-Tage-Zyklus Lenalidomid 25 mg täglich an den Tagen 1–21 eines 28-Tage-Zyklus Dexamethason 40 mg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus</td> <td data-bbox="906 719 1374 943">Einnahme wie Prüfintervention</td> </tr> <tr> <td data-bbox="443 943 906 992">N=360</td> <td data-bbox="906 943 1374 992">N=362</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="408 1010 1385 1126">Patienten erhielten Ixazomib+LenDex oder Placebo+LenDex in einem 28-Tage-Zyklus bis zum Eintritt eines Krankheitsprogresses oder inakzeptabler Toxizität. Dosismodifikationen waren, ausgehend von der Toxizität, für alle verabreichten Wirkstoffe möglich.</p>	<b>Ixazomib+LenDex</b>	<b>Placebo+LenDex</b>	Ixazomib 4 mg oral einmal wöchentlich an den Tagen 1, 8, 15 eines 28-Tage-Zyklus Lenalidomid 25 mg täglich an den Tagen 1–21 eines 28-Tage-Zyklus Dexamethason 40 mg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus	Einnahme wie Prüfintervention	N=360	N=362
<b>Ixazomib+LenDex</b>	<b>Placebo+LenDex</b>						
Ixazomib 4 mg oral einmal wöchentlich an den Tagen 1, 8, 15 eines 28-Tage-Zyklus Lenalidomid 25 mg täglich an den Tagen 1–21 eines 28-Tage-Zyklus Dexamethason 40 mg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus	Einnahme wie Prüfintervention						
N=360	N=362						
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p data-bbox="408 1149 584 1176"><b>Studiendauer:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studienbeginn (erster Patient in die Studie aufgenommen): 28. August 2012</li> <li>• 1. Interimsanalyse: mit Datenschnitt 30. Oktober 2014</li> <li>• 2. Interimsanalyse: 12. Juli 2015</li> <li>• Geplante Fertigstellung der Studie: Dezember 2020</li> </ul> <p data-bbox="408 1328 683 1355"><b>Ort der Durchführung:</b></p> <p data-bbox="408 1361 1374 1507">Die Studie wurde in 147 klinischen Zentren in 26 Ländern durchgeführt: Asien-Pazifik (Australien, China, Japan, Neuseeland, Singapur, Südkorea); Europa (Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Niederlande, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Russische Föderation, Schweden, Spanien, Tschechien, Türkei, Ungarn, Vereinigtes Königreich); Nordamerika (Kanada, Vereinigte Staaten)</p>						
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p data-bbox="408 1529 651 1556"><b>Primärer Endpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival; PFS)</li> </ul> <p data-bbox="408 1608 691 1635"><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben (Overall Survival; OS)</li> <li>• OS bei Hochrisikopatienten mit del(17p)</li> </ul> <p data-bbox="408 1720 799 1747"><b>Weitere sekundäre Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtansprechrate (Overall Response Rate; ORR), inkl. Partielles Ansprechen (Partial Response; PR), sehr gutes Partielles Ansprechen (Very Good Partial Response; VGPR) und Vollständiges Ansprechen (Complete Response; CR)</li> <li>• CR + VGPR (≥ VGPR)</li> <li>• Dauer des Ansprechens (Duration of Response; DOR)</li> <li>• Zeit bis zur Progression (Time to Progression; TTP)</li> <li>• Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response; TTR)</li> <li>• Schmerzansprechen mittels Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)</li> </ul>						

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-30 und Modul MY-20)</li> <li>• PFS und OS bei Hochrisikopatienten mit t(4;14), t(14;16), del(17)</li> <li>• Zusammenhang zwischen Ansprechen oder Resistenz auf Ixazomib, Proteasome, NF-κB-verwandten Genen, wie Proteasom-Untereinheit Beta Typ-1 (PSMB1) und dem Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-assoziierten Faktor-3 (TRAF-3), in Blutproben</li> <li>• Pharmakokinetik</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusammenhang zwischen Ansprechen oder Resistenz auf Ixazomib und <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mutationen im RAS/RAF-Signalweg</li> <li>○ zirkulierenden Proteasom-Leveln</li> <li>○ Tumor-Gen-Expressionsmustern, einschließlich NF-κB und Proteinsynthese-Signaturen</li> </ul> </li> <li>• Mechanismen der Behandlungsresistenz, wie somatische Mutationen in Proteasom-Untereinheiten und Signalwege, bei Tumoren, die anfänglich ein Therapieansprechen zeigten und dann eine Progression aufwiesen</li> <li>• Anzahl der medizinischen Begegnungen (health utilization; HU) sowie Erhebung des EQ-5D</li> <li>• Zeit bis zur Schmerzprogression und Zeit bis zum Schmerzansprechen</li> <li>• Dauer des Schmerzansprechens</li> <li>• Entwicklung neuer oder Verschlechterung vorhandener, ausgewählter skelettbezogener Ereignisse</li> </ul> <p><b>Sicherheit:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> <li>• ECOG-Performance-Status</li> <li>• Laborparameter</li> </ul> <p><b>Post-hoc ausgewertete Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS<sup>2)</sup></li> </ul>
<b>Subgruppenanalysen</b>	<p><b>A priori geplant</b></p> <p>Subgruppenanalysen wurden a priori für den primären Endpunkt PFS und die sekundären Endpunkte OS, OS für Hochrisikopatienten und ORR geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl vorheriger Therapielinien (1, 2 oder 3)</li> <li>• Proteasominhibitor-exponiert vs. Proteasominhibitor-naive</li> <li>• International Staging System (ISS) Stadium bei Screening: I oder II vs. III</li> <li>• Geschlecht (männlich, weiblich)</li> <li>• Abstammung</li> <li>• Alter (≤ 65, &gt; 65 – ≤ 75, &gt; 75 Jahre)</li> <li>• Bortezomib-Exposition (ja, nein)</li> <li>• Region (Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik) und westliche Länder (ja, nein)</li> <li>• Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko, Nicht-Hochrisiko)</li> <li>• Vorherige IMiD-Therapie (Immunmodulatorische Substanzen, die eine IMiD-Gruppe enthalten) (ja, nein)</li> <li>• Refraktär gegenüber Thalidomid (ja, nein)</li> <li>• Refraktär gegenüber irgendeiner Vortherapie (ja, nein)</li> <li>• Rezidiv, refraktär oder rezidiv und refraktär</li> <li>• Kreatinin-Clearance zu Baseline (&lt; 50 mL/min, ≥ 50 mL/min)</li> <li>• ECOG-Performance-Status (0 oder 1, 2)</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<b>Post-hoc für das Dossier ausgewertete Subgruppen (nicht im Studienbericht)</b> Es wurden keine post-hoc definierten Subgruppenanalysen durchgeführt.

<sup>1)</sup> Ursprünglich war die Rekrutierung von 703 Patienten in die Studie C16010 geplant. 722 Patienten wurden schlussendlich rekrutiert. Im Rahmen der 2. Änderung des Studienprotokolls wurde geplant, zusätzlich 120 Patienten in 11 Zentren in China in die Studie C16010 zu rekrutieren (China-Continuation-Population), wobei 121 Patienten tatsächlich randomisiert worden sind. Von diesen Patienten waren 115 Patienten zusätzlich rekrutiert, 6 Patienten waren bereits im Rahmen der globalen Studien in chinesischen Zentren rekrutiert und in die C16010 eingeschlossen.

<sup>2)</sup> Aufgrund der Veränderung der nicht-inferentiellen PFS-Mediane und HR von der Primäranalyse wurden zur Unterstützung der Ergebnisinterpretation post-hoc-Analysen durchgeführt. Eine post-hoc-Analyse erfolgte für Patienten aus Nordasien (China, Japan, Südkorea), da diese einen überproportionalen Effekt auf die Auswertung der Gesamtpopulation hatten.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: Absolute Neutrophilenanzahl; AST: Aspartat-Aminotransferase; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; CR: Komplettes Ansprechen; DoR: Dauer des Ansprechens; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQol; GI: Gastrointestinal; GVHD: Graft-versus-Host-Erkrankung; HU: Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen; IA: Interimsanalysen; IMWG: International Myeloma Working Group; ISS: International Staging System; LenDex: Lenalidomid + Dexamethason; MM: Multiples Myelom; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Overall Survival; PFS: Progression-free Survival; PR: Partielles Ansprechen; RAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma; RAS: Rat Sarcoma; TTP: Zeit bis zur Progression; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; ULN: Obere Normgrenze; VGPR: Sehr gutes partielles Ansprechen

Das Original-Studienprotokoll [13] vom 21. Februar 2012 wurde vier Protokolländerungen unterzogen. Die Protokolländerungen 1 und 3 [14] beziehen sich auf die Population des Original-Studienprotokolls, die Änderungen 2 und 4 [15] auf die China-(Continuation)-Population. In Abbildung 1 finden sich weitere Informationen zum Studienprotokoll und Studiendesign.

Tabelle 2: Protokolländerungen der Studie C16010

Protokollversion	Änderungen
<b>Amendment 1 vom 14.09.2012</b>	<p><b>Wesentliche Protokolländerungen:</b></p> <p>Die Protokolländerungen adressieren Rückmeldungen der Zulassungsbehörde und stellen Inkonsistenzen im Original-Studienprotokoll klar.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Darlegen der Erhebungszeitpunkte von EORTC QLQ-33 und MY-20 sowie EQ-5D</li> <li>• Klarstellung von Maßnahmen zur Dosismodifikation</li> <li>• Erhebung der Schmerzbeurteilung mittels BPI-SF und 24-h-Analgetika-Formblatt</li> <li>• Radiographische Krankheitsbeurteilung für Patienten mit extramedullärer Erkrankung</li> <li>• Nutzung von Knochenmarkspirat zur Bestätigung von vollständigem Ansprechen (CR) und/oder progressiver Erkrankung</li> <li>• Radiographische Krankheitsbeurteilung alle acht Wochen innerhalb des progressionsfreien Follow-up-Intervalls</li> <li>• Ergänzung einer Analyse zum Schmerzansprechen</li> <li>• Aktualisierung der Definition von Schmerzprogression</li> <li>• Aktualisierung der Version der einheitlichen Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) in Abschnitt 15.10 von Version 2006 auf Version 2011</li> </ul>
<b>Amendment 2 vom 27.11.2013</b>	<p><b>Wesentliche Protokolländerungen:</b></p> <p>Grund für die Protokolländerung war die Erweiterung der globalen Studie C16010 um zusätzliche Zentren in China. Dementsprechend beinhaltet das Amendment die Modifikation der Prozeduren des Original-Studienprotokolls, speziell für die neu hinzugezogenen Patienten der chinesischen Zentren. Chinesische Patienten, die vor der zweiten Änderung des Studienprotokolls in die Studie eingeschlossen wurden, sind von den Änderungen nicht betroffen. Nach Abschluss der im</p>

Protokollversion	Änderungen
	<p>Original-Studienprotokoll geplanten 703 Studienteilnehmer sollen weitere 120 Studienteilnehmer für die chinesischen Zentren rekrutiert werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinzufügen zusätzlicher Hintergrundinformationen zum Multiplen Myelom</li> <li>• Klarstellung des primären Studienziels</li> <li>• Anpassung der Patientenzahlen auf weitere 120 Patienten (für die China continuation)</li> <li>• Entfernung sekundärer Studienziele (sowie zugehöriger Endpunkte und Prozeduren), die nicht direkt zur Charakterisierung der Wirksamkeit und Sicherheit beitragen</li> <li>• Anpassung der Studiendauer</li> <li>• Anpassung der Zeit und Anzahl der benötigten Ereignisse für den primären Endpunkt PFS</li> <li>• Anpassung der Zeit und Anzahl der benötigten Ereignisse für den sekundären Endpunkt OS</li> <li>• Entfernung der zweiten Interimsanalyse</li> <li>• Anpassung der Einschlusskriterien, um chinesische Patienten zu spezifizieren</li> </ul>
<b>Amendment 3 vom 08.07.2014</b>	<p><b>Wesentliche Protokolländerungen:</b></p> <p>Grund für die Protokolländerung war das Hinzufügen einer weiteren Analyse für das PFS. Die im Original-Protokoll geplante erste (und zuvor finale) PFS-Analyse wird anstatt der 234 geplanten Ereignisse zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt, wenn ca. 262 PFS-Ereignisse eingetreten sind. Mit dieser Änderung wurde eine zweite PFS-Analyse nach Eintritt von 365 Ereignissen ergänzt. Sofern die erste Analyse des PFS (bei 262 Ereignissen) statistisch signifikant ist, wird die zweite PFS-Analyse (bei 365 Ereignissen) nur einen nicht-inferentiellen Charakter haben. Die Protokolländerung hat keinen Einfluss auf die in der zweiten Protokolländerung geplanten Analysen.</p> <p>Die Zeitpunkte der PFS-Analysen werden ebenfalls als erste und zweite Interimsanalysen für den Endpunkt OS herangezogen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinzufügen einer weiteren Interimsanalyse und entsprechende Erweiterung der Abschnitte zur Statistik und quantitativen Analyse; Hinzufügen von Abschätzungen zur Berechnung der Stichprobe für das PFS</li> <li>• Streichung des nicht-inferentiellen Tests des PFS im Rahmen der im Original-Studienprotokoll geplanten Interimsanalyse</li> <li>• 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</li> <li>• Ersetzen von „Zeit bis zum Schmerzansprechen“ mit „Dauer des Schmerzansprechens“</li> <li>• Angabe der Version der verwendeten IMWG-Ansprechkriterien und Anpassung der Beschreibung des VGPR in Bezug auf Plasmozytome</li> </ul>
<b>Amendment 4 vom 27.08.2014</b>	<p><b>Wesentliche Protokolländerungen:</b></p> <p>Grund dieser Protokolländerungen sind Modifikationen entsprechend der Protokolländerung 3 für die gemäß Protokolländerung 2 neu eingeschlossenen Patienten.</p>

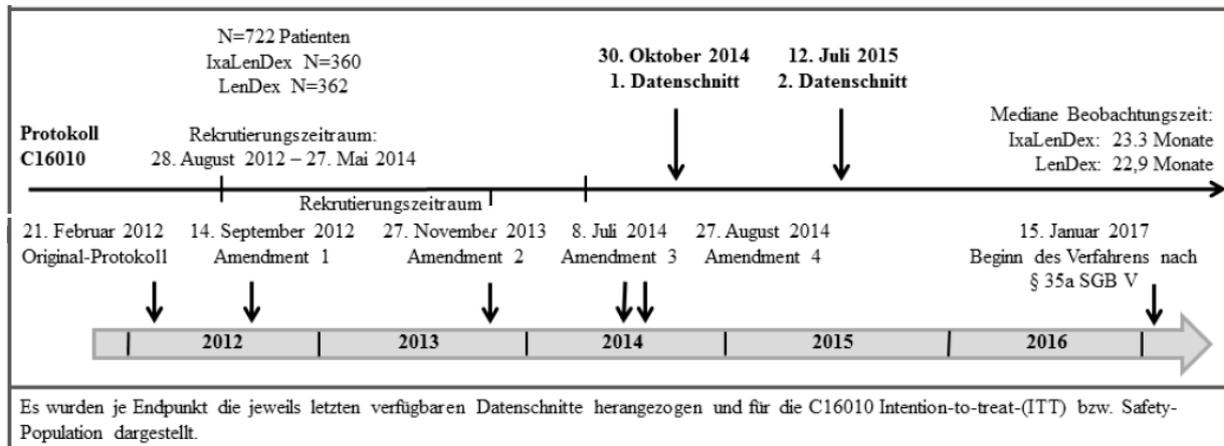


Abbildung 1: Studie C16010 – Änderungen Studienprotokoll und Studiendesign

(Abbildung modifiziert für Nutzenbewertung von Ixazomib, Quelle: Nutzendossier des pU [24])

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in Studie C16010

Intervention	Kontrolle
<p><b>Ixazomib+LenDex:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Ixazomib 4 mg oral wöchentlich an den Tagen 1, 8, 15 pro 28-Tage-Zyklus</li> <li>b) Lenalidomid 25 mg oral täglich an den Tagen 1 bis 21 pro 28-Tage-Zyklus</li> <li>c) Dexamethason 40 mg oral an den Tagen 1, 8, 15, 22 pro 28-Tage-Zyklus</li> </ul> <p>Dosismodifikationen waren, ausgehend von Toxizität, für alle verabreichten Wirkstoffe möglich.<sup>1)</sup></p>	<p><b>Placebo+LenDex:</b></p> <p>Einnahme, Aussehen und Verpackung wie Prüfintervention.</p>
<p><b>Nicht erlaubte Begleitmedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Systemische Behandlung mit einem der folgenden Enzyminhibitoren: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ CYP1A2-Inhibitoren: Fluvoxamin, Enoxacin, Ciprofloxacin</li> <li>○ CYP3A-Inhibitoren: Clarithromycin, Telithromycin, Itraconazol, Voriconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Posaconazol</li> </ul> </li> <li>• Systemische Behandlung mit einem der folgenden Enzyminduktoren sollte vermieden werden, es sei denn, es gab keine geeigneten Alternativmedikamente für den Patienten: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ CYP3A-Induktoren: Rifampin, Rifapentin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital</li> </ul> </li> <li>• Arzneimittel, die Johanniskraut und Ginkgo biloba enthalten</li> <li>• Folgende Verfahren waren während der Studie nicht erlaubt: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Jegliche antineoplastische Behandlung mit Aktivität gegenüber MM (andere als die Studienmedikation)</li> <li>○ Strahlentherapie (unter Beachtung, dass der Einsatz einer Strahlentherapie auf eine Krankheitsprogression hinweist). Palliative Strahlentherapie zur Schmerzbehandlung einer vorhandenen Läsion kann nach Rücksprache mit dem Prüfarzt berücksichtigt werden.</li> <li>○ Thrombozytentransfusionen innerhalb von drei Tagen vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitmedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Thromboseprophylaxe war per Protokoll empfohlen<sup>2)</sup></li> <li>• Myeloide Wachstumsfaktoren</li> <li>• Erythropoietin</li> </ul>	

- Transfusion mit Erythrozyten und Thrombozyten
- Digoxin
- Bisphosphonate
- Zusätzliche Begleitbehandlung (prophylaktisch und/oder zur symptomatischen Behandlung) nach Entscheidung des Prüfarztes

<sup>1)</sup> Eine Dosisreduktion war schrittweise ausgehend von der Initialdosis von 4 mg auf 3 mg, auf 2,3 mg, dann Abbruch möglich. Patienten mit geringer Kreatinin-Clearance ( $\leq 60$  ml/min bzw.  $\leq 50$  ml/min entsprechend Lenalidomid-Fachinformation oder klinischer Praxis) erhielten Lenalidomid in der Dosierung von 10 mg täglich an den Tagen 1 bis 21 eines 28-Tage-Zyklus. Eine Dosisescalation auf 15 mg bzw. 25 mg täglich war je nach Verträglichkeit und Entwicklung der Nierenfunktion möglich.

<sup>2)</sup> Eine Thromboseprophylaxe wurde von 96 % der Patienten im Interventions-Arm und 98 % der Patienten im Kontroll-Arm durchgeführt.

Abkürzungen: LenDex: Lenalidomid+Dexamethason; MM: Multiples Myelom

## 2.5 Endpunkte und statistische Methoden

### 2.5.1 In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden folgende vom pU als patientenrelevant eingestuft Endpunkte als bewertungsrelevant berücksichtigt:

Tabelle 4: In der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft	In der Nutzenbewertung berücksichtigt
Gesamtüberleben (OS)	Mortalität	●	●
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Morbidität	●	○
Zeit bis zur Tumorprogression (TTP)		●	-
Vollständiges Ansprechen (CR)		●	-
Tiefes Ansprechen ( $\geq$ VGPR)		●	-
Zeit bis zum Ansprechen (TTR)		●	-
Dauer des Ansprechens (DoR)		●	-
BPI-SF		-	●
EQ-5D-VAS <sup>1)</sup>	-	●	
EORTC QLQ-C30	Lebensqualität	●	●
EORTC QLQ-MY20		●	●
Unerwünschte Ereignisse (UE)	Sicherheit	●	●
UE von besonderer klinischer Bedeutung		●	●
UE NCI CTCAE Grad $\geq 3$		●	●
UE von besonderer klinischer Bedeutung NCI CTCAE Grad $\geq 3$		●	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)		●	●
SUE von besonderer klinischer Bedeutung		●	-
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse		●	●

Endpunkt	Kategorie	Vom pU als patientenrelevant eingestuft	In der Nutzenbewertung berücksichtigt
Medikationsbezogene UE		•	-
Medikationsbezogene UE NCI CTCAE Grad $\geq 3$		•	-
Medikationsbezogene SUE		•	-

• Endpunkt wird als bewertungsrelevant eingestuft und in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

○ Endpunkt wird nicht als bewertungsrelevant eingestuft, aber ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.

<sup>1)</sup> Der deskriptive Teil des EQ-5D wird als nicht-patientenrelevant angesehen und in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt (vgl. 2.5.1).

Abkürzungen: BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; CR: Vollständiges Ansprechen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DoR: Dauer des Ansprechens; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5-Dimensional Visual Analogue Scale; NCI: National Cancer Institute; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressions-freies Überleben; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TTP: Zeit bis zur Progression; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschte Ereignisse;  $\geq$  VGPR: Tiefes Ansprechen

### Progressionsfreies Überleben

- Der Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) wurde in der Studie C16010 als primärer Endpunkt erhoben. Eine Beurteilung des Krankheitsstatus wird durch ein unabhängiges Prüfkomitee und den Prüfarzt gemäß IMWG-Kriterien vorgenommen [5,23]. Die einzelnen Endpunktkategorien (M-Protein, Plasmazellzahl, Kalziumspiegel, Knochenläsionen, Weichteilplasmazytome) werden entweder über Labormessungen oder bildgebende Verfahren bestimmt. Die vom Patienten wahrnehmbare Symptomatik bleibt dabei jedoch unberücksichtigt. Es lassen sich keine direkten Auswirkungen auf den Patienten ableiten. Um anhand der PFS-Ergebnisse konkrete Aussagen zum Fortschreiten der Erkrankung zu treffen, muss die Validität des PFS als Surrogatparameter für entsprechende Endpunkte gegeben sein. Der Endpunkt PFS wird abschließend als nicht patientenrelevant eingestuft und für die Bewertung des Zusatznutzens von Ixazomib nicht berücksichtigt (vgl. auch Kap. 2.5.3, Tabelle 8). Die Ergebnisse zum PFS werden nachfolgend ergänzend dargestellt, da es sich um den primären Endpunkt der Studie C16010 handelt.

### Zeit bis zur Tumorprogression

- Der Endpunkt Zeit bis zur Tumorprogression (TTP) wird in Anlehnung an die Begründung des PFS ebenfalls als nicht patientenrelevant eingestuft. Es werden nachfolgend keine Ergebnisse dargestellt.

### Ansprechen

- Die Endpunkte Vollständiges Ansprechen (Complete Response, CR), Tiefes Ansprechen ( $\geq$  VGPR), Zeit bis zum Ansprechen (TTR) und Dauer des Ansprechens (DoR) werden nach Einschätzung des pU als patientenrelevante Endpunkte angesehen. Ansprechen wurde alle vier Wochen bis zur Krankheitsprogression erhoben und anhand der IMWG-Kriterien beurteilt, welche entweder Laborparameter oder bildgebende Verfahren umfassen. Die Endpunkte werden als nicht bewertungsrelevant eingestuft und sind nicht als valide Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte geeignet. In der Nutzenbewertung wird daher auf eine Darstellung der Ergebnisse für die beschriebenen Endpunkte verzichtet.

## Schmerz

- Schmerzen sind ein wesentliches Symptom und deshalb generell als patientenrelevant anzusehen, da sie die Krankheitslast für Betroffene beeinflussen. In der pivotalen Studie C16010 wird das Schmerzansprechen mittels BPI-SF in Kombination mit Analgetikaverbrauch (innerhalb der letzten 24 Stunden) beurteilt. Weitere Endpunkte sind Zeit bis zum Schmerzansprechen/zur Schmerzprogression und Dauer des Schmerzansprechens. Der pU hat diese Endpunkte im vorliegenden Nutzendossier nicht dargestellt.
- Im Studienbericht zur Studie C16010 ist die Schmerzansprechrage definiert als eine Reduktion des Wertes um 30 % der Frage 3 des BPI-SF (schlimmster Schmerz im Vergleich in den letzten 24 Stunden auf einer Skala von 0 (kein Schmerz) bis 10 (schlimmster vorstellbarer Schmerz)) ohne Anstieg des Analgetikaverbrauchs an zwei aufeinanderfolgenden Erhebungen. Um eine mindestens 30 %-ige Reduktion zeigen zu können, war es erforderlich, dass die Studienteilnehmer einen Punktwert von  $\geq 4$  zu Baseline aufweisen. Der Endpunkt Zeit bis zum Schmerzansprechen/zur Schmerzprogression wurde ab Randomisierung bis zum ersten Schmerzansprechen/-progression gemessen. Entsprechend erfolgte die Erhebung für den Endpunkt Dauer des Schmerzansprechens ab Dokumentation des ersten Schmerzansprechens bis zur ersten dokumentierten Schmerzprogression. Eine Schmerzprogression ist definiert als das Eintreten entweder
  - eines Anstiegs im Wert des BPI-SF Frage 3 (schlimmster Schmerz in den letzten 24 Stunden) um  $\geq 2$  Punkte und 30 % im Vergleich zu Studienbeginn ohne einen Anstieg des Analgetikaverbrauchs ODER
  - eines Anstiegs des Analgetikaverbrauchs um 25 % im Vergleich zu Studienbeginn ohne Rückgang des Wertes BPI-SF Frage 3 (schlimmster Schmerz in den letzten 24 Stunden) im Vergleich zu Studienbeginn.

Zur Qualifizierung der Progression musste ein Patient einen BPI-Score Frage 3 (schlimmster Schmerz in den letzten 24 Stunden) von  $\geq 4$  Punkten während der Progression angeben. Analgetikaverbrauch gilt als stabil, wenn die Veränderung zu Studienbeginn weniger als 25 % betrug, während ein Anstieg als eine Veränderung von mehr als 25 % zu Studienbeginn definiert ist. Eine Begründung für die Validität dieser Relevanzschwelle wird nicht gegeben.

- Der BPI-SF wird als valides Instrument zur Messung des Schmerzes angesehen [3]. Jedoch liegt keine ausreichende Begründung für die Validität der verwendeten Responsekriterien vor. Die vorliegenden Ergebnisse werden als nicht hinreichend valide angesehen, die Endpunkte Schmerzansprechen, Zeit bis zum Schmerzansprechen/zur Schmerzprogression und Dauer des Schmerzansprechens für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Die kontinuierlichen, über den Behandlungszeitraum erfassten Daten (BPI-SF, Mixed-Effects-Repeated-Measures-(MMRM)-Modell) des Endpunktes Schmerz werden dargestellt und der Bewertung zugrunde gelegt.

## EQ-5D

- Der EQ-5D ist ein allgemeiner, krankheitsübergreifender, standardisierter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität und wurde in der Studie C16010 für die Durchführung einer gesundheitsökonomischen Kosten-Nutzen-Analyse bestimmt. Der Fragebogen ist in zwei Teile gegliedert, einen deskriptiven Teil bestehend aus fünf Domänen (Domäne 1: Mobilität, Domäne 2: Selbstversorgung, Domäne 3: Alltagsaktivitäten, Domäne 4: Schmerzen/

körperliche Beschwerden, Domäne: 5 Angst/Niedergeschlagenheit) sowie eine visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale, VAS) zur Beurteilung des Gesundheitszustandes.

- Die fünf Domänen des deskriptiven Teils können durch den Patienten jeweils anhand einer 3-Punkte-Skala (1 = keine Probleme, 2 = moderate Probleme, 3 = ernsthafte Probleme) bewertet werden. Die Antworten aller Domänen werden anhand eines standardisierten Verfahrens in einen Indexwert (Time-Trade-Off-[TTO]-Index-Value) transformiert. Die in den Einzeldimensionen ermittelten Gesundheitszustände werden durch eine Gewichtung in einen Nutzwert transformiert. Da der Nutzwert nicht anhand einer geeigneten Patientengruppe (vergleichbare Indikation), sondern an der Allgemeinbevölkerung abgeleitet wurde, ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse nicht gegeben. Die Verwendung von Einzeldomänen ist nicht validiert, so dass entsprechende Ergebnisse für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

### Sicherheit

- In Zusammenhang mit der Behandlung stehende unerwünschte und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unterliegen in ihrer Einschätzung der Subjektivität des Prüfarztes und werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

In der Nutzenbewertung dargestellte Endpunkte sind: Gesamtüberleben (OS), Progressionsfreies Überleben (PFS; da primärer Endpunkt der Studie), BPI-SF, EQ-5D-VAS, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 sowie Sicherheit.

## 2.5.2 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 5: Verzerrungspotential der Studie C16010 auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
C16010	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

In der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden Studie C16010 wurden die Patienten zufällig und zentral randomisiert und im Verhältnis von 1:1 den Behandlungsarmen Ixazomib+LenDex und Placebo+LenDex zugeordnet. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt über ein Interactive Voice Response System (IVRS). Studienteilnehmer, das gesamte Studienpersonal sowie der Sponsor waren für die Dauer der Studie verblindet. Nur das unabhängige statistische Zentrum (ISC) und das Independent Data Monitoring Committee (IDMC) hatten Zugriff auf die unverblindeten individuellen Patientendaten im elektronischen Datenerfassungssystem. Insgesamt wird das Verzerrungspotential auf Studienebene für die Studie C16010 als niedrig eingeschätzt.

Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 6 dargestellt.

**Tabelle 6: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie C16010**

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
<b>Mortalität</b>					
<b>Gesamtüberleben</b>	ja	ja	nein	nein <sup>1)</sup>	niedrig
<b>Morbidität</b>					
<b>Progressionsfreies Überleben</b>	ja	ja	nein	nein <sup>1)</sup>	niedrig
<b>BPI-SF</b>	ja	ja <sup>2)</sup>	nein	nein	niedrig
<b>EQ-5D-VAS</b>	ja	ja <sup>2)</sup>	nein	nein	niedrig
<b>Lebensqualität</b>					
<b>EORTC QLQ-C30</b>	ja	ja <sup>2)</sup>	nein	nein	niedrig
<b>EORTC QLQ-MY20</b>	ja	ja <sup>2)</sup>	nein	nein	niedrig
<b>Sicherheit</b>					
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>	ja	ja	nein	nein	niedrig

<sup>1)</sup> Zum Zeitpunkt des Datenschnitts 12. Juli 2015 hatten 62 % der Patienten im Interventionsarm und 63 % der Patienten im Kontrollarm die Studienbehandlung abgebrochen. 135 (37 %) Patienten unter Ixazomib+LenDex und 145 (40 %) Patienten Placebo+LenDex begannen  $\geq 1$  Folgetherapie. Jeder Beginn einer Folgetherapie vor Eintritt einer Krankheitsprogression wurde zensiert. Eine Zensierung für den primären Endpunkt aufgrund einer Folgetherapie erfolgte für 22 (6 %) Patienten im Interventionsarm und für 32 (9 %) Patienten im Kontrollarm. Ein Tod oder Krankheitsprogress nach mehr als einer versäumten Studienvisite wurde als Ereignis zum Zeitpunkt des Eintretens des Ereignisses gewertet.

<sup>2)</sup> Die Rücklaufquote der PRO-Instrumente BPI-SF, EQ-5D-VAS und EORTC QLQ(-C30 und -MY20) bezogen auf die ITT-Population lag ab Zyklus 8 jeweils unter 70 %. Die Patienten in beiden Behandlungsarmen erhielten im Durchschnitt 16 Behandlungszyklen, wobei Zyklen ab Zyklus 8 (außer Ende der Behandlung) aufgrund der geringen Rücklaufquote nicht berichtet werden.

Abkürzungen: BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D: European Quality of Life 5-Dimensional; ITT: Intention-to-treat; VAS: Visuelle Analogskala

### 2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, die zugehörigen Studienberichte und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ferner wurden eigene Recherchen zur Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte durchgeführt. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 7 bis 10.

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Mortalität	
Endpunkt	Gesamtüberleben (OS)
<b>Operationalisierung</b>	<p><b>Operationalisierung:</b> Das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) wurde als die Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt des Todes jedweder Ursache definiert.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> Die Erhebung des Endpunktes erfolgte alle 12 Wochen (<math>\pm</math> 1 Woche) bis zum Eintritt des Todes.</p> <p><b>Zensierung:</b> Im Fall einer fehlenden Bestätigung des Todes wurde der Patient zum letzten dokumentierten Überlebenszeitpunkt zensiert. Die Auswertung des Endpunktes erfolgte auf Basis der ITT-Population. Für die Analyse wurde der letzte Datenschnitt vom 12.07.2015 berücksichtigt.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung:</b> Die Operationalisierung des Endpunktes ist nachvollziehbar beschrieben.</p> <p><b>Validität und Patientenrelevanz:</b> Mortalität gilt als valider Endpunkt. Gemäß § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „...der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“ Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant und wird für die Bestimmung des Zusatznutzens von Ixazomib berücksichtigt.</p>

Abkürzungen: AM-NutzenV: Arzneimittelnutzenverordnung; ITT: Intention-to-treat; OS: Overall Survival

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Morbidität	
Endpunkt	Progressionsfreies Überleben (PFS)
<b>Operationalisierung</b>	<p><b>Operationalisierung:</b> Der primäre Endpunkt PFS ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jedweder Ursache, unabhängig davon, welches Ereignis zuerst eintritt. Die Krankheitsprogression wurde anhand der IMWG-Kriterien (2006 und 2011) [5,23] durch den Prüfarzt und ein Independent Review Committee (IRC) bewertet. Für die Feststellung einer Krankheitsprogression musste mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein Anstieg um <math>\geq</math> 25 % im Vergleich zum niedrigsten gemessenen Wert der folgenden Parameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ M-Proteinkonzentration im Serum (absoluter Anstieg <math>\geq</math> 0,5 g/dl) und/oder</li> <li>○ M-Proteinkonzentration im Urin (absoluter Anstieg <math>\geq</math> 200mg/24 h) und/oder</li> <li>○ nur bei Patienten ohne messbares M-Protein im Serum oder Urin: der Unterschied zwischen beteiligten und unbeteiligten FLC-Werten (absoluter Anstieg <math>&gt;</math> 10 mg/dl)</li> <li>○ Anteil Plasmazellen im Knochenmark (absoluter Anstieg <math>&gt;</math> 10 %)</li> </ul> </li> <li>• Entstehung neuer oder Vergrößerung bestehender Knochenläsionen oder Weichteilplasmozytome</li> <li>• Entstehung einer Hyperkalzämie (korrigierter Serumkalziumspiegel <math>&gt;</math> 11,5 mg/dl oder 2,85 mmol/l), die ausschließlich auf die Störung der Plasmazellproliferation zurückzuführen ist</li> </ul>

<b>Morbidität</b>	<p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> Die Bewertung des Endpunktes erfolgte nach jedem Zyklus, alle vier Wochen bis zur Krankheitsprogression.</p> <p><b>Zensierung:</b> Die Bestätigung der Krankheitsprogression erfordert zwei aufeinanderfolgende Bewertungen gemäß IMWG-Kriterien, die mindestens eine Woche auseinanderliegen. Eine entsprechende Bestätigung ist nicht notwendig, sofern die Krankheitsprogression zum Zeitpunkt des letzten Erhebungszeitpunktes registriert wurde. Patienten ohne Dokumentation einer Krankheitsprogression wurden zum Zeitpunkt des letzten Erhebungszeitpunktes als stabil (stable disease, StD) oder besser bewertet. Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der ITT-Population. Es werden die Ergebnisse der 1. und der 2. Interimsanalyse vom 30.10.2014 und 12.07.2015 dargestellt.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung:</b> Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Mortalität und verschiedenen Endpunkten der Kategorie Morbidität zusammensetzt.</p> <p><b>Validität und Patientenrelevanz:</b> Eine Beurteilung des Krankheitsstatus wurde durch den Prüfarzt und ein Independent Review Committee (IRC) gemäß den IMWG-Kriterien (2006 und 2011) [5,23] vorgenommen. Die einzelnen Morbiditätskategorien (M-Protein, Plasmazellzahl, Kalziumspiegel, Knochenläsionen, Weichteilplasmozytome) wurden dabei entweder biochemisch über Labormessungen oder über bildgebende Verfahren bestimmt. Die vom Patienten wahrnehmbare Symptomatik bleibt dabei unberücksichtigt. Um anhand der PFS-Ergebnisse konkrete Aussagen zum Fortschreiten der Erkrankung zu treffen, muss die Validität des PFS als Surrogatparameter für entsprechende Endpunkte gegeben sein. Dazu wurden vom pU keine Quellen zitiert oder diskutiert, so dass die o. g. Endpunkte (M-Protein, Plasmazellzahl, Kalziumspiegel, Knochenläsionen, Weichteilplasmozytome) nicht als valide Surrogatparameter für Morbidität angesehen werden können. Als Begründung für die Validität und Patientenrelevanz führt der pU in seinem Nutzendossier ergänzend an, der Endpunkt sei von Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften als patientenrelevant angesehen und würde insbesondere im Hinblick auf ein längeres rezidivfreies Intervall neben dem Gesamtüberleben als alternatives Effektmaß und klinisch relevanter Endpunkt für die Nutzenbewertung erachtet [24]. In diesem Zusammenhang ist zu unterstreichen, dass die European Medicines Agency (EMA) die Möglichkeit, das PFS als primären Endpunkt zu erheben, nur unter bestimmten Voraussetzungen akzeptiert. Die EMA weist insbesondere darauf hin, dass das Gesamtüberleben methodisch und klinisch insgesamt der überzeugendere Endpunkt ist und das PFS nicht gleichermaßen als Beschreibung eines patientenrelevanten Therapieeffektes geeignet sei [6]. Abschließend kann eine Patientenrelevanz des Endpunktes PFS für die vorliegende Nutzenbewertung nicht bestätigt werden. Die Komponente Mortalität des kombinierten Endpunktes PFS ist patientenrelevant, die Morbiditätskriterien zur Bestimmung einer Krankheitsprogression (M-Protein, Anteil Plasmazellen im Knochenmark, Kalziumspiegel, Knochenläsionen, Weichteilplasmozytome) werden als nicht patientenrelevant angesehen. Die Ergebnisse zum PFS werden nachfolgend ergänzend dargestellt, da es sich um den primären Endpunkt der Studie C16010 handelt.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p><b>Operationalisierung:</b> In der Studie C16010 wurde das Schmerzansprechen mittels BPI-SF und Analgetikaverbrauch innerhalb der letzten 24 Stunden erhoben. Schmerzansprechen ist definiert als eine Reduktion um 30 % im Vergleich zu Baseline des schlimmsten</p>

<b>Morbidität</b>	<p>Schmerzes innerhalb der letzten 24 Stunden (BPI-SF Frage 3), ohne einen Anstieg des Analgetikaverbrauchs, an zwei aufeinanderfolgenden Erhebungen. Ein Analgetikaverbrauch gilt als stabil, wenn die Veränderung zu Studienbeginn geringer war als 25 %, während ein Anstieg als eine Veränderung von mehr als 25 % zu Studienbeginn definiert ist. Die Schmerzansprechrate wurde untersucht für Studienteilnehmer mit einem Punktwert zu Baseline von <math>\geq 4</math> Punkten.</p> <p>Der BPI-SF ist ein PRO-Instrument zur Bestimmung des Schmerzes. Der Fragebogen besteht aus 15 Items. Dabei wird die Schmerzintensität als schlimmster, geringster, durchschnittlicher und aktueller Schmerz, die Schmerzlokalisation, Medikation zur Schmerzlinderung und die Beeinträchtigung des Schmerzes auf den Alltag (Allgemeine Aktivität, Stimmung, Gehfähigkeit, Normale Arbeiten (innerhalb und außerhalb des Haushaltes), Beziehungen mit anderen Menschen, Schlaf und Lebensfreude) erfasst. Der Schmerz wird auf einer Skala von 0 bis 10 bewertet, wobei 0 Punkte Schmerzfreiheit und 10 Punkte die höchste Schmerzstufe bedeuten.</p> <p>Darüber hinaus wurden die Studienteilnehmer nach gleichzeitigem Analgetikaverbrauch befragt, falls zutreffend. Die Erhebung erfolgte vor der Schmerzerfassung auf einem gesonderten Formular und umfasste die letzten 24 Stunden.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b></p> <p>Die Erhebung des Endpunktes erfolgte jeweils vor Verabreichung der Studienmedikation zum Screening und dann jeweils an Tag 1 eines Zyklus, alle vier Wochen bis zum Eintritt eines Progresses (oder Tod). Für Patienten, die die Studie vor Eintritt eines Progresses abbrachen, wurde die Erhebung des Endpunktes planmäßig bis zum Eintritt einer Krankheitsprogression fortgesetzt. Während der PFS-Nachbeobachtung konnte die Datenerhebung anstatt bei der Studienvsiste auch via Telefoninterview erfolgen.</p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der ITT-Population. Für die Auswertung des Endpunktes wurde der Datenschnitt 12.07.2015 herangezogen.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung:</b></p> <p>Die Definition und Erhebung des Endpunktes ist nachvollziehbar beschrieben.</p> <p><b>Validität und Patientenrelevanz:</b></p> <p>Der pU stellt den Endpunkt in seinem Nutzendossier nicht dar. Schmerzen sind ein relevantes Symptom und deshalb als patientenrelevant anzusehen. Darüber hinaus ist der BPI-SF ein etabliertes und validiertes Instrument zur Messung des Schmerzes [3]. In der pivotalen Studie C16010 wurde Schmerzansprechen definiert als eine Reduktion um 30 % im Vergleich zu Baseline beim schlimmsten Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (BPI-SF Frage 3), ohne einen Anstieg des Analgetikaverbrauchs, an zwei aufeinanderfolgenden Erhebungen.</p> <p>Eine Begründung für die Validität der verwendeten Responsekriterien bei Patienten mit Multiplem Myelom liegt nicht vor, so dass die Relevanz von Veränderungen im BPI-SF unklar bleibt. Aufgrund dessen werden der Bewertung des Endpunktes Schmerz die kontinuierlichen, über den Behandlungszeitraum erfassten Daten (Mixed-Effects-Repeated-Measures Modell, MMRM) zugrunde gelegt.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>Euro-Quality of Life 5D Questionnaire Visual Analogue Scale (EQ-5D-VAS)</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p><b>Operationalisierung:</b></p> <p>Der EQ-5D wurde für die Durchführung einer Kosten-Nutzen-Analyse bestimmt. Der Fragebogen besteht aus zwei Teilen. Der deskriptive Teil des EQ-5D wird nicht als bewertungsrelevant angesehen (siehe Abschnitt 2.5.1). Der zweite Teil des Fragebogens besteht aus einer visuellen Analogskala (VAS).</p> <p>Auf der VAS, einer senkrechten Skala, können Patienten ihren Gesundheitszustand von 0 (schlechtesten Gesundheitszustand) bis 100 (besten Gesundheitszustand) selbst einschätzen.</p>

<b>Morbidität</b>	<p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> Der EQ-5D wurde jeweils an Tag 1 eines Zyklus in der planmäßigen Visite bis zur Verabreichung der letzten Dosis des Studienmedikamentes, danach in Abständen von vier Wochen bestimmt. Während der OS-Nachbeobachtung erfolgte die Erhebung des EQ-5D alle 12 Wochen und konnte anstatt bei der Studiervisite auch via Telefoninterview durchgeführt werden. Die Bewertung erfolgte vor allen anderen Untersuchungen und vor Verabreichung der Studienmedikation.</p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der ITT-Population. Für die Auswertung des Endpunktes wurde der Datenschnitt 12.07.2015 herangezogen.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung:</b> Die Definition und Erhebung des Endpunktes ist nachvollziehbar beschrieben.</p> <p><b>Validität und Patientenrelevanz:</b> Die EQ-5D-VAS wird als valide eingestuft. In der pivotalen Studie C16010 wurde der EQ-5D für die Durchführung einer Kosten-Nutzen-Analyse bestimmt. Es werden keine Informationen zur MID des EQ-5D-VAS dargelegt und der pU hat den Endpunkt im vorliegenden Nutzendossier nicht dargestellt, so dass die klinische Relevanz einer Veränderung auf VAS unklar bleibt. Mittels verteilungs- und ankerbasierten Untersuchungen in einer Querschnittsstudie mit 534 Patientinnen und Patienten mit Krebserkrankungen, davon ca. 50 mit Lymphomen, wurden Spannen an Werten für eine MID von 7 bis 10 bzw. 8 bis 11 Punkten (je nach Anker) identifiziert [22]. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die mittels dieser Querschnittsdaten berechnete Spanne an Werten für eine MID herangezogen, da der in der Studie von Pickard verwendete Anker bereits in vorhergehenden Studien validiert wurde. Es gilt allerdings zu beachten, dass die Verwendung von Querschnittsdaten zur Berechnung von Relevanzschwellen nicht generell akzeptiert werden kann. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass eine intraindividuelle Veränderung des EQ-5D-VAS um 10 Punkte eine klinisch relevante Veränderung bedeutet.</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>Da der EQ-5D-VAS den allgemeinen Gesundheitszustand abbildet, wird er der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet und die Ergebnisse entsprechend zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ixazomib herangezogen.</p>

Abkürzungen: AM-NutzenV: Arzneimittelnutzenverordnung; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; EMA: European Medicines Agency; EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5-Dimensional Visual Analogue Scale; IRC: Independent Review Committee; IMWG: International Myeloma Working Group; ITT: Intention-to-treat; MID: Minimal Important Difference; MMRM: Mixed Effects Model Repeated Measures; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PRO: Patient-reported Outcome; pU: pharmazeutischer Unternehmer; StD: Stabile Erkrankung

Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

<b>Lebensqualität</b>	
<b>Endpunkt</b>	<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20)</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p><b>Operationalisierung:</b> Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 erhoben.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der QLQ-C30-(Quality of Life-Core 30-Item)-Fragebogen der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ist ein generisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatienten. Der Fragebogen gliedert sich in fünf Funktionsskalen (Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit, Erbrechen und Schmerz), eine globale Skala zu Gesundheitszustand/Lebensqualität und sechs Einzelitems zu Symptomen (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Durchfall und finanzielle Schwierigkeiten), die separat betrachtet werden. Die Fragen werden auf 4- bzw. 7-Punkte-Skalen beantwortet. Der Gesamtscore wird auf eine Skala von 0 bis 100 Punkten transformiert. Höhere Werte auf den Funktionsskalen und der globalen Gesundheits-/Lebensqualitätsskala bedeuten bessere Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität. Höhere Werte auf den Symptomskalen bzw. den einzelnen Symptomitems weisen auf eine schwerere Symptomatik hin.</li> <li>• Der EORTC QLQ-MY20 ist ein Modul zur Erfassung der Lebensqualität bei Menschen mit Multiplem Myelom und wird gemeinsam mit dem QLQ-C30 angewendet. Der Fragebogen besteht aus 20 Items, die auf einer 4-Punkte-Skala von den Betroffenen selbst beantwortet werden. Insgesamt werden vier unabhängige Subskalen bewertet: zwei funktionelle Subskalen (Körperwahrnehmung, Zukunftsperspektive) und zwei Symptomsubskalen (Krankheitssymptome, Nebenwirkungen der Behandlung). Höhere Werte auf den Symptom- und Nebenwirkungsskalen deuten auf eine schlechtere Symptomatik, höhere Werte auf den Skalen der Körperwahrnehmung und Zukunftsperspektive auf eine bessere Funktion und Perspektive hin.</li> </ul> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> Die Fragebögen wurden zu Studienbeginn und jeweils am 1. Tag des Zyklus 1, Zyklus 2 und dann zu jedem 2. Behandlungszyklus bis zum Krankheitsprogress (oder Tod) bestimmt. In der PFS-Nachbeobachtungszeit konnte der EORTC auch via Telefoninterview abgefragt werden. Die Instrumente sollten vor Verabreichung der Studienmedikation ausgefüllt werden. Der EORTC QLQ-MY20 wurde direkt im Anschluss an den EORTC QLQ-C30 bewertet.</p> <p>Die Analyse des Endpunktes Lebensqualität erfolgte auf Basis der ITT-Population zum Datenschnitt 12.07.2015.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung:</b> Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.</p> <p><b>Validität und Patientenrelevanz:</b> Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes und etabliertes Messinstrument zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Onkologie. Das Instrument ist in verschiedenen Studien validiert und die Änderungssensitivität insbesondere bei Patienten mit Multiplem Myelom, die unterschiedlich auf Therapien ansprechen, demonstriert worden [2,9,26]. Angaben zu klinisch relevanten Responderswellen des QLQ-C30 variieren zwischen 8 Punkten für Verbesserung und 12 Punkten für Verschlechterung bei Personen mit Multiplem Myelom [9] und 5–10 Punkten bei Patienten mit Mamma- oder Lungenkarzinom [21]. In der pivotalen Studien C16010 wird mit Bezug auf Kvam et al. 2011 [9] ein Punktwert von 10 als klinisch relevanter Unterschied (MID) für das Instrument erachtet. Eine Verbesserung (Verbesserung der</p>

Lebensqualität	
	<p>QoL oder Verminderung der Symptome) war entsprechend definiert als eine Veränderung des Punktwertes zu Baseline von <math>\geq</math> MID. Dieser Einschätzung wird gefolgt.</p> <p>Der EORTC QLQ-MY20 ist ein validiertes Instrument und kommt als Ergänzung zum EORTC QLQ-C30 bei Patienten mit Multiplem Myelom zur Anwendung. Die Validität und Reliabilität wurde an 240 Personen mit Multiplem Myelom aus sieben Ländern, die an unterschiedlichsten klinischen Studien teilnahmen, untersucht [4]. Zur MID liegen keine Untersuchungen vor.</p> <p>Gemäß § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „...der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer <u>Verbesserung der Lebensqualität</u>.“</p> <p>Der Endpunkt Lebensqualität ist patientenrelevant. Die entsprechenden Studienergebnisse werden für die Bestimmung des Zusatznutzens von Ixazomib berücksichtigt.</p>

Abkürzungen: AM-NutzenV: Arzneimittelnutzenverordnung; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention to Treat; MID: Minimal Important Difference

*Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit*

Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse (UE)
<b>Operationalisierung</b>	<p><b>Operationalisierung:</b></p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist definiert als jegliches unerwünschtes Ereignis (neu aufgetretenes oder sich verschlechterndes unerwünschtes Ereignis) nach Verabreichung der ersten Dosis bis 30 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation.</p> <p>Eine Klassifizierung erfolgte gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 14 oder einer aktuelleren Version sowie nach den Kriterien des National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0.</p> <p>Die UEs wurden wie folgt zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• alle UE</li> <li>• behandlungsbedingte UE</li> <li>• UE <math>\geq</math> Grad 3 (UE Grad 3 und Grad 4 einzeln berichtet)</li> <li>• behandlungsbedingte UE <math>\geq</math> Grad 3 (UE Grad 3 und Grad 4 einzeln berichtet)</li> <li>• die am häufigsten berichteten UE (d. h. die Ereignisse von <math>\geq</math> 10 % eines Behandlungsarms)</li> <li>• alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE)</li> <li>• behandlungsbedingte SUE</li> <li>• zu Behandlungsabbruch führende UE</li> <li>• Tod (Eintritt des Todes zwischen der ersten Dosis bis 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation)</li> </ul> <p>Ein schwerwiegendes UE (SUE) ist definiert als UE, das zum Tode führte, als lebensbedrohlich einzustufen war, eine Hospitalisierung oder Verlängerung dieser nach sich zog, zu einer Behinderung oder Handlungsunfähigkeit führte, eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler erzeugte oder aus anderen Gründen medizinisch signifikant (patientengefährdend, medizinische oder chirurgische Eingriffe erforderlich) war.</p> <p>Als UE von besonderer klinischer Bedeutung gelten Anämie, Appetitlosigkeit, Arthralgie, Asthenie, Bronchitis, Durchfall, Dyspnoe, Erbrechen, Fieber, Husten, Hypokalämie, Infektionen der oberen Atemwege, Katarakt, Kopfschmerz, Muskelspasmen,</p>

Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse (UE)
	<p>Nasopharyngitis, periphere Neuropathien, Ödeme (peripher), Neutropenie, Pneumonie, Pruritis, Rückenschmerz, Schlaflosigkeit, Schmerzen der Extremitäten, Schwindel, Thrombozytopenie, Tremor, Übelkeit, Verstopfung.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> UE wurden vom Zeitpunkt der Einnahme der ersten Dosis bis 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben. SUE und bereits bestehende SUE wurden vom Zeitpunkt der Einverständniserklärung des Patienten bis 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst.</p> <p>Die Analyse der UE erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation (SAS) zum Datenschnitt 12.07.2015.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung:</b> Die Operationalisierung des Endpunktes ist nachvollziehbar.</p> <p><b>Validität und Patientenrelevanz:</b> Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von <u>Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse werden nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt. Ein UE wird als behandlungsbedingt betrachtet, wenn der Prüfarzt den kausalen Zusammenhang des Ereignisses mit der Studienmedikation feststellt. Die Einschätzung, ob ein UE behandlungsbedingt ist oder nicht, ist daher mit einer hohen Unsicherheit behaftet.</p>

Abkürzungen: AM-NutzenV: Arzneimittelnutzenverordnung; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI: National Cancer Institute; SAS: Safety Analysis Set, Sicherheitspopulation; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse

## 2.5.4 Statistische Methoden

### Statistische Hypothesen

Der primäre Endpunkt der Studie C16010 ist Progressionsfreies Überleben (PFS).

Die Nullhypothese und alternative Hypothese für das PFS lauten:

- $H_0$ : PFS im Interventionsarm Ixazomib+LenDex = PFS im Kontrollarm Placebo+LenDex
- $H_a$ : PFS im Interventionsarm Ixazomib+LenDex > PFS im Kontrollarm Placebo+LenDex

Der sekundäre Endpunkt der Studie C16010 ist Gesamtüberleben (OS).

Die Nullhypothese und alternative Hypothese für das OS lauten:

- $H_0$ : OS im Interventionsarm Ixazomib+LenDex = OS im Kontrollarm Placebo+LenDex
- $H_a$ : OS im Interventionsarm Ixazomib+LenDex > OS im Kontrollarm Placebo+LenDex

### Interimsanalysen

Geplant waren drei Interimsanalysen und eine finale Analyse, zwei Interimsanalysen (IA) für den primären Endpunkt PFS, drei Interimsanalysen für den sekundären Endpunkt OS und eine finale Analyse. Die erste IA war bei annähernd 262 eingetretenen Ereignissen (Krankheitsprogression/Tod; HR: 0,743 und medianes PFS von 20,2 Monaten für den

Interventionsarm vs. 15 Monate für den Kontrollarm) und nach ca. 24,5 Monaten nach Einschluss des ersten Patienten in die Studie geplant. Bei Vorliegen eines nicht statistisch signifikanten Ergebnisses für das PFS (zweiseitiges Alpha-Level 0,0163, O'Brien-Flemming) sollte die Studie fortgeführt werden und eine 2. IA und gleichzeitig finale PFS-Analyse nach annähernd 365 PFS-Ereignissen (HR: 0,728 und medianes PFS von 20,6 Monaten für den Interventionsarm vs. 15 Monate für den Kontrollarm, zweiseitiges Alpha-Level 0,0337, O'Brien-Flemming) erfolgen. Die 3. IA erfolgte, wenn ca. 322 Patienten verstorben waren, nach geschätzt 44 Monaten, nachdem der erste Patient in die Studie aufgenommen wurde. Die finale OS-Analyse wurde nach ca. 80 Monaten ab Einschluss des ersten Patienten in die Studie, inklusive einer 20-monatigen Randomisierungsphase und einer Nachbeobachtung von 60 Monaten vom Zeitpunkt des Einschlusses des letzten Patienten in die Studie erwartet. Mit einer geschätzten HR von 0,833 (z. B. medianes OS von 36 Monaten für den Interventionsarm vs. 30 Monate für den Kontrollarm, 20 % Verbesserung) würde eine statistische Signifikanz bei 486 Todesfällen zum Zeitpunkt der finalen Analyse beansprucht werden. Bei Erreichen der Wirksamkeitsgrenze für statistische Signifikanz ( $p = 0,0163$ ) mit der 1. IA war jede nachfolgende PFS-Analyse eine nicht-inferentielle Analyse und nicht für formale statistische Testzwecke vorgesehen. Sofern das geplante Signifikanzniveau zur 1. IA nicht erreicht würde, war eine 2. IA und finale PFS-Analyse bei 365 Ereignissen geplant (bei erforderlicher HR von 0,810 und medianem PFS von 18,5 Monaten im Interventionsarm vs. 15 Monaten im Kontrollarm zur Erfüllung statistischer Signifikanz). Die statistische Auswertung erfolge auf Basis eines stratifizierten Cox-Modells, stratifizierten Log-Rank-Tests und O'Brien-Flemming (Lan-DeMets-Methode).

Für den sekundären Endpunkt OS waren 3 IA geplant, bei annähernd 154 ( $p < 0,0001$ ), 222 ( $p = 0,0018$ ) und 322 ( $p = 0,0112$ ) Todesfällen, sowie die finale Analyse bei 486 ( $p < 0,0462$ ) Todesfällen. Die statistische Auswertung erfolge auf Basis eines stratifizierten Cox-Modells, stratifizierten Log-Rank-Tests und O'Brien-Flemming (Lan-DeMets-Methode).

Datenschnitte erfolgten am 30. Oktober 2014 und 15. Juli 2015.

### **Bestimmung der Fallzahlen**

Das primäre Ziel der Studie C16010 war es zu bestimmen, ob Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bei Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom das PFS verbessert. Die Weiterführung der Studie war vorgesehen, um eine ausreichende statistische Power zur Beurteilung des Gesamtüberlebens zu gewährleisten, selbst wenn das geplante Signifikanzlevel für das PFS beobachtet wurde.

Für die Kalkulation der Stichprobe basierend auf dem OS war ein zweiseitiges  $\alpha$ -Level von 0,05, bei einer statistischen Power von 80 %, ein medianes Überleben im Kontrollarm von 30 Monaten und ein medianes Überleben von 39 Monaten unter Voraussetzung einer HR von 0,77 vorgesehen. Es war geplant, insgesamt 703 Patienten im Parallelstudiendesign 1:1 in die Studie C16010 zu randomisieren. Schlussendlich sind 722 Studienteilnehmer in die Studie randomisiert und gleichmäßig auf die Behandlungsarme verteilt worden, N=360 im Interventionsarm und N=362 im Kontrollarm.

Für die Analysen waren folgende Populationen definiert:

- Die ITT-Population beinhaltet alle randomisierten Patienten. Analysen erfolgen nach zugewiesener Behandlung, unabhängig von möglichen Dosierungsfehlern. Alle Wirksamkeitsanalysen sowie PRO-Analysen erfolgen auf Basis der ITT-Population.

- Die Sicherheitspopulation (SAS) beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes bzw. Placebo erhielten. Alle Sicherheitsanalysen erfolgen auf Basis der Sicherheitspopulation.
- Die Per-Protokoll-Population beinhaltet alle Patienten der ITT-Population, die keine schwerwiegenden Protokollverletzungen aufweisen, die das Studienergebnis signifikant beeinflussen würden. Die Analysen erfolgen nach zugewiesener Behandlung für Sensitivitätsanalysen des primären Endpunktes PFS.
- Response-Evaluable-Population beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, die eine „messbare“ Erkrankung zu Baseline aufwiesen und mindestens eine Post-Baseline-Messung vorweisen.

Tabelle 11: Analysepopulationen in Studie C16010

Studie C16010	Gesamt N (%)	Ixazomib+LenDex N (%)	Placebo+LenDex N (%)
Intention-to-treat-Population (ITT)	722 (100)	360 (100)	362 (100)
Safety-Population (SAS)	720 (99,7)	361 <sup>1)</sup> (100,3)	359 <sup>2)</sup> (99,2)
Per-Protocol-Population (PP)	704 (97,5)	349 (96,9)	355 (98,1)
Response-Evaluable-Population	693 (96,0)	345 (95,8)	348 (96,1)

<sup>1)</sup> n=2 wurden aus der SAS-Population des Interventionsarms ausgeschlossen, weil sie keine Studienmedikation erhielten. Zusätzlich wurden n=3 Patienten aufgenommen, aufgrund irrtümlicher Verabreichung von Ixazomib.

<sup>2)</sup> Es wurden n=3 Patienten aufgrund irrtümlicher Verabreichung von Ixazomib ausgeschlossen.

### Umgang mit fehlenden Werten

Fehlende Daten werden als fehlend behandelt und es wird keine Datenanpassung vorgenommen, sofern nicht anders beschrieben. Für Daten von PRO-Endpunkten erfolgt eine Imputation fehlender Daten basierend auf spezifischen statistischen Methoden pro Instrument.

Als zensiert gewertet wurden: ein nicht dokumentierter Krankheitsprogress oder Tod zum Zeitpunkt der letzten angemessenen Erhebung, Lost to follow-up, Zurücknahme der Einverständniserklärung vor Krankheitsprogression oder Tod zum Zeitpunkt der letzten angemessenen Erhebung, Krankheitsprogression oder Tod nach mehr als einer versäumten Studienvsitede zum Zeitpunkt der letzten angemessenen Erhebung oder Beginn einer alternativen antineoplastischen Therapie vor Eintritt einer Krankheitsprogression zum Zeitpunkt der letzten angemessenen Erhebung vor Beginn der Folgetherapie.

### PRO-Instrumente

Die Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 und MY-20 wurde alle vier Wochen bis zum Eintritt eines Krankheitsprogresses erhoben und mittels deskriptiver Statistik berichtet. Eine klinische Relevanzschwelle (MID) von  $\geq 10$  Punkten wurde zugrunde gelegt. Die Veränderung der Punktwerte zu Baseline für die Subskalen bei jedem Post-Baseline-Besuch wird mittels kumulativer Verteilungsfunktion (CDF) präsentiert. Darüber hinaus wird der Endpunkt durch Verwendung eines linearen MMRM (Mixed Model Repeated Measures; random intercept only) mit den Kovariaten Behandlungsarm, Zeit, Interaktion zwischen Behandlungsarm und Zeit, Baselinewert und Stratifizierungsfaktoren ausgewertet.

Der Schmerz wurde mittels BPI-SF alle vier Wochen bis zum Eintritt eines Krankheitsprogresses (oder Tod) erhoben. Die statistische Analyse für die Veränderung zu Baseline erfolgte unter Verwendung eines linearen MMRM (Mixed Model Repeated Measures; random intercept only) mit den Kovariaten Behandlungsarm, Zeit, Interaktion zwischen Behandlungsarm und Zeit, Baselinewert, vorangegangene Therapien, ISS-Stadium bei Screening, Geschlecht, Abstammung und Alter.

Der EQ-5D wurde mittels deskriptiver Statistik berichtet, erhoben alle vier Wochen bis über den Krankheitsprogress hinaus bis zum Studienende. Die Analyse des Endpunktes erfolgte auf Basis der ITT-Population.

## 2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### 2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Insgesamt sind 722 Patienten in die Studie C16010 randomisiert und gleichmäßig auf die Behandlungsarme verteilt worden, Interventionsarm N=360 und Kontrollarm N=362. Die Behandlungsarme waren hinsichtlich ihrer Baselinecharakteristika vergleichbar. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts 12.07.2015 nahmen noch 38 % der Patienten im Interventionsarm und 37 % im Kontrollarm die Studienmedikation ein. Mehr als 60 % der Studienpopulation hatte bereits die Einnahme der Studienmedikation abgebrochen. Hauptgrund für den Abbruch der Behandlung stellte die Krankheitsprogression dar, gefolgt vom Auftreten unerwünschter Ereignisse und der Entscheidung der Patienten.

Die mittlere Behandlungsdauer in Tagen war in beiden Armen vergleichbar und betrug unter Ixazomib+LenDex 438,9 Tage und unter Placebo+LenDex 432,7 Tage. Die Anzahl Therapiezyklen pro Patient betrug in beiden Behandlungsarmen im Mittel ca. 16 Zyklen und auch die mediane Beobachtungszeit war mit 23,3 Monaten (Ixazomib+LenDex) und 22,9 Monaten (Placebo+LenDex) vergleichbar lang.

Tabelle 12: Allgemeine Angaben<sup>1)</sup>

Studie C16010	Ixazomib+LenDex N=360	Placebo+LenDex N=362
Randomisierte Patienten, n (%)	360 (100)	362 (100)
Patienten mit mindestens 1 Dosis, n (%)	361 (100) <sup>2)</sup>	359 (99) <sup>3)</sup>
Abbruch/Beendigung der Einnahme der Studienbehandlung, n (%)	224 (62)	229 (63)
Krankheitsprogression, n (%)	124 (34)	146 (40)
UE, n (%)	60 (17)	50 (14)
Entscheidung des Patienten, n (%)	8 (2)	11 (3)
Andere, n (%)	31 (9)	21 (6)
Fortsetzen der Studienbehandlung, n (%)	136 (38)	133 (37)

<b>Studie C16010</b>	<b>Ixazomib+LenDex N=360</b>	<b>Placebo+LenDex N=362</b>
Mindestens eine nachfolgende Antitumor-Therapie, n (%)	135 (37)	145 (40)
Kortikosteroide, n (%)	113 (31)	130 (36)
Proteasom-inhibitoren, n (%)	94 (26)	96 (27)
Immunmodulatoren, n (%)	77 (21)	80 (22)
Alkylanzien, n (%)	82 (22)	100 (28)
Andere, n (%)	36 (10)	25 (6)
Studienabbruch, n (%)	10 (3)	7 (2)
Entzug der Einverständniserklärung, n (%)	4 (1)	6 (2)
Lost to Follow-up, n (%)	2 (< 1)	0
Andere, n (%)	4 (1)	1 (< 1)
Teilnahme an PFS-Nachbeobachtung, n (%)		
Ja	52 (14)	35 (10)
Nein	172 (48)	194 (54)
Teilnahme an OS-Nachbeobachtung	172 (48)	185 (51)
Protokollverletzungen, n (%)	18 (5)	12 (3)
Anzahl Behandlungszyklen <sup>4)</sup> pro Patient		
MW (SD)	15,6 (9,14)	15,5 (8,89)
Median (min; max)	15,0 (1; 34)	15,0 (1; 34)
Behandlungstage pro Patient		
MW (SD)	438,9 (264,23)	432,7 (254,17)
Median (min; max)	446 (1; 961)	429 (1; 955)
Mediane Beobachtungszeit pro Patient		
Median (min; max)	23,3 (0; 32)	22,9 (0; 31)

<sup>1)</sup> Bezug Datenschnitt 12.07.2015

<sup>2)</sup> n=2 wurden von der Sicherheitspopulation des Interventionsarms ausgeschlossen, weil sie keine Studienmedikation erhielten. Zusätzlich wurden n=3 Patienten aufgenommen, aufgrund irrtümlicher Verabreichung von Ixazomib.

<sup>3)</sup> n=3 Patienten im Placeboarm wurden aus der Sicherheitspopulation ausgeschlossen, aufgrund irrtümlicher Verabreichung von Ixazomib.

<sup>4)</sup> Ein Behandlungszyklus ist definiert als Zyklus, an dem Ixazomib oder Placebo verabreicht wurde.

Abkürzungen: LenDex: Lenalidomid + Dexamethason; MW: Mittelwert; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschtes Ereignis

**Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulation in Studie C16010 zu Baseline – ITT-Population**

<b>Studie C16010 Charakteristika Kategorie</b>	<b>Ixazomib+LenDex N=360</b>	<b>Placebo+LenDex N=362</b>
<i>Alter (Jahre)</i>		
MW (SD)	65,5 (9,13)	65,8 (9,70)
Median (min; max)	66,0 (38; 91)	66,0 (30; 89)
<i>Altersklassen, n (%)</i>		
< 65 Jahre	148 (41)	157 (43)
≥ 65 Jahre – < 75 Jahre	153 (43)	135 (37)
≥ 75 Jahre	59 (16)	70 (19)
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
Männlich	207 (58)	202 (56)
Weiblich	153 (43)	160 (44)

<b>Studie C16010 Charakteristika Kategorie</b>	<b>Ixazomib+LenDex N=360</b>	<b>Placebo+LenDex N=362</b>
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>		
weiß	311 (86)	302 (83)
schwarz oder afroamerikanisch	7 (2)	6 (2)
asiatisch	30 (8)	34 (9)
chinesisch	5 (1)	5 (1)
andere	25 (7)	29 (8)
andere	4 (1)	3 (< 1)
nicht berichtet	6 (2)	14 (4)
<i>Region, n (%)</i>		
APAC	66 (18)	77 (21)
Europa	247 (69)	236 (65)
Nordamerika	47 (13)	49 (14)
<i>Anzahl Vortherapien, n (%)</i>		
1	224 (62)	217 (60)
2 oder 3	136 (38)	145 (40)
<i>Proteasominhibitor, n (%)</i>		
Exposition	249 (69)	253 (70)
Naive	111 (31)	109 (30)
<i>Vorherige IMiD-Therapie, n (%)</i>		
Exposition (Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid)	193 (54)	204 (56)
Naive	167 (46)	158 (44)
<i>ISS-Stadium bei Screening, n (%)</i>		
Stadium I oder II	314 (87)	318 (88)
Stadium III	46 (13)	44 (12)
<i>Zeit von der Initialdiagnose bis zur ersten Dosis Studienmedikation (Monate)</i>		
n (%)	360 (100)	362 (100)
MW (SD)	52,6 (37)	50,8 (38)
<i>Zeit von letzter Dosis der Vortherapie bis zur ersten Dosis Studienmedikation (Monate)</i>		
n (%)	360 (100)	362 (100)
MW (SD)	22,6 (22)	19,2 (21)
<i>Patientenstatus, n (%)</i>		
Rezidiv	277 (77)	279 (77)
Refraktär	40 (11)	40 (11)
Refraktär und Rezidiv	43 (12)	43 (12)
<i>Bestes klinisches Ansprechen auf vorherige Therapie, n (%)</i>		
CR	124 (34)	117 (32)
PR	198 (55)	210 (58)
StD	19 (5)	15 (4)
PD	7 (2)	11 (3)
Unbekannt	7 (2)	9 (2)
Andere	5 (1)	0

<b>Studie C16010 Charakteristika Kategorie</b>	<b>Ixazomib+LenDex N=360</b>	<b>Placebo+LenDex N=362</b>
<i>Patienten mit Stammzelltherapie, n (%)</i>	212 (59)	199 (55)
Allogene	6 (3)	4 (2)
Autologe	202 (95)	193 (97)
Beide	4 (2)	2 (1)
Unbekannt	0	0
<i>Zeit von der letzten Transplantation bis zur ersten Dosis Studienmedikation</i>		
n (%)	212	199
MW (SD)	43,0 (32)	44,5 (33)

Abkürzungen: APAC: Asien-Pazifik (umfasst die Regionen Asien, Australien und Ozeanien und Westpazifik) CR: Komplettes Ansprechen; IMiD: Immunmodulatorische Substanzen; ISS: International Staging System; LenDex: Lenalidomid + Dexamethason; MW: Mittelwert; PR: Partielles Ansprechen; SD: Standardabweichung; StD: Stabile Erkrankung

*Tabelle 14: Krankheitsspezifische Charakterisierung der Studienpopulation in Studie C16010 zu  
Baseline – ITT-Population*

<b>Studie C16010</b>	<b>Ixazomib+LenDex N=360</b>	<b>Placebo+LenDex N=362</b>
<i>Typisierung des Multiplen Myeloms bei Studienbeginn, n (%)</i>		
IgG	196 (54)	195 (54)
IgA	75 (21)	48 (13)
IgD	3 (< 1)	4 (< 1)
IgE	5 (1)	10 (3)
IgM	0	1 (< 1)
Biklonal	13 (4)	17 (5)
Freie Kappa-Leichtketten	34 (9)	50 (14)
Freie Lambda-Leichtketten	33 (9)	36 (10)
<i>Nachweis lytischer Knochenläsionen, n (%)</i>		
Vorhanden	252 (70)	253 (70)
Nicht Vorhanden	93 (26)	91 (25)
Unbekannt	15 (4)	18 (5)
<i>ECOG Performance Status, n (%)</i>		
0	180 (50)	170 (47)
1	156 (43)	164 (45)
2	18 (5)	24 (7)
3	0	0
4	0	0
Unbekannt	6 (1)	4 (< 1)
<i>Patienten mit auffälliger Zytogenetik, n (%)</i>		
Del 13, -13q	209 (64)	204 (61)
Del 17, -17p	130 (40)	114 (34)
t (4; 14)	36 (11)	33 (10)
t (6; 14)	43 (13)	30 (9)
t (8; 14)	0	0
t (11; 14)	0	0
t (12; 14)	7 (2)	4 (1)
t (14; 16)	0	0
t (14; 20)	4 (1)	9 (3)

Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LenDex: Lenalidomid + Dexamethason

## 2.6.2 Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen zwei Datenschnitte vor. Bei den Auswertungen handelt es sich um Interimsanalysen, die finale Analyse ist für 2020 vorgesehen. Darüber hinaus ist eine dritte Interimsanalyse bei annähernd 322 Ereignissen geplant.

Zum Zeitpunkt der ersten Interimsanalyse (30.10.2014) waren lediglich 22 % (107/486) der erwarteten OS-Ereignisse eingetroffen, das mediane Überleben wurde nicht erreicht. Die geschätzte 18-Monats-Gesamtüberlebensrate betrug unter Ixazomib+LenDex 83 % und unter Placebo+LenDex 80 %.

Zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse (12.07.2015) waren in der C16010-Studie in beiden Therapiearmen ähnlich viele Patienten verstorben, 23 % (n=81) der Patienten unter Ixazomib+LenDex und 25 % (n=90) der Patienten unter Placebo+LenDex. Das mediane Überleben wurde jeweils nicht erreicht (Tabelle 15). Überlebensraten basierend auf diesem Datenschnitt wurden nicht berichtet. Zur dritten geplanten Interimsanalyse liegen keine Daten vor. Die Studie läuft verblindet weiter.

Tabelle 15: Ergebnisse zum Gesamtüberleben in Studie C16010 – ITT-Population

Endpunkt Studie	Ixazomib+LenDex			Placebo+LenDex			Ixa+LenDex vs. Placebo+LenDex
	N <sup>1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	N <sup>1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	Hazard Ratio <sup>2)</sup> [95%-KI] p-Wert <sup>3)</sup>
1. Interimsanalyse – Datenschnitt 30.10.2014 <sup>4)</sup>							
Studie C16010	360	51 (14)	n. e.	362	56 (15)	n. e.	0,90 [0,62; 1,32] p = 0,59
2. Interimsanalyse – Datenschnitt 12.07.2015 <sup>5)</sup>							
Studie C16010	360	81 (23)	n. e.	362	90 (25)	n. e. [30,9; n. e.]	0,87 [0,64; 1,18] p = 0,36

<sup>1)</sup> Anzahl Patienten in der Auswertung

<sup>2)</sup> Berechnung des Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Proportion-Hazard-Regressionsmodell stratifiziert nach folgenden Faktoren: Vorangegangene Therapien (1, 2 oder 3), Proteasominhibitor (exponiert vs. naiv), ISS-Stage bei Screening (I oder II, III).

<sup>3)</sup> Berechnung der p-Werte basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach den Faktoren: Vorangegangene Therapien (1, 2 oder 3), Proteasominhibitor (exponiert vs. naiv), ISS-Stage bei Screening (I oder II, III)

<sup>4)</sup> Mediane Beobachtungszeit Ixazomib+LenDex 14,8 Monate (min; max: [13,63; 15,41]) und Placebo+LenDex 14,6 Monate (min; max: [13,57; 15,44]).

<sup>5)</sup> Mediane Beobachtungszeit 23,3 Monate (min; max: [21,91; 23,79]), Placebo+LenDex 22,9 Monate (min; max: [21,78; 23,56]).

Abkürzungen: ITT: Intention-to-treat; Ixa: Ixazomib; LenDex: Lenalidomid + Dexamethason; n. e. nicht erreicht

## 2.6.3 Morbidität

### Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben wurde durch ein unabhängiges Prüfkomitee bewertet. Zum Zeitpunkt der ersten Interimsanalyse (30.10.2014) erlitten 36 % der Patienten im Ixazomib+LenDex-Arm und 43 % der Patienten im Placebo+LenDex-Arm ein PFS-Ereignis. Das Risiko eines PFS-

Ereignisses verringerte sich für Patienten unter der Intervention statistisch signifikant um 26 % (HR: 0,74; 95%-KI [0,59; 0,94];  $p = 0,012$ ). Das mediane PFS betrug entsprechend 20,6 Monate vs. 14,7 Monate (Ixazomib+LenDex vs. Placebo+LenDex).

Zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse hatten 49 % vs. 54 % (Ixazomib+LenDex vs. Placebo+LenDex) ein Ereignis erlitten. Das mediane PFS betrug 20 Monate im Interventionsarm und 15,9 Monate im Kontrollarm bei einer HR von 0,82 (95%-KI [0,67; 1,0]  $p = 0,054$ ) [7].

*Tabelle 16: Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben (IRC-Bewertung) in Studie C16010 – ITT-Population*

Endpunkt Studie	Ixazomib+LenDex			Placebo+LenDex			Ixa+LenDex vs. Placebo+LenDex
	N <sup>1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	N <sup>1)</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	
1. Interimsanalyse – Datenschnitt 30.10.2014 <sup>4)5)</sup>							
Studie C16010	360	129 (36)	20,6 [17,2; n. e.]	362	157 (43)	14,7 [12,9; 17,6]	0,74 [0,59; 0,94] $p = 0,012$
2. Interimsanalyse – Datenschnitt 12.07.2015 <sup>6)</sup>							
Studie C16010	360	177 (49)	20,0 [18,0; 23,4]	362	195 (54)	15,9 [13,2; 18,8]	0,82 [0,67; 1,0] <sup>7)</sup> $p = 0,054$

<sup>1)</sup> Anzahl Patienten in der Auswertung

<sup>2)</sup> Berechnung des Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Proportion-Hazard-Regressionsmodell stratifiziert nach folgenden Faktoren: Vorangegangene Therapien (1, 2 oder 3), Proteasominhibitor (exponiert vs. naiv), ISS-Stage bei Screening (I oder II, III).

<sup>3)</sup> Berechnung der p-Werte basiert auf einem Log-Rank-Test, stratifiziert nach den Faktoren: Vorangegangene Therapien (1, 2 oder 3), Proteasominhibitor (exponiert vs. naiv), ISS-Stage bei Screening (I oder II, III)

<sup>4)</sup> Der p-Wert für das PFS erreichte die Wirksamkeitsgrenze für statistische Signifikanz ( $p = 0,0163$ ) und erfüllte die geplante primäre Analyse. Nach den im Studienprotokoll und Statistischen Analyseplan beschriebenen Anforderungen nach Erreichen des geplanten Signifikanzniveaus war jede nachfolgende PFS-Analyse eine nicht-inferentielle Analyse und vom pU nicht für formale statistische Testzwecke vorgesehen.

<sup>5)</sup> Mediane Nachbeobachtung in Monaten: Ixazomib 14,8 (13,63; 15,41), Placebo 14,6 (13,57; 15,44)

<sup>6)</sup> Mediane Nachbeobachtung in Monaten: Ixazomib 23,3 (21,91; 23,79), Placebo 22,9 (21,78; 23,56)

<sup>7)</sup> Quelle EMA (2016) [7]

Abkürzungen: Ixa: Ixazomib; k. A.: keine Angaben; LenDex: Lenalidomid + Dexamethason; n. e. nicht erreicht

### Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)

Der BPI-SF wurde bis zum Eintritt eines Progresses (oder Tod oder Studienabbruch) erhoben. Die Rücklaufquote für den BPI-SF lag bezogen auf die erwarteten Werte bis zum Ende der Behandlung bei annähernd 70 % (Ixazomib+LenDex 69 % vs. Placebo+LenDex 74 %). Dabei ist jedoch unklar, wie viele Studienteilnehmer zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wegen Tod oder Verlust aus der Studie für die Analyse nicht mehr zur Verfügung stehen konnten (zum zweiten Datenschnitt waren 23 % bzw. 25 % der Patienten verstorben). Zudem steigt die Anzahl erwarteter und erhobener Fragebögen zum Ende der Behandlung im Vergleich zu vorherigen Zyklen wieder an. Dabei bleibt jedoch offen, wie diese Varianz zu begründen ist. Bezogen auf die ITT-Population sank die Rücklaufquote ab Studienbeginn stetig. Eine Quote von 70 % wurde zuletzt zu Zyklus 8 erreicht, zum Ende der Behandlung lag diese bei 42 % vs. 44 % (Ixazomib+LenDex vs. Placebo+LenDex)

(Tabelle 17). Die Ergebnisse zum Zeitpunkt Ende der Behandlung werden trotz des oben beschriebenen unklaren Patientenflusses und niedriger Rücklaufquote und damit hoher Ergebnisunsicherheit zur Information dargestellt.

Tabelle 17: Rücklaufquote für BPI-SF in Studie C16010

Studie C16010	Ixazomib+LenDex N=360	Placebo+LenDex N=362
<b>Rücklaufquote – Erwartete Werte<sup>1)2)</sup></b>		
Studienbeginn Vervollständigt/erwartet, n (%)	340/360 (94)	344/362 (95)
Zyklus 8 Vervollständigt/erwartet, n (%)	263/273 (96)	268/281 (95)
Ende der Behandlung Vervollständigt/erwartet, n (%)	156/225 (69)	167/225 (74)
<b>Rücklaufquote – ITT-Population<sup>1)3)</sup></b>		
Studienbeginn Vervollständigt/ITT-Population, n (%)	350/360 (97)	353/362 (98)
Zyklus 8 Vervollständigt/ITT-Population, n (%)	252/360 (70)	255/362 (70)
Ende der Behandlung Vervollständigt/ITT-Population, n (%)	150/360 (42)	158/362 (44)

<sup>1)</sup> Bezug: Datenschnitt 12.07.2015

<sup>2)</sup> Die Erfüllung (Compliance) ist definiert als die Anzahl der tatsächlich ausgefüllten Fragebögen im Verhältnis zu den erwarteten Fragebögen. Die voraussichtliche Anzahl von Formularen ist die Gesamtzahl der möglichen ausgefüllten Fragebögen mit Bezug auf die per Studienprotokoll geplanten Erhebungszeitpunkte und des Eintritts des Todes.

<sup>3)</sup> Bezogen auf BPI-3-Schlimmster Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden

Abkürzungen: BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; ITT: Intention-to-treat; LenDex: Lenalidomid + Dexamethason; N: Anzahl Patienten

Für alle dargestellten Fragen des BPI-SF (Frage 3, 4, 6 und 9) ergeben sich vergleichbare Werte in beiden Behandlungsarmen über alle Beobachtungszeitpunkte. Zudem zeigen sich für alle ausgewerteten Fragen nur minimale Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Studienbeginn. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ergibt sich nicht. Außerdem gilt zu berücksichtigen, dass zum Ende der Behandlung in beiden Behandlungsarmen weniger als 45 % der Patienten in die Auswertung gingen und 53 % der Patienten begleitend Opioide einnahmen. Die Veränderung des Analgetikaverbrauchs zu Studienbeginn wurde nicht separat ausgewertet.

Tabelle 18: Zusammenfassung der Ergebnisse für BPI-SF in Studie C16010 – ITT-Population (MMRM)<sup>1)</sup>

Studie C16010	Ixazomib+LenDex			Placebo+LenDex			Ixa + LenDex vs. Placebo + LenDex
	N <sup>2)</sup>	n	LS Mean (SE)	N <sup>2)</sup>	n	LS Mean (SE)	LS MD [95%-KI] p-Wert <sup>3)</sup>
Stärkster Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (BPI-SF Frage 3)							
Studienbeginn	360	350	4,4 (0,62)	362	353	4,3 (0,62)	0,0 [-0,4; 0,4] p = 0,849

Studie C16010	Ixazomib+LenDex			Placebo+LenDex			Ixa + LenDex vs. Placebo + LenDex
Zyklus 8	360	252	-0,4 (0,41)	362	255	-0,3 (0,41)	-0,1 [-0,5; 0,3] p = 0,554
Ende der Behandlung	360	150	0,4 (0,42)	362	158	0,3 (0,42)	0,1 [-0,4; 0,5] p = 0,744
Geringster Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (BPI-SF Frage 4)							
Studienbeginn	360	349	2,7 (0,46)	362	352	2,7 (0,45)	0,0 [-0,3; 0,3] p = 0,901
Zyklus 8	360	251	-0,1 (0,31)	362	253	0,1 (0,31)	-0,1 [-0,4; 0,2] p = 0,382
Ende der Behandlung	360	149	0,4 (0,32)	362	158	0,5 (0,31)	-0,1 [-0,4; 0,2] p = 0,593
Schmerz in diesem Moment (BPI-SF Frage 6)							
Studienbeginn	360	348	3,4 (0,56)	362	352	3,3 (0,56)	0,0 [-0,3; 0,4] p = 0,843
Zyklus 8	360	251	-0,3 (0,36)	362	254	0,0 (0,36)	-0,2 [-0,6; 0,1] p = 0,132
Ende der Behandlung	360	149	0,2 (0,37)	362	157	0,3 (0,37)	0,0 [-0,4; 0,4] p = 0,868
Beeinträchtigung durch Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (Pain Interference Score, BPI-SF Frage 9)							
Studienbeginn	360	345	3,5 (0,56)	362	351	3,5 (0,56)	0,0 [-0,4; 0,4] p = 0,950
Zyklus 8	360	247	0,4 (0,35)	362	253	0,5 (0,35)	-0,1 [-0,4; 0,2] p = 0,439
Ende der Behandlung	360	145	1,1 (0,36)	362	153	1,1 (0,36)	0,0 [-0,4; 0,3] p = 0,877

<sup>1)</sup> Bezug: Datenschnitt 12.07.2015

<sup>2)</sup> Anzahl Patienten in der ITT-Auswertung

<sup>3)</sup> Berechnung Veränderung zu Baseline der Subskalenwerte basierend auf einem MMRM einschließlich Kovariaten Behandlungsgruppe, Visite, Ausgangswert, ISS-Stadium bei Screening, vorherige Therapien, Proteasominhibitor, Alter, Geschlecht, Abstammung. Der durchschnittliche Schmerz ist nicht enthalten in der Analyse aufgrund mangelnder Konvergenz im MMRM.

Abkürzungen: BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; ITT: Intention-to-treat; Ixa: Ixazomib; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Least Squares Mean Difference; LenDex: Lenalidomid + Dexamethason; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; SE: Standardfehler

## EQ-5D Visual Analogue Scale

Der EQ-5D wurde über den Krankheitsprogress hinaus erhoben. Die Rücklaufquote für die EQ-5D-VAS lag bezogen auf die erwarteten Werte bis zum Ende der Behandlung bei annähernd 70 % (Ixazomib+LenDex 71 % vs. Placebo+LenDex 73 %). Dabei ist jedoch unklar, wie viele Studienteilnehmer zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wegen Tod oder Verlust aus der Studie für die Analyse nicht mehr zur Verfügung stehen konnten (zum zweiten Datenschnitt waren 23 % bzw. 25 % der Patienten verstorben). Zudem steigt die Anzahl erwarteter und erhobener Fragebögen zum Ende der Behandlung im Vergleich zu vorherigen Zyklen wieder an. Dabei bleibt jedoch offen, wie diese Varianz zu begründen ist. Bezogen auf die ITT-Population sank die Rücklaufquote ab Studienbeginn stetig. Eine Quote von 72 % wurde zuletzt in beiden Behandlungsarmen zu Zyklus 8 erreicht, zum Ende der Behandlung lag diese bei 43 % vs. 45 % (Ixazomib+LenDex vs. Placebo+LenDex) (Tabelle 19). Die Ergebnisse zum Zeitpunkt Ende der Behandlung werden trotz

des oben beschriebenen unklaren Patientenflusses und niedriger Rücklaufquote und damit hoher Ergebnisunsicherheit zur Information dargestellt.

*Tabelle 19: Rücklaufquote für EQ-5D-VAS in Studie C16010*

Studie C16010	Ixazomib+LenDex N=360	Placebo+LenDex N=362
<b>Rücklaufquote – Erwartete Werte<sup>1)</sup></b>		
Studienbeginn Vervollständigt/erwartet, n (%)	332/360 (92)	347/362 (96)
Zyklus 8 Vervollständigt/erwartet, n (%)	257/273 (94)	263/281 (94)
Ende der Behandlung Vervollständigt/erwartet, n (%)	159/225 (71)	165/225 (73)
<b>Rücklaufquote – ITT-Population<sup>1)</sup></b>		
Studienbeginn Vervollständigt/ITT-Population, n (%)	352/360 (98)	354/362 (98)
Zyklus 8 Vervollständigt/ITT-Population, n (%)	258/360 (72)	260/362 (72)
Ende der Behandlung Vervollständigt/ITT-Population, n (%)	156/360 (43)	163/362 (45)

<sup>1)</sup> Bezug: Datenschnitt 12.07.2015

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5-Dimensional-Visual Analogue Scale; ITT: Intention-to-treat; LenDex: Lenalidomid+Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Auswertung

Im Verlauf von Studienbeginn bis Zyklus 8 kann ein leichter Anstieg des mittleren VAS-Wertes beobachtet werden. Bis zum Ende der Behandlung sanken die mittleren VAS-Werte in beiden Behandlungsarmen wieder auf das Niveau bei Studienbeginn. Die Messwerte zwischen den Behandlungsarmen unterschieden sich dabei nur gering voneinander. Zu berücksichtigen gilt, dass zum Ende der Behandlung in beiden Behandlungsarmen lediglich 45 % oder weniger der Patienten in die Auswertung eingingen.

*Tabelle 20: Zusammenfassung der Ergebnisse für EQ-5D-VAS in Studie C16010 – ITT-Population<sup>1)</sup>*

Studie C16010	Ixazomib+LenDex			Placebo+LenDex			Ixa + LenDex vs. Placebo + LenDex
	N <sup>2)</sup>	n	Mittelwert (SD)	N <sup>2)</sup>	n	Mittelwert (SD)	SMD [95%-KI] p-Wert <sup>4)</sup>
Studienbeginn <sup>3)</sup>	360	352	62,1 (21,3)	362	354	60,5 (20,8)	0,08 [-0,07; 0,22] p = 0,31
Zyklus 8	360	258	68,9 (17,8)	362	260	67,0 (18,5)	0,10 [-0,07; 0,28] p = 0,23
Ende der Behandlung	360	156	61,5 (19,6)	362	163	59,1 (22,6)	0,11 [-0,11; 0,33] p = 0,31

<sup>1)</sup> Bezug: Datenschnitt 12.07.2015

<sup>2)</sup> Anzahl Patienten in der ITT-Auswertung

<sup>3)</sup> Studienbeginn definiert als letzter Zeitpunkt vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation

<sup>4)</sup> Eigene Berechnung

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5-Dimensional-Visual Analogue Scale; ITT: Intention-to-treat; Ixa: Ixazomib; KI: Konfidenzintervall; LenDex: Lenalidomid + Dexamethason; SD: Standardabweichung; SMD: Standardized Mean Difference

## 2.6.4 Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde bis zum Eintritt eines Krankheitsprogresses erhoben. Die Rücklaufquote für die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20 lag bezogen auf die erwarteten Werte bis zum Ende der Behandlung bei annähernd 70 % (Ixazomib+LenDex 70 % vs. Placebo+LenDex 72 % und 71 %). Dabei ist jedoch unklar, wie viele Studienteilnehmer zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wegen Tod oder Verlust aus der Studie für die Analyse nicht mehr zur Verfügung stehen konnten (zum zweiten Datenschnitt waren 23 % bzw. 25 % der Patienten verstorben). Zudem steigt die Anzahl erwarteter und erhobener Fragebögen zum Ende der Behandlung im Vergleich zu vorherigen Zyklen wieder an. Dabei bleibt jedoch offen, wie diese Varianz zu begründen ist. Bezogen auf die ITT-Population sank die Rücklaufquote ab Studienbeginn stetig. Eine Quote von  $\geq 70$  % wurde zuletzt in beiden Behandlungsarmen zu Zyklus 8 erreicht, zum Ende der Behandlung lag diese bei 43 % vs. 43 % und 44 % (Ixazomib+LenDex vs. Placebo+LenDex) (Tabelle 21). Die Ergebnisse zum Zeitpunkt Ende der Behandlung werden trotz des oben beschriebenen unklaren Patientenflusses und niedriger Rücklaufquote und damit hoher Ergebnisunsicherheit zur Information dargestellt.

Tabelle 21: Rücklaufquote für EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20 in Studie C16010

Studie C16010	Ixazomib+LenDex N=360	Placebo+LenDex N=362
<b>Rücklaufquote EORTC QLQ-C30<sup>1)2)</sup> – Erwartete Werte</b>		
Studienbeginn Vervollständigt/erwartet, n (%)	337/360 (94)	349/362 (96)
Zyklus 8 Vervollständigt/erwartet, n (%)	258/273 (95)	259/281 (92)
Ende der Behandlung Vervollständigt/erwartet, n (%)	157/225 (70)	163/225 (72)
<b>Rücklaufquote EORTC QLQ-C30 – ITT-Population</b>		
Studienbeginn Vervollständigt/ITT-Population, n (%)	355/360 (99)	359/362 (99)
Zyklus 8 Vervollständigt/ITT-Population, n (%)	252/360 (70)	257/362 (71)
Ende der Behandlung Vervollständigt/ITT-Population, n (%)	155/360 (43)	158/362 (44)
<b>Rücklaufquote EORTC QLQ-MY20<sup>1)3)</sup> – Erwartete Werte</b>		
Studienbeginn Vervollständigt/erwartet, n (%)	335/360 (93)	348/362 (96)
Zyklus 8 Vervollständigt/erwartet, n (%)	258/273 (95)	260/281 (93)
Ende der Behandlung Vervollständigt/erwartet, n (%)	157/225 (70)	160/225 (71)
<b>Rücklaufquote EORTC QLQ-MY20 – ITT-Population</b>		
Studienbeginn Vervollständigt/ITT-Population, n (%)	354/360 (98)	359/362 (99)

Studie C16010	Ixazomib+LenDex N=360	Placebo+LenDex N=362
Zyklus 8 Vervollständig/ITT-Population, n (%)	256/360 (71)	256/362 (71)
Ende der Behandlung Vervollständig/ITT-Population, n (%)	155/360 (43)	156/362 (43)

<sup>1)</sup> Bezug: Datenschnitt 12.07.2015

<sup>2)</sup> Bezug: Global Health Index

<sup>3)</sup> Bezug: Subscale Score: Disease Symptoms

Abkürzungen: EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; ITT: Intention-to-treat; LenDex: Lenalidomid + Dexamethason; N: Anzahl Patienten

Bis zum Ende der Behandlung sanken die mittleren Werte des EORTC QLQ-C30 in den Behandlungsarmen um 6,4 und 8,0 Punkte (Verschlechterung der Lebensqualität) im Vergleich zu Studienbeginn. Die Messwerte zwischen den Behandlungsarmen unterschieden sich dabei nur gering voneinander. Zu keinem Erhebungszeitpunkt lag ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor. Es gilt zu berücksichtigen, dass zum Ende der Behandlung jeweils weniger als 45 % der Patienten in die Auswertung eingingen.

Tabelle 22: Zusammenfassung der Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Global Health Index) in Studie C16010 – ITT-Population<sup>1)</sup>

Studie C16010	Ixazomib+LenDex			Placebo+LenDex			Ixa + LenDex vs. Placebo + LenDex
	N <sup>2)</sup>	n	LS Mean (SE)	N <sup>2)</sup>	n	LS Mean (SE)	LS MD [95%-KI] p-Wert <sup>4)</sup>
Studienbeginn <sup>3)</sup>	360	355	54,4 (1,54)	362	359	53,3 (1,55)	2,1 [-1,1; 5,4] p = 0,195
Zyklus 8	360	252	0,4 (1,26)	362	257	0,6 (1,27)	-0,2 [-3,2; 2,8] p = 0,891
Ende der Behandlung	360	155	-6,4 (1,46)	362	158	-8,0 (1,45)	1,6 [-2,0; 5,2] p = 0,393

<sup>1)</sup> Bezug: Datenschnitt 12.07.2015

<sup>2)</sup> Anzahl Patienten in der ITT-Auswertung

<sup>3)</sup> Studienbeginn definiert als letzter Zeitpunkt vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation

<sup>4)</sup> Basierend auf einem linearen MMRM, einschließlich Kovariaten Behandlungsgruppe, Visite, Ausgangswert, ISS-Stadium bei Screening, vorherige Therapien, Proteasominhibitor, Alter, Geschlecht, Abstammung

Abkürzungen: EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; ITT: Intention-to-treat; Ixa: Ixazomib; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Least Squares Mean Difference; LenDex: Lenalidomid + Dexamethason; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; SE: Standardfehler

Im Vergleich zu Studienbeginn veränderten sich die mittleren EORTC-QLQ-MY20-Werte bis zum Ende der Behandlung nur gering. Zu keinem Erhebungszeitpunkt lag ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor. Es gilt zu berücksichtigen, dass zum Ende der Behandlung jeweils weniger als 45 % der Patienten in die Auswertung eingingen.

**Tabelle 23: Zusammenfassung der Ergebnisse für EORTC QLQ-MY20 (Subscale Score: Disease Symptoms) in Studie C16010 – ITT-Population<sup>1)</sup>**

Studie C16010	Ixazomib+LenDex			Placebo+LenDex			Ixa + LenDex vs. Placebo + LenDex
	N <sup>2)</sup>	n	LS Mean (SE)	N <sup>2)</sup>	n	LS Mean (SE)	LS MD [95%-KI] p-Wert <sup>4)</sup>
Studienbeginn <sup>3)</sup>	360	354	32,6 (1,52)	362	359	33,4 (1,53)	-0,8 [-4,0; 2,4] p = 0,626
Zyklus 8	360	256	-7,2 (1,10)	362	256	-7,4 (1,11)	0,2 [-2,3; 2,8] p = 0,869
Ende der Behandlung	360	155	-1,5 (1,26)	362	156	-2,0 (1,26)	0,5 [-2,6; 3,5] p = 0,755

<sup>1)</sup> Bezug: Datenschnitt 12.07.2015

<sup>2)</sup> Anzahl Patienten in der ITT-Auswertung

<sup>3)</sup> Studienbeginn definiert als letzter Zeitpunkt vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation

<sup>4)</sup> Basierend auf einem linearen MMRM, einschließlich Kovariaten Behandlungsgruppe, Visite, Ausgangswert, ISS-Stadium bei Screening, vorherige Therapien, Proteasominhibitor, Alter, Geschlecht, Abstammung

Abkürzungen: EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; ITT: Intention-to-treat; Ixa: Ixazomib; KI: Konfidenzintervall; LS MD: Least Squares Mean Difference; LenDex: Lenalidomid + Dexamethason; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; SE: Standardfehler

## 2.6.5 Subgruppenanalysen

Für den primären und sekundären Endpunkt waren a priori Subgruppenanalysen geplant. Interaktionsterme für Subgruppenunterschiede wurden nicht berichtet. Mit Bezug auf die entsprechenden Forest Plots und dargestellten Konfidenzintervalle wurden keine auffälligen Subgruppen identifiziert.

## 2.6.6 Sicherheit

Die nachfolgenden Auswertungen zur Sicherheit von Ixazomib erfolgten für Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Sicherheitspopulation). Zwei Patienten erhielten keine Studienmedikation und wurden von der Analyse ausgeschlossen. Weitere drei Patienten, die ursprünglich dem Kontrollarm zugewiesen waren, bekamen versehentlich eine Dosis des Studienmedikamentes verabreicht. Die Sicherheitspopulation besteht somit insgesamt aus 720 Patienten, verteilt auf N=361 im Interventionsarm und N=359 im Kontrollarm. Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts (12.07.2015) erhielten noch 136 Patienten (38 %) im Interventionsarm und 133 Patienten (37 %) im Kontrollarm die Studienbehandlung. Die Behandlungsdauer in Tagen war im Placeboarm mit 433 Tagen etwas kürzer als unter Ixazomib+LenDex mit 439 Tagen. In beiden Studienarmen wurden Patienten im Durchschnitt 16 Behandlungszyklen verabreicht.

## Unerwünschte Ereignisse

Im Behandlungsarm (Ixazomib+LenDex) und auch im Kontrollarm (Placebo+LenDex) trat bei fast jedem Studienteilnehmer (98 % und 99 %) der Studie C16010 ein unerwünschtes Ereignis auf. 74 % der Patienten erlitten unter der Behandlung mit Ixazomib+LenDex ein UE  $\geq 3$ , 47 % ein schwerwiegendes UE und 17 % der Patienten im Interventionsarm brachen die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab. Vergleichbar viele UE NCI-CTCAE-Grad  $\geq 3$ , schwerwiegende UE

und Therapieabbrüche aufgrund von UE waren auch im Kontrollarm zu beobachten (Tabelle 24). Die Ergebnisse sind nicht statistisch signifikant.

Tabelle 24: Zusammenfassung der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse in Studie C16010 – Sicherheitspopulation<sup>1)</sup>

Studie Endpunkt	Ixazomib+LenDex N <sup>2)</sup> =361 <sup>3)</sup>	Placebo+LenDex N <sup>2)</sup> =359 <sup>4)</sup>	Ixa + LenDex vs. Placebo + LenDex
C16010	Patienten mit Ereignis, n (%)	Patienten mit Ereignis, n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>5)</sup>
UE	355 (98)	357 (99)	-
UE des NCI-CTCAE-Grades $\geq 3$	267 (74)	247 (69)	1,07 [0,98; 1,18] p = 0,13
SUE	168 (47)	177 (49)	0,94 [0,81; 1,10] p = 0,46
Therapieabbruch aufgrund von UE <sup>6)</sup>	60 (17)	50 (14)	1,19 [0,84; 1,69] p = 0,32

<sup>1)</sup> Bezug: Datenschnitt 12.07.2015

<sup>2)</sup> Anzahl Patienten in der Auswertung

<sup>3)</sup> n=2 wurden ausgeschlossen, weil sie keine Studienmedikation erhielten. Zusätzlich wurden n=3 Patienten aufgenommen, aufgrund irrtümlicher Verabreichung von Ixazomib.

<sup>4)</sup> Es wurden n=3 Patienten aufgrund irrtümlicher Verabreichung von Ixazomib ausgeschlossen.

<sup>5)</sup> Eigene Berechnung

<sup>6)</sup> Therapieabbruch bezieht sich auf den Abbruch des gesamten Therapie-Regimen für die Intention-to-Treat-Population (N=362 für Placebo + LenDex und N=360 für Ixazomib + LenDex).

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Ixa: Ixazomib; KI: Konfidenzintervall; LenDex: Lenalidomid + Dexamethason; N: Anzahl Patienten; NCI: National Cancer Institute; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse

### Häufige unerwünschte Ereignisse ( $\geq 10\%$ ), UE von besonderem Interesse

In Tabelle 25 sind die in Studie C16010 bei  $\geq 10\%$  der Patienten aufgetretenen unerwünschten Ereignisse nach Systemorganklassen und Preferred Term wiedergegeben.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse ( $\geq 10\%$ ) von besonderem Interesse waren Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen des Blutes und lymphatischen Systems, gastrointestinale Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und Unterhaut, Atemwegs-, thorakale und Mediastinalerkrankungen, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Infektionen und Pilzbefall, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Erkrankungen des Auges, Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen und psychiatrische Erkrankungen. Die Ergebnisse sind konsistent mit denen der ersten Analyse (30.10.2014), abgesehen von Katarakt und Tremor, die die 10 %-Grenze mit dem zweiten Datenschnitt 12.07.2015 und lediglich im Kontrollarm erreichten.

Unter der Behandlung mit Ixazomib+LenDex wiesen signifikant mehr Patienten Erkrankungen der Haut und Unterhaut sowie Erkrankungen des Auges auf.

Tabelle 25: Zusammenfassung der Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse gemäß MedDRA Systemorganklasse und Preferred Term mit Inzidenz  $\geq 10\%$  in Studie C16010 – Sicherheitspopulation<sup>1)</sup>

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Ixazomib+LenDex N <sup>2</sup> =361 <sup>3)</sup>	Placebo+LenDex N <sup>2</sup> =359 <sup>4)</sup>	Ixa + LenDex vs. Placebo + LenDex
	Patienten mit Ereignis, n (%)	Patienten mit Ereignis, n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>5)</sup>
<b>Erkrankungen des Nerven- systems</b>	<b>222 (61)</b>	<b>207 (58)</b>	<b>1,07 [0,95; 1,20]; p = 0,29</b>
Kopfschmerz	44 (12)	42 (12)	
Periphere sensorische Neuropathie	69 (19)	53 (15)	
Schwindel	49 (14)	35 (10)	
Tremor	21 (6)	37 (10)	
<b>Erkrankungen des Blutes und lymphatischen Systems</b>	<b>184 (51)</b>	<b>172 (48)</b>	<b>1,06 [0,92; 1,23]; p = 0,41</b>
Anämie	103 (29)	98 (27)	
Neutropenie	103 (29)	92 (26)	
Thrombozytopenie	86 (24)	41 (11)	
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>	<b>268 (74)</b>	<b>245 (68)</b>	<b>1,09 [0,99; 1,19]; p = 0,08</b>
Diarrhoe	164 (45)	139 (39)	
Erbrechen	84 (23)	42 (12)	
Obstipation	126 (35)	94 (26)	
Übelkeit	104 (29)	79 (22)	
<b>Atemwegs-, thorakale und Media- stinalerkrankungen</b>	<b>163 (45)</b>	<b>155 (43)</b>	<b>1,05 [0,89; 1,23]; p = 0,59</b>
Dyspnoe	40 (11)	40 (11)	
Husten	58 (16)	57 (16)	
<b>Erkrankungen der Haut und Unterhaut</b>	<b>185 (51)</b>	<b>140 (39)</b>	<b>1,31 [1,12; 1,55]; p = 0,001</b>
Juckreiz	38 (11)	25 (7)	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort</b>	<b>237 (66)</b>	<b>232 (65)</b>	<b>1,02 [0,91; 1,13]; p = 0,77</b>
Fatigue	106 (29)	102 (28)	
Asthenie	58 (16)	57 (16)	
Ödeme (peripher)	101 (28)	73 (20)	
Fieber	56 (16)	75 (21)	
<b>Infektionen und Pilzbefall</b>	<b>276 (76)</b>	<b>266 (74)</b>	<b>1,03 [0,95; 1,12]; p = 0,46</b>

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Ixazomib+LenDex N <sup>2</sup> =361 <sup>3)</sup>	Placebo+LenDex N <sup>2</sup> =359 <sup>4)</sup>	Ixa + LenDex vs. Placebo + LenDex
	Patienten mit Ereignis, n (%)	Patienten mit Ereignis, n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>5)</sup>
Infektionen der oberen Atemwege	83 (23)	70 (19)	
Nasopharyngitis	81 (22)	73 (20)	
Bronchitis	60 (17)	51 (14)	
Pneumonie	41 (11)	44 (12)	
<b>Erkrankungen des Auges</b>	<b>116 (32)</b>	<b>83 (23)</b>	<b>1,39 [1,09; 1,77]; p = 0,007</b>
Katarakt	28 (8)	37 (10)	
<b>Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen</b>	<b>131 (36)</b>	<b>123 (34)</b>	<b>1,06 [0,87; 1,29]; p = 0,57</b>
Appetitverlust	46 (13)	38 (11)	
Hypokalämie	47 (13)	37 (10)	
<b>Skelettmuskulatur- und Binde- gewebserkrankungen</b>	<b>233 (65)</b>	<b>226 (63)</b>	<b>1,03 [0,92; 1,14]; p = 0,66</b>
Arthralgie	45 (12)	39 (11)	
Muskelspasmen	66 (18)	95 (26)	
Rückenschmerz	87 (24)	62 (17)	
Schmerzen in Extremitäten	43 (12)	31 (9)	
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>124 (34)</b>	<b>144 (40)</b>	<b>0,86 [0,71; 1,04]; p = 0,11</b>
Schlaflosigkeit	73 (20)	98 (27)	

<sup>1)</sup> Bezug: Datenschnitt 12.07.2015

<sup>2)</sup> Anzahl Patienten in der Auswertung

<sup>3)</sup> n=2 wurden ausgeschlossen, weil sie keine Studienmedikation erhielten. Zusätzlich wurden n=3 Patienten aufgenommen, aufgrund irrtümlicher Verabreichung von Ixazomib.

<sup>4)</sup> Es wurden n=3 Patienten aufgrund irrtümlicher Verabreichung von Ixazomib ausgeschlossen.

<sup>5)</sup> Eigene Berechnung

Abkürzungen: Ixa: Ixazomib; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; LenDex: Lenalidomid + Dexamethason; N: Anzahl Patienten; RR: Relatives Risiko

### 3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

#### 3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Ixazomib

Gemäß Zulassung ist Ixazomib (NINLARO®) in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason indiziert zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben [25]. Ixazomib (NINLARO®) unterhält eine Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Die Zulassung durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) besteht seit dem 21. November 2016.

Die vorliegende Nutzenbewertung zu Ixazomib basiert auf der Zulassungsstudie C16010 [11,12,13]. Von einer Übertragbarkeit der Zulassungspopulation auf den deutschen Versorgungskontext ist auszugehen. In die zulassungsbegründende Studie C16010 wurden Patienten mit rezidivierendem und/oder refraktärem Multiplen Myelom mit mindestens einer bis drei Vortherapien eingeschlossen. Untersucht wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Im Rahmen der 2. Änderung des Studienprotokolls ist die Rekrutierung von zusätzlichen Patienten ausschließlich in chinesischen Zentren geplant worden (China Continuation Study, CCS). Der pU stellt in seinem Nutzendossier die Ergebnisse der Original-Studienpopulation und dieser CCS-Population dar und hat dafür zusätzliche Auswertungen vorgenommen. Der Anteil der chinesischen Patienten an der Gesamtpopulation beträgt ca. 15 %. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden aus verschiedenen Gründen ausschließlich die Ergebnisse der Original-Studienpopulation der Studie C16010 berücksichtigt. Eine zusätzliche Rekrutierung von Patienten ist nicht nachvollziehbar, da die primär geplante Fallzahl mit der Original-Studienpopulation erreicht wurde. Die zusätzlich rekrutierten chinesischen Patienten unterscheiden sich zudem hinsichtlich ihrer Baselinecharakteristika von der Original-Studienpopulation. So sind die chinesischen Patienten vergleichsweise jünger (< 65 Jahre 73 % vs. 42 %), 2/3 waren männlich (68 % vs. 57 %), die durchschnittliche Zeit von der Initialdiagnose bis zur Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation war deutlich kürzer (37,4 Monate vs. 57,1 Monate), die Patienten waren schwerer erkrankt (ISS-Stadium I: 20 % vs. 32 %, Stadium III: 36 % vs. 22 %) und mehr als die Hälfte der eingeschlossenen Patienten waren refraktär (55 % vs. 11 %), während weniger als ein Viertel der Patienten den Status rezidivierend aufwiesen (23 % vs. 77 %). Darüber hinaus werden für die statistischen Auswertungen der beiden Populationen jeweils unterschiedliche Datenschnitte verwendet. Post-hoc erfolgte dann ebenfalls eine PFS-Analyse für Patienten aus Nordasien (China, Japan, Südkorea), da diese einen überproportional großen Effekt auf das PFS der Gesamtpopulation hatten. Aus diesen Gründen ist eine mögliche Effektverzerrung durch die zusätzlich rekrutierten chinesischen Patienten nicht außer Acht zu lassen.

In der Zulassungsstudie C16010 werden außerdem Patientenpopulationen mit bestimmten zytogenetischen Merkmalen gesondert betrachtet. Diese Merkmale seien insbesondere für einen frühen Progress verantwortlich, weshalb Patienten, die eine derartige Zytogenetik (del(17p), t(4;14), t(14;16) aufweisen, als Hochrisikopopulation gelten. Aufgrund von Unsicherheiten in der Interpretation der post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen und teils widersprüchlicher Ergebnisse in der ersten und zweiten Interimsanalyse der Studie C16010 sind die Hochrisikopopulationen im Rahmen der Zulassung von Ixazomib durch die EMA [7] nicht weiter berücksichtigt und auch vom pU in seinem Nutzendossier nicht adressiert worden. Zudem erscheint

die Relevanz derartiger Hochrisikogruppen auch in der Literatur uneinheitlich. Dementsprechend sind diese Subgruppen nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen.

### **3.2 Design und Methodik der Studie C16010**

Bei der Zulassungsstudie C16010 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie im Parallelgruppendesign zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Ixazomib+LenDex) im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Placebo+LenDex). Die Patientenpopulation bestand aus erwachsenen Patienten mit rezidivierendem/refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.

Eine Stratifizierung der Population wurde nach den Faktoren eine vs. zwei oder drei Vortherapien, Proteasom-inhibitor-exponiert vs. Proteasom-inhibitor-naiv und ISS-Stadium bei Screening (I oder II vs. III) vorgenommen. Es waren drei Interimsanalysen (IA) und eine finale Analyse für den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS, 2 IA) und den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben (OS, 3 IA) geplant. Im Rahmen der zweiten Änderung des Studienprotokolls wurden zusätzlich Patienten ausschließlich in chinesischen Studienzentren in die Studie C16010 rekrutiert (CCS-Population). Für diese Patienten erfolgte keine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zytogenetischer Merkmale. Die CCS-Population wird für die vorliegende Nutzenbewertung von Ixazomib nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt 3.1). Alle nachfolgenden Ausführungen zur Studie C16010 beziehen sich auf die im Originalstudienprotokoll beschriebene Studienpopulation (N=722 Patienten).

Zwischen dem 28. August 2012 und dem 27. Mai 2014 wurden insgesamt 722 Patienten in 147 Zentren in 26 Ländern in die Studie C16010 aufgenommen. Die Studie läuft aktuell verblindet weiter, die finale Analyse ist für Dezember 2020 vorgesehen [10]. Von den 722 randomisierten Patienten wurden N=360 Patienten dem Interventionsarm Ixazomib+LenDex und N=362 Patienten dem Kontrollarm Placebo+LenDex zugeordnet. Zwei Patienten des Interventionsarms erhielten keine Studienmedikation. Zusätzlich wurden drei Patienten des Kontrollarms irrtümlich mit Ixazomib behandelt. Die Patienten erhielten 4 mg Ixazomib oral verabreicht einmal wöchentlich an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Behandlungszyklus. Lenalidomid wurde als 25 mg Initialdosis einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 eines 28-tägigen Behandlungszyklus eingenommen. Die Initialdosis Dexamethason betrug 40 mg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-tägigen Behandlungszyklus. Die Behandlung sollte bis zum Eintritt eines Krankheitsprogresses oder einer inakzeptablen Toxizität durchgeführt werden [25]. Studienteilnehmer, das gesamte Studienpersonal sowie der Sponsor waren für die Dauer der Studie verblindet. Nur das unabhängige statistische Zentrum (ISC) und das Independent Data Monitoring Committee (IDMC) hatten Zugriff auf unverblindete individuelle Patientendaten im elektronischen Datenerfassungssystem.

Die Behandlungsarme der Studie C16010 waren hinsichtlich ihrer Baselinecharakteristika vergleichbar. Die Studienteilnehmer waren im Durchschnitt 66 Jahre alt, etwas mehr als die Hälfte war männlich (Intervention: 58 % und Kontrolle: 56 %) und wurde unter ISS-Stadium I oder II klassifiziert. Die meisten Patienten hatten eine Vortherapie erhalten und wiesen einen rezidivierenden Krankheitsstatus auf. Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts 12.07.2015 nahmen noch 38 % der Patienten im Interventionsarm und 37 % im Kontrollarm die Studienmedikation ein. Mehr als 60 % der Studienpopulation hatte bereits die Einnahme der Studienmedikation

abgebrochen. Hauptgrund für den Abbruch der Behandlung stellte die Krankheitsprogression dar, gefolgt vom Auftreten unerwünschter Ereignisse und der Entscheidung der Patienten.

Die mittlere Behandlungsdauer in Tagen war in beiden Armen vergleichbar und betrug unter Ixazomib+LenDex 438,9 Tage und unter Placebo+LenDex 432,7 Tage. Die Anzahl verabreichter Therapiezyklen pro Patient betrug in beiden Behandlungsarmen im Mittel ca. 16 und auch die mediane Beobachtungszeit war mit 23,3 Monaten (Ixazomib+LenDex) und 22,9 Monaten (Placebo+LenDex) vergleichbar lang. Aufgrund des Studiendesigns und der dargelegten Studiencharakteristika ist für die Studie C16010 von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen (Tabelle 12 bis Tabelle 14).

Die Fallzahlplanung und statistischen Auswertungen der Studie C16010 sind im SAP beschrieben [16]. Die Fallzahlberechnung mit einer statistischen Power von 80 % erfolgte für den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben (OS). Für den primären Endpunkt PFS (Progressionsfreies Überleben) waren zwei Interimsanalysen, für den sekundären Endpunkt OS drei Interimsanalysen und abschließend eine finale Analyse (bei ca. 486 Todesfällen) geplant. Bei annähernd 262 eingetretenen Ereignissen (Krankheitsprogression/Tod) und nach ca. 24,5 Monaten nach Einschluss des ersten Patienten in die Studie erfolgte die erste Interimsanalyse mit Datenschnitt am 30. Oktober 2014. Die zweite Interimsanalyse für das PFS und OS sowie der zweite Datenschnitt für die Auswertung der verbleibenden Endpunkte erfolgte am 12. Juli 2015. Die Rücklaufquote der PRO-Instrumente BPI-SF, EQ-5D-VAS und EORTC QLQ(-C30 und -MY20) bezogen auf die ITT-Population war bereits ab der Hälfte der verabreichten Behandlungszyklen (ab Zyklus 8) jeweils < 70 %.

### **3.3 Wirksamkeit**

#### **Mortalität**

Anhand der vorliegenden Interimsanalysen konnte für das Gesamtüberleben kein signifikanter Unterschied zwischen Ixazomib+LenDex und Placebo+LenDex gezeigt werden (Datenschnitt 30.10.2014: HR = 0,90; 95%-KI [0,62; 1,32]; p = 0,59; Datenschnitt 15.07.2015: HR = 0,87; 95%-KI [0,64; 1,18]; p = 0,36). Das mediane Überleben wurde jeweils nicht erreicht. Zur dritten geplanten Interimsanalyse liegen keine Daten vor. Die Studie läuft verblindet weiter, die finale Analyse wird für 2020 erwartet.

Die Aussagesicherheit der Ergebnisse ist aufgrund der begrenzten Datenreife (verdeutlicht durch das Nicht-Erreichen des medianen Überlebens und durch einen Anteil von 35 % (171/486) der erreichten von den geplanten Events) eingeschränkt.

#### **Progressionsfreies Überleben (primärer Endpunkt)**

Eine Bewertung der Patientenrelevanz des Endpunkts progressionsfreies Überleben ist aufgrund fehlender Belege zur Validität als Surrogatparameter für Morbidität, Mortalität und/oder gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht möglich. Die patientenrelevante Teilkomponente Tod wird bereits durch den Endpunkt Gesamtüberleben abgebildet. Die Ergebnisse des PFS werden aufgrund der fraglichen Patientenrelevanz und Validität nicht zur Herleitung des Zusatznutzens herangezogen.

Das geplante Signifikanzlevel wurde zum Zeitpunkt der ersten Interimsanalyse erreicht und es zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Ixazomib+LenDex (HR: 0,74; 95%-KI [0,59; 0,94]; p = 0,012). Das mediane PFS war um 6 Monate unter Ixazomib im Vergleich zur Kontrollintervention

erhöht (medianes PFS 20,6 Monate vs. 14,7 Monate). In der zweiten Interimsanalyse (Datenschnitt 12. Juli 2015) ist dieser Behandlungseffekt zwischen den Vergleichsarmen bereits reduziert (HR: 0,82; 95%-KI [0,67; 1,00]  $p = 0,054$ ).

### **Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)**

Die Selbsteinschätzung von Schmerz wurde in der Studie C16010 mittels BPI-SF erfasst. Die Rücklaufquote lag bezogen auf die ITT-Population insgesamt ab der Hälfte der im Durchschnitt verabreichten Behandlungszyklen unter 70 %. Fehlende Werte sollten durch eine statistische Auswertung mittels MMRM ausgeglichen werden. Für alle dargestellten Fragen des BPI-SF (Frage 3, 4, 6 und 9) ergeben sich vergleichbare Werte in beiden Behandlungsarmen über alle Beobachtungszeitpunkte und nur minimale Veränderungen der Mittelwerte im Vergleich zu Studienbeginn. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht zu beobachten. Zu berücksichtigen ist außerdem, dass 53 % der Patienten begleitend Opioiden einnahmen und die Veränderung des Analgetikaverbrauchs im Vergleich zu Studienbeginn nicht separat ausgewertet wurde. Trotz MMRM-Analyse sind die Ergebnisse des Endpunktes aufgrund geringer Rücklaufquote zum Ende der Behandlung (weit unter < 70 %) nicht verwertbar.

### **EQ-5D-VAS**

Die Selbsteinschätzung des Gesundheitszustandes wurde in der Studie C16010 mit der VAS des EQ-5D ermittelt. Die Rücklaufquote war wie für den BPI-SF nach ca. der Hälfte der durchschnittlich verabreichten Behandlungszyklen < 70 %. Im Verlauf der Studie kann ein leichter Anstieg des mittleren VAS-Wertes beobachtet werden, der bis zum Ende der Behandlung in beiden Behandlungsarmen wieder auf das Niveau bei Studienbeginn zurückkehrte. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsarmen wurde nicht beobachtet. Aufgrund der geringen Rücklaufquote zum Zeitpunkt Ende der Behandlung (43 % vs. 45 %) sind die Ergebnisse nicht verwertbar.

### **3.3.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit**

Bei niedrigem Verzerrungspotential zeigten sich für die berücksichtigten Endpunkte der Kategorien Morbidität (BPI-SF und EQ-5D) und Mortalität (OS) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Ixazomib+LenDex und Placebo+LenDex.

Basierend auf zwei Interimsanalysen basieren die Ergebnisse des Endpunktes Gesamtüberleben auf 22 % und 35 % der geplanten Ereignisse ( $n=486$ ). Eine abschließende Bewertung des Endpunktes ist zum Zeitpunkt der finalen Analyse möglich.

Der primäre Endpunkt PFS wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

## **3.4 Lebensqualität**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie C16010 mittels ausgewählter Skalen der Instrumente EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 erhoben.

Die Rücklaufquote von mehr als 70 % wurde in beiden Armen zuletzt nach etwa der Hälfte der im Durchschnitt verabreichten Behandlungszyklen (Zyklus 8) erreicht, zum Ende der Behandlung lag diese bei 43 % vs. 43 % und 43 % vs. 44 % (Ixazomib+LenDex vs. Placebo+LenDex). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsarmen wurde für beide Skalen zu keinem

Erhebungszeitpunkt erreicht. Responderanalysen wurden nicht vorgelegt. Auch bei niedriger Rücklaufquote wurden die Ergebnisse zum Zeitpunkt Ende der Behandlung zur Information ergänzend dargestellt. Trotz MMRM-Analyse sind die Ergebnisse des Endpunktes Lebensqualität aufgrund der geringen Rücklaufquote zum Ende der Behandlung (weit unter < 70 %) nicht verwertbar.

### **3.4.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität**

Bei niedrigem Verzerrungspotential und unter Berücksichtigung der Verwertbarkeit der vorliegenden Ergebnisse weisen die beobachteten mittleren Veränderungen der Lebensqualität auf den präspezifizierten Skalen zu keinem Erhebungszeitpunkt einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.

## **3.5 Sicherheit**

Die bewertete Sicherheitspopulation besteht aus 720 Patienten, verteilt auf N=361 im Interventionsarm und N=359 im Kontrollarm. Zwei Patienten des Interventionsarms erhielten keine Studienmedikation. Zusätzlich wurden drei Patienten des Kontrollarms irrtümlich mit Ixazomib behandelt. In beiden Studienarmen wurden im Durchschnitt 16 Behandlungszyklen verabreicht. Das Verzerrungspotential der Sicherheitsendpunkte wird insgesamt als niedrig angesehen.

### **Unerwünschte Ereignisse**

In beiden Behandlungsarmen trat in der Studie C16010 unter der Studienbehandlung bei annähernd jedem Patienten ein unerwünschtes Ereignis auf (98 % Ixazomib+LenDex und Placebo+LenDex 99 %). 74 % der Patienten im Interventionsarm erlitten unter der Behandlung mit Ixazomib+LenDex ein UE  $\geq 3$ , 47 % ein schwerwiegendes UE und 17 % der Patienten im Interventionsarm brachen die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab. Im Kontrollarm waren die Ereignisraten vergleichbar. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen wurde nicht beobachtet.

### **Häufige unerwünschte Ereignisse ( $\geq 10$ %), UE von besonderem Interesse**

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse ( $\geq 10$  %) von besonderem Interesse waren Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen des Blutes und lymphatischen Systems, gastrointestinale Erkrankungen, Erkrankungen der Haut und Unterhaut, Atemwegs-, thorakale und Mediastinalerkrankungen, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Infektionen und Pilzbefall, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Erkrankungen des Auges, Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen und psychiatrische Erkrankungen. Die Ergebnisse sind konsistent mit denen der ersten Analyse (Datenschnitt 30.10.2014), abgesehen von Katarakt und Tremor, die die 10 %-Grenze mit dem zweiten Datenschnitt 12.07.2015 und lediglich im Kontrollarm erreichten.

Unter der Behandlung mit Ixazomib+LenDex wiesen signifikant mehr Patienten Erkrankungen der Haut und Unterhaut sowie Erkrankungen des Auges auf.

### **3.5.1 Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit**

Bei niedrigem Verzerrungspotential lässt sich kein erhöhtes Nebenwirkungsprofil unter der Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason nachweisen. Zu den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse, die mit einem erhöhten Risiko durch die Intervention einhergehen, zählen Erkrankungen der Haut und Unterhaut sowie Erkrankungen des Auges.

## 4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. [25]

Die Behandlung muss von einem Arzt, der Erfahrung in der Behandlung des Multiplen Myeloms besitzt, eingeleitet und überwacht werden.

Da NINLARO in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason angewendet wird, sind die Fachinformationen dieser Arzneimittel im Hinblick auf zusätzliche Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu beachten.

Thrombozytopenie wurde bei mit NINLARO behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8), wobei der Thrombozyten-Nadir in der Regel zwischen den Tagen 14–21 eines jeden 28-tägigen Zyklus auftrat und bis zum Beginn des nächsten Zyklus eine Erholung auf den Ausgangswert erfolgte (siehe Abschnitt 4.8). Während der Behandlung mit NINLARO sollten die Thrombozytenzahlen mindestens monatlich kontrolliert werden. Gemäß der Fachinformation von Lenalidomid sollte in den ersten drei Zyklen eine häufigere Kontrolle in Betracht gezogen werden. Eine Thrombozytopenie kann mit Dosisanpassungen (siehe Abschnitt 4.2) und Thrombozyten-Transfusionen gemäß den medizinischen Leitlinien behandelt werden.

## 5 Zusammenfassung der Bewertung

Ixazomib (NINLARO®) in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ist zugelassen für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben [25]. Die Nutzenbewertung von Ixazomib basiert auf der zulassungsbegründenden Studie C16010 [11,12,13]. Bei der Studie C16010 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie im Parallelgruppendesign zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Die Ergebnisse der Studie C16010 werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Ixazomib ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 26: Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse

Studie C16010 Endpunkt	Ixazomib+LenDex vs. Placebo+LenDex	Effekt
<b>Mortalität</b>	<b>HR [95%-KI], p-Wert</b>	
Gesamtüberleben (OS) 1. Interimsanalyse 2. Interimsanalyse	0,90 [0,62; 1,32], p = 0,59 0,87 [0,64; 1,18], p = 0,36	↔
<b>Morbidität</b>	<b>LS MD [95%-KI], p-Wert</b>	
BPI-SF <sup>1)</sup> <i>Stärkster Schmerz innerhalb der letzten 24 Std. (BPI-SF Frage 3)</i> Studienbeginn Zyklus 8 <i>Geringster Schmerz innerhalb der letzten 24 Std. (BPI-SF Frage 4)</i> Studienbeginn Zyklus 8 <i>Schmerz in diesem Moment (BPI-SF Frage 6)</i> Studienbeginn Zyklus 8 <i>Beeinträchtigung durch Schmerz innerhalb der letzten 24 Std. (Pain Interference Score, BPI-SF Frage 9)</i> Studienbeginn Zyklus 8	0,0 [-0,4; 0,4], p = 0,849 -0,1 [-0,5; 0,3], p = 0,554 0,0 [-0,3; 0,3], p = 0,901 -0,1 [-0,4; 0,2], p = 0,382 0,0 [-0,3; 0,4], p = 0,843 -0,2 [-0,6; 0,1], p = 0,132 0,0 [-0,4; 0,4], p = 0,950 -0,1 [-0,4; 0,2], p = 0,439	↔
	<b>SMD [95%-KI], p-Wert</b>	
EQ-5D-VAS <sup>1)</sup> Studienbeginn Zyklus 8	0,08 [-0,07; 0,22], p = 0,31 0,10 [-0,07; 0,28], p = 0,23	↔
<b>Lebensqualität</b>	<b>LS MD [95%-KI], p-Wert</b>	
EORTC QLQ-C30 <sup>1)2)</sup> Studienbeginn Zyklus 8	2,1 [-1,1; 5,4], p = 0,195 -0,2 [-3,2; 2,8], p = 0,891	↔
EORTC QLQ-MY20 <sup>1)3)</sup>		↔

<b>Studie C16010 Endpunkt</b>	<b>Ixazomib+LenDex vs. Placebo+LenDex</b>	<b>Effekt</b>
Studienbeginn Zyklus 8	-0,8 [-4,0; 2,4], p = 0,626 0,2 [-2,3; 2,8], p = 0,869	
<b>Sicherheit</b>	<b>RR [95%-KI], p-Wert</b>	
Unerwünschte Ereignisse des NCI-CTCAE-Grades $\geq$ 3	1,07 [0,98; 1,18], p = 0,13	↔
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	0,94 [0,81; 1,10], p = 0,46	↔
Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	1,19 [0,84; 1,69], p = 0,32	↔

<sup>1)</sup> Adäquate Rücklaufquoten ( $\geq$  70 %) des Instrumentes lagen nur bis ca. zur Hälfte der durchschnittlich 16 verabreichten Behandlungszyklen vor. Aufgrund der geringen Rücklaufquote zum Zeitpunkt Ende der Behandlung (weit unter < 70 %) sind die Ergebnisse nicht verwertbar.

<sup>2)</sup> Global Health Index

<sup>3)</sup> Subscale Score: Disease Symptoms

Abkürzungen: BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: EuroQol-5D; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LenDex: Lenalidomid + Dexamethason; LS MD: Least Squares Mean Difference; NCI: National Cancer Institute; RR: Relatives Risiko; SMD: Standardized Mean Difference; Std.: Stunden; VAS: Visuelle Analogskala

## Referenzen

1. Krebs in Deutschland 2011/2012; 10. Ausgabe [online]. Berlin (GER): Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland; 2015. [Zugriff: 03.02.2017]. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes). URL: [http://www.gekid.de/Doc/krebs\\_in\\_deutschland\\_2015.pdf](http://www.gekid.de/Doc/krebs_in_deutschland_2015.pdf).
2. **Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al.** The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(5):365-376.
3. **Cleeland CS, Ryan KM.** Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore* 1994;23(2):129-138.
4. **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. *Eur J Cancer* 2007;43(11):1670-1678.
5. **Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al.** International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20(9):1467-1473.
6. **European Medicines Agency (EMA).** Draft guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man; EMA/CHMP/205/95/Rev.5 [online]. 25.02.2016. London (GBR): EMA. [Zugriff: 27.01.2017]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2016/03/WC500203320.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/03/WC500203320.pdf).
7. **European Medicines Agency (EMA).** Ninlaro (Ixazomib): European public assessment report; EMEA/H/C/003844/0000 [online]. 15.09.2016. London (GBR): EMA. [Zugriff: 27.01.2017]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003844/WC500217623.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003844/WC500217623.pdf).
8. **European Medicines Agency (EMA).** Ninlaro (Ixazomib): Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit, EMA/623994/2016, EMEA/H/C/003844 [online]. London (GBR): EMA; 2016. [Zugriff: 27.01.2017]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/003844/WC500217624.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003844/WC500217624.pdf).
9. **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. *Eur J Haematol* 2011;87(4):330-337.
10. **Millennium Pharmaceuticals.** 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 [online]. NCT01564537. In: ClinicalTrials.gov. 16.01.2017. [Zugriff: 27.01.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01564537?term=NCT01564537&rank=1>.
11. **Millennium Pharmaceuticals.** 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; C16010 Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2015.
12. **Millennium Pharmaceuticals.** 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; C16010 Clinical Study Report Addendum [unveröffentlicht]. 2016.
  13. **Millennium Pharmaceuticals.** 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; Clinical Study Protocol C16010 [unveröffentlicht]. 2012.
  14. **Millennium Pharmaceuticals.** 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; Clinical Study Protocol C16010 Amendment 1 (2012) and 3 (2014) [unveröffentlicht]. 2014.
  15. **Millennium Pharmaceuticals.** 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; Clinical Study Protocol C16010 China Continuation Amendment 2 (2013) and 4 (2014) [unveröffentlicht]. 2014.
  16. **Millennium Pharmaceuticals.** 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; Statistical Analysis Plan [unveröffentlicht]. 2014.
  17. **Millennium Pharmaceuticals.** Study Evaluating the Safety and Tolerability of Weekly Dosing of Oral IXAZOMIB in Adult Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma [online]. NCT00963820. In: ClinicalTrials.gov. 30.07.2015. [Zugriff: 27.01.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00963820?term=C16004&rank=1>.
  18. **Millennium Pharmaceuticals.** Study of Oral IXAZOMIB in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma [online]. NCT00932698. In: ClinicalTrials.gov. 23.05.2014. [Zugriff: 27.01.2017]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00932698?term=C16003&rank=1>.
  19. **Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al.** Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;374(17):1621-1634.
  20. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Multiple Myeloma, Version 3.2017 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 11.2016. [Zugriff: 27.01.2017]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/myeloma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf).
  21. **Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J.** Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998;16(1):139-144.
  22. **Pickard AS, Neary MP, Cella D.** Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007;5:70.

23. **Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al.** Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 2011;117(18):4691-4695.
24. **Takeda.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ixazomib (Ninlaro) [unveröffentlicht]. 2017.
25. **Takeda.** Ninlaro 2,3 mg Hartkapseln; Ninlaro 3 mg Hartkapseln; Ninlaro 4 mg Hartkapseln [online]. 21.11.2016. [Zugriff: 27.01.2017]. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
26. **Wisloff F, Eika S, Hippe E, Hjorth M, Holmberg E, Kaasa S, et al.** Measurement of health-related quality of life in multiple myeloma. *Nordic Myeloma Study Group. Br J Haematol* 1996;92(3):604-613.