

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Carfilzomib (Kyprolis®)

Amgen GmbH

Modul 4 A

*Kombination mit [...] Lenalidomid und Dexamethason [...] zur
Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom, die
mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	13
4.2 Methodik	21
4.2.1 Fragestellung	21
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	21
4.2.3 Informationsbeschaffung	22
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	23
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	23
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	24
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	25
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	26
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	27
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	27
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	28
4.2.5.3 Meta-Analysen	39
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	41
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	42
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	44
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	46
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	46
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	48
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	50
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	52
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	59
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	60
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT	60
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT	61
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT	64
4.3.1.3.1.3 Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie – RCT	68
4.3.1.3.1.4 Ansprechen – RCT	71

4.3.1.3.1.5	Symptomatik – RCT	75
4.3.1.3.1.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	78
4.3.1.3.1.7	Sicherheit – RCT	83
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	95
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	111
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	116
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	116
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	116
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	117
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	117
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	117
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	120
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	120
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	120
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	120
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	121
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	121
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	122
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	123
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	123
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	123
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	123
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	123
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	124
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	124
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	125
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	125
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	126
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	133
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	133
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	133
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	133
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	134
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	134
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	135
4.7	Referenzliste.....	136
Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		142
Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		147
Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)		149

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)..... 151
Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 164
Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 175

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	17
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung	22
Tabelle 4-3: A priori und post-hoc ausgewertete Subgruppen für patientenrelevante Endpunkten.....	43
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-11: Dexamethason-Dosierung in Kombination mit Lenalidomid.....	58
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-14: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	61
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-16: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-17: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben	64
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-19: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie	68
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69

Tabelle 4-23: Nachfolgende Therapien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Ansprechen.....	71
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	72
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Dauer der Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-28: Operationalisierung von Symptomatik	75
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomatik aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-31: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 und -MY20.....	78
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-33: Rücklaufquote der Lebensqualitätserhebung.....	79
Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-35: Ergebnisse für die klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Sicherheit	83
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Sicherheit - Unerwünschte Ereignisse - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Sicherheit - UE bzw. SUE CTC-Grad ≥ 3 , die bei ≥ 5 % der Patienten in einem der Studienarmen auftreten - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Sicherheit - UE von besonderem Interesse CTC-Grad ≥ 3 - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-41: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie und Gesamtansprechrage	97
Tabelle 4-42: Ergebnisse der Interaktionstests der Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30, post-hoc).....	99
Tabelle 4-43: Ergebnisse der Interaktionstests der gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-MY20, post-hoc)	101
Tabelle 4-44: Ergebnisse der Interaktionstests der Sicherheit	103

Tabelle 4-45: Detaildarstellung der Subgruppenanalysen – Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie.....	105
Tabelle 4-46: Detaildarstellung der Subgruppenanalysen – Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität und Symptomatik (Zeit bis zur Verschlechterung, post-hoc).....	107
Tabelle 4-47: Detaildarstellung der Subgruppenanalysen – Endpunkt Sicherheit.....	110
Tabelle 4-48: Zusammenfassung der Ergebnisse aus ASPIRE.....	112
Tabelle 4-49: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	117
Tabelle 4-50: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	118
Tabelle 4-51: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	118
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	118
Tabelle 4-53: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	119
Tabelle 4-54: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	121
Tabelle 4-55: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	121
Tabelle 4-56: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	122
Tabelle 4-57: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen	124
Tabelle 4-58: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	127
Tabelle 4-59: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	133
Tabelle 4-60: Liste der eingeschlossenen Studien	135
Tabelle 4-61 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ASPIRE	164
Tabelle 4-62 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie ASPIRE.....	175

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben	63
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben	67
Abbildung 4-4: Gesamtüberleben gemäß Tiefe der Remission	74

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARR	absolute Risikoreduktion
ASS	Acetylsalicylsäure
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
bid	zweimal täglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CBR	Remission von klinischem Nutzen (Clinical Benefit Response)
CONSORT	Consolidated Standards Of Reporting Trials
CR	komplette Remission (Complete Response)
CRAB	Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsionen (Hypercalcemia, Renal Failure, Anemia and Bone Lesions)
CTC	Common Terminology Criteria
CTEU	clinicaltrialsregister.eu
CTGOV	ClinicalTrials.gov
d	Tag (Day)
d. h.	das heißt
DCR	Rate der Krankheitskontrolle (Disease Control Rate)
DDC	Dauer der Krankheitskontrolle (Duration Of Disease Control)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dl	Deziliter
DOR	Dauer der Remission (Duration Of Response)
EBMT	European Group For Blood And Marrow Transplantation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ	European Organisation For Research And Treatment Of Cancer Quality Of Life Questionnaire
etc.	et cetera
EU	Europäische Union

Abkürzung	Bedeutung
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
h	Stunde (Hour)
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HLGT	High Level Group Term;
HLT	High Level Term
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Search Portal
IgA	Immunglobulin A
IgM	Immunglobulin M
IMWG	International Myeloma Working Group
inkl.	inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee
ISS	International Staging System
ITT	Intention To Treat
i.v.	intravenös
IVRS	Interactive Voice Response System
J.	Jahre
KI	Konfidenzintervall
KRd	Carfilzomib (Kyprolis [®]), Lenalidomid (Revlimid [®]) und Dexamethason
l	Liter
m	männlich
m ²	Quadratmeter
MedDRA	Medical Dictionary For Regulatory Activities
mg	Milligramm
min	Minute
mind.	mindestens
ml	Milliliter

Abkürzung	Bedeutung
MM	multiples Myelom
mmol	Millimol
MMRM	Likelihood-Based-Mixed-Modell für wiederholte Messungen
MR	minimale Remission (Minimal Response)
n. a.	nicht anwendbar
n. b.	nicht berechenbar
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria For Adverse Events
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
n. e.	nicht erreicht
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
ORCA	Onyx Response Computation Assessment
ORR	Gesamtansprechrage (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
p.o.	oral (per os)
PFS	progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
POEMS	Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonales Protein, Hautveränderungen (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal Protein, And Skin Changes)
PR	partielle Remission (Partial Response)
PS	Performance-Status
qd	täglich
QLQ	Quality Of Life Questionnaire
QoL	gesundheitsbezogene Lebensqualität
RCT	Randomized Controlled Trial
Rd	Lenalidomid (Revlimid [®]) und Dexamethason
RKI	Robert Koch-Institut
RR	relatives Risiko
s.c.	subkutan
sCR	stringente komplette Remission (Stringent Complete Response)
SD	stabiler Erkrankungszustand (Stable Disease)

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQB	Standardized MedDRA Query (Broad Scope)
SMQN	Standardized MedDRA Query (Narrow Scope)
sog.	sogenannt
STROBE	Strengthening The Reporting Of Observational Studies In Epidemiology
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting Of Evaluations With Non-Randomized Design
TTP	Zeit bis Krankheitsprogression (Time To Progression)
u. a.	unter anderem
UE	unerwünschtes Ereignis
USA	United States of America
VerfO	Verfahrensordnung
VGPR	sehr gute partielle Remission (Very Good Partial Response)
vs.	versus
w	weiblich
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
ZBnT	Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (kurz KRd) bei erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, basierend auf den Daten geeigneter Studien im Vergleich zu Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (kurz Rd) zu bewerten?

Im vorliegenden Modul 4 A zur Neubewertung von Carfilzomib wird der medizinische Zusatznutzen von Carfilzomib gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (siehe Modul 3 A, (G-BA 2015)) dargestellt.

Datenquellen

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde die Zulassungsstudie ASPIRE herangezogen. Bei ASPIRE handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Phase III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (KRd) im direkten Vergleich zu Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Rd) bei Patienten mit rezidiviertem multiplen Myelom.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

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

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Mortalität

Patienten unter KRd hatten im Vergleich zu Patienten unter Rd ein um 21 % signifikant reduziertes Risiko zu versterben (Hazard Ratio (HR) [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,794 [0,667; 0,945]; $p=0,0046$). Das mediane Gesamtüberleben war unter KRd im Vergleich zu Rd um 7,9 Monate verlängert (48,3 Monate im KRd-Arm und 40,4 Monate im Rd-Arm).

Die deutliche, signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos um 21 % und die daraus resultierende Verlängerung des Überlebens um 7,9 Monate durch Carfilzomib gegenüber der zVT stellt insbesondere vor dem Hintergrund der schwerwiegenden Therapiesituation eine eindeutige und klinisch äußerst relevante Verbesserung der Prognose der Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem multiplem Myelom dar. Für die Nutzendimension Mortalität ist damit nach § 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) Absatz 7 ein **beträchtlicher Zusatznutzen** belegt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das mediane progressionsfreie Überleben lag im KRd-Arm bei 26,3 Monaten im Vergleich zu 17,6 Monaten im Rd-Arm. Dies entspricht einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um 8,7 Monate gegenüber der zVT und stellt eine signifikante Verringerung des Risikos einer Krankheitsprogression oder des Todes um 31 % (HR [95 %-KI]: 0,690 [0,570; 0,834]; $p<0,0001$) dar. Die hier gezeigte Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens durch KRd auf über zwei Jahre ist für Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem multiplem Myelom von großer Bedeutung, da eine Krankheitsprogression in der Regel ein (Wieder-) Auftreten oder eine Verschlimmerung der teilweise stark beeinträchtigenden Symptomatik bedeutet und diese unter anderem in einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie einer Verkürzung der Lebenserwartung resultieren kann (Mols et al. 2012, Jordan et al. 2014, Ludwig et al. 2014a).

Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie

KRd zeigte gegenüber Rd ebenfalls einen signifikanten Vorteil bezüglich der Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie. Patienten unter KRd hatten eine um 35 % statistisch signifikant reduzierte Wahrscheinlichkeit eine nachfolgende Therapie zu erhalten (HR [95 %-KI]: 0,649 [0,531; 0,792]; $p<0,0001$). Ein Aufschub der nachfolgenden Therapie ist für den betroffenen Patienten relevant, da hierdurch das (Wieder-) Auftreten eines klinischen Krankheitsprogresses oder das Risiko daraus entstehender Endorganschäden verzögert werden kann. Darüber hinaus werden psychische Belastungen, die durch das Bewusstwerden des Erkrankungsprogresses auftreten können, aufgeschoben. Da nachfolgende Therapien zudem mit belastenden Nebenwirkungen verbunden sein können, ist die Verlängerung der Zeit bis zur nachfolgenden Therapie auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten von Bedeutung.

Ansprechen

Die Überlegenheit von Carfilzomib gegenüber der zVT konnte auch für die Endpunkte zum Ansprechen gezeigt werden: Die Gesamtansprechrate lag bei 87,1 % im Vergleich zu 66,7 % im Rd-Arm (Relatives Risiko (RR) [95 %-KI]: 1,308 [1,208; 1,415]; $p < 0,0001$). Eine stringente komplette oder komplette Remission (\geq CR) wurde unter KRd im Vergleich zu Rd mehr als dreimal häufiger erreicht (KRd: 31,8 %; Rd: 9,3 %; RR [95 %-KI]: 3,414 [2,432; 4,794]; $p < 0,0001$). Auch eine mindestens sehr gute partielle Remission (\geq VGPR) wurde deutlich häufiger unter KRd erreicht (KRd: 69,9 %; Rd: 40,4 %; RR [95 %-KI]: 1,733 [1,515; 1,982]; $p < 0,0001$). Die Tiefe der Remission war für Patienten insbesondere deshalb relevant, da sie mit einer günstigeren Prognose verbunden war: Eine tiefere Remission geht mit einem längeren Gesamtüberleben einher (Anderson et al. 2008, Niesvizky et al. 2008, Chanan-Khan et al. 2010, Harousseau et al. 2010, Straka et al. 2012, Lonial et al. 2014, Stewart et al. 2015b). Die Behandlung mit KRd führte nicht nur zu einer besseren Qualität (Tiefe) der Remission im Vergleich zu Rd, sondern sie konnte darüber hinaus auch die Remissionsdauer um 7,4 Monate verlängern (KRd: 28,6 Monate; Rd: 21,2 Monate; $p < 0,0001$). Die längere Remissionsdauer bedeutet für den Patienten eine Verzögerung des Wiederauftretens der Erkrankung, insbesondere auch möglicher psychischer Belastungen, die mit dem Bewusstwerden des Erkrankungsprogresses durch einen Rückfall assoziiert sind. Insgesamt sind daher die Tiefe und die Dauer des Ansprechens grundsätzliche Therapieziele und von besonderer Relevanz für die Patienten, da sie nachweislich mit einer Überlebensverlängerung assoziiert sind.

Symptomatik

Zur Bewertung des Therapieeffekts auf die Symptomatik wurden die Ergebnisse der Symptomskalen („Fatigue“, „Übelkeit/Erbrechen“ sowie „Schmerz“) des etablierten und validierten krebspezifischen Fragebogen European Organisation For Research And Treatment Of Cancer Quality Of Life Questionnaire (EORTC QLQ)-C30 berücksichtigt. Hierbei konnte ebenfalls ein Vorteil zugunsten von Carfilzomib gezeigt werden: Eine Verschlechterung in der Symptomskala „Übelkeit/Erbrechen“ konnte unter KRd im Vergleich zu Rd um 124 Tage verzögert werden (HR [95 %-KI]: 0,93 [0,71; 1,23]; $p = 0,6301$). Auch für die Symptomskala „Schmerz“ trat eine Verschlechterung unter KRd im Vergleich zu Rd deutlich später ein (HR [95 %-KI]: 0,97 [0,77; 1,22]; $p = 0,7906$).

Gesamtschau Morbidität

Gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen u. a. bei einer Abschwächung schwerer Symptome und einer spürbaren Linderung der Erkrankung vor. Eine Behandlung von Myelompatienten in der Rezidivsituation mit KRd erzielt gegenüber Rd eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Zeit bis zur nächsten Behandlung, eine Verbesserung der Qualität und Dauer der Remission sowie einen Aufschub einer Verschlechterung der Symptomatik. Im Hinblick auf die Nutzendimension Morbidität ist damit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand von zwei etablierten und validierten Fragebögen erhoben. Dem onkologiespezifischen EORTC QLQ-C30 und dem myelom-spezifischen EORTC QLQ-MY20.

Die Überlegenheit von KRd gegenüber Rd zeigte sich in einer Verlängerung der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um mindestens 10 Punkte gegenüber Studienbeginn. In der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ wurde im KRd-Arm die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung statistisch signifikant um 140 Tage verlängert (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,63; 0,99]; p=0,0388).

Diese Vorteile in der globalen Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ zugunsten von KRd wurden in den weiteren Symptom- und Funktionsskalen bestätigt. Beispielsweise trat eine Verschlechterung der „physischen Funktion“ (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,63; 1,00]; p=0,0503) und der „Krankheitssymptome“ (HR [95 %-KI]: 0,86 [0,67; 1,11]; p=0,2436) unter KRd später ein als unter Rd.

Gesamtschau gesundheitsbezogene Lebensqualität

Da die myelombedingte Symptomatik allgemein mit einer deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten einhergeht (Mols et al. 2012, Jordan et al. 2014), wird in der Therapie des multiplen Myeloms insbesondere der Erhalt der Lebensqualität angestrebt. Unter der Behandlung mit KRd war zu beobachten, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter der zusätzlichen Behandlung mit Carfilzomib nicht nur erhalten, sondern das Risiko einer Verschlechterung der Lebensqualität im Behandlungsverlauf im Vergleich zur Zweifachkombination Rd sogar reduziert werden konnte. Gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen u. a. bei einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung vor. Die durch Carfilzomib erreichte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt somit einen **beträchtlichen Zusatznutzen** dar.

Sicherheit

Die mediane Expositionszeit lag bei 88 Wochen im KRd-Arm im Vergleich zu 57 Wochen im Rd-Arm. Um die unterschiedliche Expositionszeit bei der Betrachtung von unerwünschten Ereignissen zu berücksichtigen, wurden daher die Risikoschätzer nach Expositionszeit adjustiert. Hinsichtlich (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse (UE und SUE), Ereignisse mit Common Terminology Criteria (CTC)-Grad ≥ 3 (UE und SUE), unerwünschter Ereignisse, die zum dauerhaften Absetzen eines Prüfpräparats der Studienmedikation führte sowie für Ereignisse, die innerhalb von 30 Tagen nach Gabe der letzten Dosis zum Tode führten traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf.

Nach Expositionszeit adjustiert zeigte sich für den Vergleich der unerwünschten Ereignisse mit CTC-Grad ≥ 3 (UE und SUE), die mindestens in einem der Studienarme mit ≥ 5 % auftraten, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen KRd und Rd. Ebenso zeigten sich keine Unterschiede von statistischer Signifikanz für a priori definierte unerwünschte Ereignissen von besonderem Interesse (CTC-Grad ≥ 3).

Gesamtschau Sicherheit

Insgesamt zeigte Carfilzomib im Vergleich zur zVT kein höheres Schadenspotential, obwohl KRd eine Dreifachkombination im Vergleich zur Zweifachkombination Rd darstellt und mit einer längeren Expositionszeit verbunden war.

Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkte	Ergebnisse (KRd vs. Rd)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben ^a	Monate (Median): 48,3 vs. 40,4 HR [95 %-KI]: 0,794 [0,667; 0,945] p-Wert: 0,0046 ^b	beträchtlich
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben ^c	Monate (Median): 26,3 vs. 17,6 HR [95 %-KI]: 0,690 [0,570; 0,834] p-Wert: <0,0001 ^b	beträchtlich
Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie ^a	Monate (Median): 39,0 vs. 24,4 HR [95 %-KI]: 0,649 [0,531; 0,792] p-Wert: <0,0001 ^b	
Ansprechen ^c	Gesamtansprechrates Ereignisse: 87,1 vs. 66,7 % RR [95 %-KI]: 1,308 [1,208; 1,415] p-Wert: <0,0001 ^b	
	Tiefe der Remission: ≥CR (sCR+CR) Ereignisse: 31,8 vs. 9,3 % RR [95 %-KI]: 3,414 [2,432; 4,794] p-Wert: <0,0001 ^b	
	Tiefe der Remission: ≥VGPR (sCR+CR+VGPR) Ereignisse: 69,9 vs. 40,4 % RR [95 %-KI]: 1,733 [1,515; 1,982] p-Wert: <0,0001 ^b	
	Dauer der Remission Monate (Median): 28,6 vs. 21,2 p-Wert: <0,0001 ^b	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^c	Skala „Übelkeit/Erbrechen“ Zeit bis zur Verschlechterung um ≥10 Punkte Tage (Median): 639 vs. 515 HR [95 %-KI]: 0,93 [0,71; 1,23] p-Wert: 0,6301 ^d	

Endpunkte	Ergebnisse (KRd vs. Rd)	Ausmaß des Zusatznutzens
	Skala „Schmerz“ Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte Tage (Median): 484 vs. 481 HR [95 %-KI]: 0,97 [0,77; 1,22] p-Wert: 0,7906 ^d	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^c		
Skala „Gesamtgesundheitszustand/ Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30)	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte Tage (Median): 498 vs. 358 HR [95 %-KI]: 0,79 [0,63; 0,99] p-Wert: 0,0388 ^d	beträchtlich
Skala „physische Funktion“ (EORTC QLQ-C30)	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte Tage (Median): 512 vs. 477 HR [95 %-KI]: 0,79 [0,63; 1,00] p-Wert: 0,0503 ^d	
Skala „Krankheitssymptome“ (EORTC QLQ-MY20)	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte Tage (Median): 526 vs. 499 HR [95 %-KI]: 0,86 [0,67; 1,11] p-Wert: 0,2436 ^d	
Sicherheit^a		
Expositionszeit	Wochen (Median): 88 vs. 57	
Mind. 1 UE	Ereignisse: 98,0 vs. 97,9 % RR [95 %-KI]: 1,0215 [0,8865; 1,1770] ^e p-Wert: 0,7691	kein zusätzlicher Schaden
Mind. 1 UE CTC-Grad ≥ 3	Ereignisse: 87,0 vs. 83,0 % RR [95 %-KI]: 0,9166 [0,7872; 1,0672] ^e p-Wert: 0,2619	
Mind. 1 SUE	Ereignisse: 65,6 vs. 56,8 % RR [95 %-KI]: 0,9776 [0,8168; 1,1702] ^e p-Wert: 0,8054	
Mind. 1 SUE CTC-Grad ≥ 3	Ereignisse: 59,4 % vs. 48,6 % RR [95 %-KI]: 1,0275 [0,8481; 1,2449] ^e p-Wert: 0,7815	
≥ 1 zum dauerhaften Absetzen mind. eines Prüfpräparats der Studienmedikation führendes UE	Ereignisse: 33,4 vs. 30,1 % RR [95 %-KI]: 0,8796 [0,6855; 1,1287] ^e p-Wert: 0,3134	
Tod ≤ 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation	Ereignisse: 9,7 vs. 9,8 % RR [95 %-KI]: 0,7699 [0,4911; 1,2069] ^e p-Wert: 0,2543	

Endpunkte	Ergebnisse (KRd vs. Rd)	Ausmaß des Zusatznutzens
UE, die zum Tode führen	Ereignisse: 10,7 % vs. 9,0 % RR [95 %-KI]: 0,9351 [0,5971; 1,4645] ^e p-Wert: 0,7695	
<p>a: Datenschnitt 28.04.2017. b: Einseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test. c: Datenschnitt 16.06.2014. d: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem nicht-stratifizierten Log-Rank-Test. e: Relatives Risiko auf Grundlage der adjustierten Risikoschätzer.</p> <p>CTC: Common Terminology Criteria; CR: komplette Remission; EORTC QLQ: European Organisation For Research And Treatment Of Cancer Quality Of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; mind.: mindestens; ORR: Gesamtansprechrate; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; RR: relatives Risiko; sCR: stringente komplette Remission; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VGPR: sehr gute partielle Remission; vs.: versus.</p>		

Subgruppenanalysen

In den Subgruppenanalysen für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie, Gesamtansprechrate, Symptomatik, Lebensqualität und Sicherheit konnten keine Belege für eine Modifikation des Behandlungseffektes festgestellt werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Zusammenfassend ist der **Zusatznutzens von Carfilzomib** auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades des rezidivierten und/oder refraktären multiplen Myeloms und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung gegenüber der zVT Lenalidomid als **beträchtlich** einzustufen.

Die zusätzliche Gabe von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (KRd) eröffnet Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, im Vergleich zu Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason allein (Rd):

- Signifikant verlängertes Gesamtüberleben um 7,9 Monate und Erhöhung der Überlebenschancen um 21 %.
- Lang anhaltende Krankheitsfreiheit – progressionsfreies Überleben 26,3 vs. 17,6 Monate und Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Behandlung um 14,6 Monate.
- Verlängerung des Ansprechens und Verbesserung der Ansprechqualität.
- Klinisch relevante Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität.

- Insgesamt gute Verträglichkeit im Vergleich zur Zweifachkombination.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Wie ist der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, basierend auf den Daten der randomisierten kontrollierten Zulassungsstudie (ASPIRE) im Vergleich zur zVT Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason zu bewerten? Die Bewertung erfolgt unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

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

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung

Kriterium		Einschluss	Ausschluss
1	Studienpopulation	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben	Studienpopulation, die nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Carfilzomib entspricht
2	Intervention	Carfilzomib+Lenalidomid+Dexamethason	Jegliche andere Intervention, die nicht der zulassungskonformen Anwendung gemäß Fachinformation entspricht
3	Vergleichstherapie^a	Bortezomib als Monotherapie, Bortezomib+pegyliertes, liposomales Doxorubicin, Bortezomib+Dexamethason, Lenalidomid+Dexamethason	Abweichende Vergleichstherapie
4	Endpunkte^b	Mortalität Morbidität Gesundheitsbezogene Lebensqualität Sicherheit	Keine patientenrelevante Endpunkte
5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte klinische Studie	Nicht randomisierte, unkontrollierte Studien; nicht-klinische Studien; Case Reports; Case Series
6	Studiendauer	Nicht eingeschränkt, da ereignisgesteuert	
7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Primärpublikation, Review-Artikel (narratives Review), Abstract, Poster
<p>a: Entsprechend der durch den G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapien, vgl. Modul 3 A, Abschnitt 3.1, (G-BA 2015).</p> <p>b: Operationalisierungen siehe Tabelle 4-14, Tabelle 4-17, Tabelle 4-24, Tabelle 4-28, Tabelle 4-31 und Tabelle 4-36.</p>			

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen wurde eine systematische bibliographische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt: 23.05.2017). Diese erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Für die Recherche wurde mittels der Such-

oberfläche Ovid jeweils einzeln in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Clinical Trials nach relevanten Treffern gesucht. Die für die jeweilige Datenbank adaptierte Suchstrategie wurde in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Für die Einschränkung nach Studientyp „randomisierte kontrollierte klinische Studie“ wurde für EMBASE und MEDLINE der validierte und in der Verfahrensordnung (VerfO) empfohlene Wong-Filter verwendet (Wong et al. 2006). In der Datenbank MEDLINE wurde zusätzlich der Cochrane-Filter für Randomized Controlled Trial (RCT)-Studien mit einer OR-Verknüpfung verwendet (Lefebvre et al. 2011). Die Suchstrategie in den Cochrane-Datenbanken wurde hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

Zur Identifikation relevanter, direkt vergleichender Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden die Studienregister clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu, International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht (Suchzeitpunkt: 23.05.2017). Es wurde keine generelle Einschränkung der Recherche vorgenommen.

Die Suchstrategie wurde an das jeweilige Studienregister adaptiert und in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Bibliographische Literaturrecherche

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

Suche in Studienregistern

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

Bei Unklarheiten wurde der Gesamteintrag gesichtet und dann über Ein- oder Ausschluss entschieden. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden Reviewer und ggf. unter

Einbeziehung eines dritten Reviewers wurden bis zu einer Konsensfindung diskutiert. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden,

Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

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

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

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

Die Darstellung der eingeschlossenen RCT erfolgte gemäß den Anforderungen des Consolidated Standards Of Reporting Trials Statement (CONSORT) (Schulz et al. 2010). Items 2b bis 14 sowie das CONSORT-Flow-Chart der CONSORT-Checkliste sind für die Studie ASPIRE in Anhang 4-E des Dossiers aufgeführt. Die Methodik der Studie ASPIRE, die Interventionen sowie die Patientencharakteristika wurden in Tabelle 4-8, Tabelle 4-9 und Tabelle 4-10 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Patientencharakteristika

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

Demographische Charakteristika:

- Alter
- Geschlecht

Krankheitsspezifische Charakteristika:

- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status
- Zytogenetische Risikogruppen (Einteilung mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH))

- Kreatinin-Clearance
- β_2 -Mikroglobulinspiegel
- Behandlungsverlauf (Vortherapie) des multiplen Myeloms

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

Patientenrelevante Endpunkte

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

Mortalität

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

Endpunkt Gesamtüberleben

- a. Patientenrelevanz:

Das Gesamtüberleben ist ein patientenrelevanter Endpunkt.

- b. Operationalisierung und Validität:

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

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Ergebnisse zum Gesamtüberleben basieren auf der finalen Analyse, die bei Vorliegen von 510 Todesfällen präspezifiziert geplant war. Der Zeitpunkt dieser finalen Analyse war der 28.04.2017.

Die Validität des Endpunkts Gesamtüberleben ist gegeben.

Morbidität

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

Endpunkt progressionsfreies Überleben

- a. Patientenrelevanz:

Das progressionsfreie Überleben ist in der Indikation multiples Myelom der Goldstandard bei der Wahl des primären Endpunkts von klinischen Studien. Das progressionsfreie Überleben wird von der International Myeloma Working Group

(IMWG) und der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) empfohlen (Durie 2011, DGHO 2013). Auch von der European Medicines Agency (EMA) als Maß für eine Tumorreduktion und geeignete Messmethode für einen Patientennutzen angesehen, wenn zudem, wie in ASPIRE gegeben, die Toxizität und Verträglichkeit des zu prüfenden Wirkstoffes betrachtet wird (EMA 2012). Folglich wird das progressionsfreie Überleben in der Mehrzahl der aktuell durchgeführten Zulassungsstudien beim multiplen Myelom als primärer Endpunkt benannt (Lonial et al. 2015, Moreau et al. 2015, Palumbo et al. 2015).

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

Die Krankheitsprogression ist u. a. definiert durch die Entstehung neuer oder die Vergrößerung bestehender Knochenläsionen oder Weichteilplasmozytome. Diese sind für die Betroffenen kritische Ereignisse, die u. a. mit Schmerzen, Frakturgefahr und Hyperkalzämie einhergehen können. Knochenschmerzen und -frakturen, sowie Fatigue haben nachgewiesenermaßen den größten negativen Einfluss auf die Lebensqualität und die körperliche Funktionsfähigkeit von Patienten mit multiplen Myelom (Jordan et al. 2014). Eine Hyperkalzämie kann wiederum zu Niereninsuffizienz, Fatigue und Zentralnervensystem-Symptomen bis hin zu Verwirrung, Somnolenz und Koma führen (Ralston et al. 1990). Neben ihrem Einfluss auf die Morbidität der Patienten korrelieren Knochenfrakturen, Infektionen und eine Niereninsuffizienz darüber hinaus mit einer reduzierten Überlebenswahrscheinlichkeit (Augustson et al. 2005, Saad et al. 2007). Nierenversagen und Infektionen gehören zu den häufigsten Todesursachen in Folge des multiplen Myeloms und sollten soweit möglich vermieden oder hinausgezögert werden (Oshima et al. 2001, Herrera et al.

2004, DGHO 2013). Darüber hinaus ist die Krankheitsprogression mit einem Anstieg an Plasmazellen im Knochenmark assoziiert. Dies bedingt eine Verdrängung gesunder Knochenmarkzellen und schwächt allgemein das Immunsystem, sodass anämiebedingte Symptome wie z. B. Fatigue, Atemnot und Herzrasen begünstigt werden und teils schwere Infektionen auftreten können.

Der Anstieg der M-Proteinkonzentration im Serum und/oder Urin ist ein weiterer, wichtiger Parameter zur Messung der Krankheitslast und -progression gemäß IMWG-Kriterien. Das M-Protein bezeichnet funktionslose Immunglobuline (auch Teile davon, sog. Leichtketten), die von entarteten Plasmazellen produziert werden und im Falle von Leichtketten bei höherer Konzentration in den Nieren ausfallen und zu Niereninsuffizienz bis hin zu Nierenversagen und Dialysepflicht führen können (Dimopoulos et al. 2008, Stringer et al. 2011). Durch den serologischen Nachweis des M-Proteins kann der Krankheitsprogress bereits sehr früh detektiert werden, selbst wenn die Patienten noch nicht zwangsläufig eine Symptomatik wie Schmerzen bemerken und ein Therapiewechsel/eine Folgetherapie noch nicht zwingend indiziert ist. Bereits in dieser Phase wird der serologische Progress relevant, da ab diesem Ereignis umfassende und zeitintensive Untersuchungen, die Planung der nächsten Therapie und damit zusammenhängende psychische und physische Belastungen für den Patienten und seine Angehörigen folgen. Diese frühen Maßnahmen sind für den Patienten im asymptomatischen Rezidiv unerlässlich, um den symptomatischen klinischen Progress frühzeitig zu verhindern. Gerade bei Patienten mit einem rezidierten multiplen Myelom, d. h. in einem fortgeschrittenen Stadium ihrer Erkrankung, folgt auf den serologischen Progress (M-Proteinanstieg) in der Regel rasch ein klinischer Progress, der häufig mit Knochenschmerzen aufgrund von Knochenläsionen, einer Verschlechterung der Nierenfunktion, Hyperkalzämie, Anämie und anderen erheblichen Komplikationen einhergeht und eine Beeinträchtigung der Lebensqualität mit sich bringt. Dann ist eine unmittelbare nachfolgende Therapie laut aktuellen Leitlinien und Therapieempfehlungen obligat (Durie et al. 2006, Rajkumar et al. 2011, Ludwig et al. 2014a, Palumbo et al. 2014a). Aber selbst bei Patienten mit „indolentem“ Rezidiv, charakterisiert durch einen asymptomatischen Anstieg des M-Proteins im Serum und Urin, progressive Anämie oder wenige, kleine Knochenläsionen kann eine sofortige Behandlung mit aktuellen Therapiestandards erfolgreich sein (Rajkumar 2011, Rajkumar et al. 2011). Die Zeit zwischen einem asymptomatischen Progress und dem Auftreten einer erneuten Symptomatik variiert im Rezidiv stark. So musste selbst bei asymptomatischen Rezidivpatienten nach autologer Stammzelltransplantation in der Erstlinie eine erneute Therapie im Median bereits nach 5,6 Monaten eingeleitet werden (Lopez et al. 2015).

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

b. Operationalisierung und Validität:

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

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

- Anstieg um $\geq 25\%$ gegenüber dem niedrigsten gemessenen Wert
 - der M-Proteinkonzentration im Serum (absoluter Anstieg $\geq 0,5$ g/dl) und/oder
 - der M-Proteinkonzentration im Urin (absoluter Anstieg ≥ 200 mg/24 h) und/oder
 - der Plasmazellen im Knochenmark (absoluter Anstieg $\geq 10\%$)
- Entstehung neuer oder Vergrößerung bestehender Knochenläsionen oder Weichteilplasmazytome
- Entwicklung einer Hyperkalzämie (korrigierter Calciumspiegel im Serum $> 11,5$ mg/dl oder $2,65$ mmol/l), die ausschließlich der Störung in der Plasmazellproliferation zugeschrieben werden kann

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

Endpunkt Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie

a. Patientenrelevanz:

Der Zeitpunkt der nachfolgenden Therapie ist für die Patienten besonders relevant, da er den Moment des klinischen Krankheitsprogresses bestimmt zu dem unmittelbar

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

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

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

b. Operationalisierung und Validität:

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

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

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

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

a. Patientenrelevanz:

Die Gesamtansprechrates, die Tiefe und die Dauer der Remission wurden in ASPIRE anhand der international anerkannten IMWG-Kriterien bestimmt (Durie et al. 2006, NCCN 2016) und sind patientenrelevant.

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

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

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

Ein tiefes Ansprechen ermöglicht zudem eine lange Remission. Beides Faktoren die auch in der Rezidivsituation mit einer verbesserten Prognose für das Gesamtüberleben einhergehen (Anderson et al. 2008, Niesvizky et al. 2008, Chanan-Khan et al. 2010, Harousseau et al. 2010, Straka et al. 2012, Lonial et al. 2014, Stewart et al. 2015b, Lahuerta et al. 2017).

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

b. Operationalisierung und Validität:

Das Ansprechen wurde basierend auf den IMWG-Kriterien (Durie et al. 2006) durch ein verblindetes IRC festgelegt. Die IMWG-Kriterien sind international anerkannt (Durie et al. 2006, NCCN 2016) und werden ebenfalls in der Leitlinie der DGHO zur Diagnostik empfohlen (DGHO 2013).

Gesamtansprechrates

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

- Stringente komplette Remission (sCR)
 - Negative Immunfixation in Serum und Urin und

- Verschwinden jeglicher Weichteilplasmozytome und
- $<5\%$ Plasmazellen im Knochenmark und
- normales Verhältnis freier Leichtketten im Serum und
- Abwesenheit klonaler Plasmazellen im Knochenmark
- Komplette Remission (CR)
 - Negative Immunfixation in Serum und Urin und
 - Verschwinden jeglicher Weichteilplasmozytome und
 - $<5\%$ Plasmazellen im Knochenmark
- Sehr gute partielle Remission (VGPR)
 - M-Protein in Serum und Urin nachweisbar durch Immunfixation, nicht durch Elektrophorese oder
 - $\geq 90\%$ Reduktion der M-Proteinkonzentration im Serum und im Urin auf $<100\text{ mg}/24\text{ h}$
- Partielle Remission (PR)
 - $\geq 50\%$ Reduktion der M-Proteinkonzentration im Serum und um $>90\%$ oder auf $<200\text{ mg}/24\text{ h}$ im Urin und
 - falls Weichteilplasmozytome bei Studienbeginn vorhanden, Rückgang der Größe von Weichteilplasmozytomen $\geq 50\%$

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

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

Dauer der Remission

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

Die Endpunkte zum Ansprechen wurden gemäß der IMWG-Kriterien operationalisiert, welche international anerkannt und validiert sind (Durie et al. 2006, NCCN 2016).

Symptomatik

a. Patientenrelevanz:

Die Symptomatik ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Symptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 wurde vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt (G-BA 2016b, G-BA 2016c, G-BA 2016a, G-BA 2017).

b. Operationalisierung und Validität:

Die Symptomatik wurde anhand des breit eingesetzten Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Der Fragebogen wurde von der EORTC als multi-dimensionales Instrument zur Messung der Symptomatik und Lebensqualität von Krebspatienten entwickelt (Wisloff et al. 1996, Kvam et al. 2011, Leleu et al. 2013). Es liegt eine umfassende Evidenz zur Entwicklung sowie zur psychometrischen Qualität (z. B. Validität und Reliabilität) des Fragebogens vor.

Im vorliegenden Dossier werden folgende a priori festgelegte Skalen des EORTC QLQ-C30 zur Darstellung des Ausmaßes des Zusatznutzens des Endpunktes Symptomatik herangezogen: „Fatigue“, „Übelkeit/Erbrechen“ und „Schmerz“.

Die Ergebnisse der Skalen entsprechen einem Wert zwischen 0 und 100. Bei den Symptomskalen entspricht ein niedriger Wert einem besseren Gesundheitszustand.

Weitere Ausführungen siehe nachfolgend „gesundheitsbezogene Lebensqualität“.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

a. Patientenrelevanz:

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein patientenrelevanter Endpunkt nach § 2 der AM-NutzenV sowie § 3 des 5. Kapitels der Verfo.

b. Operationalisierung und Validität:

In der Studie ASPIRE wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der breit eingesetzten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 erhoben, die in der klinischen Prüfung onkologischer Arzneimittel umfangreich eingesetzt werden (siehe auch Operationalisierung des Endpunktes Symptomatik). Es liegt eine umfassende Evidenz zur Entwicklung sowie zur psychometrischen Qualität (z. B. Validität und Reliabilität) des Fragebogens vor.

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

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

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

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

Die Fragebögen wurden von den Patienten zu Studienbeginn (Tag 1, Zyklus 1) und an Tag 1 der Zyklen 3, 6, 12 und 18 ausgefüllt. Die Fragebögen wurden nur von Patienten ausgefüllt, die die Studienmedikation in einem der Studienarme erhalten haben. Zusätzlich wurden die Fragebögen noch zur Visite am Behandlungsende (30 Tage nach Erhalt der letzten Studienmedikation) ausgehändigt. Da das Studienende für jeden Patienten individuell unterschiedlich ist und der Wert zum Behandlungsende in der Regel mit dem Grund des Behandlungsabbruchs zusammenhängt, wurden im vorliegenden Dossier gemäß a priori festgelegtem Analyseplan nur die Fragebögen bis einschließlich Zyklus 18 ausgewertet, um auf die Ergebnisse während der randomisierten Behandlungsphase mit Carfilzomib zu fokussieren.

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

Die Skalen der EORTC Fragebögen QLQ-C30 und -MY20 wurden zwischen den Behandlungsgruppen mithilfe von Responderanalysen verglichen. Hierzu wurde die Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung der im Studienbericht enthaltenen Skalen des EORTC QLQ-C30 und -MY20 untersucht. Darüber hinaus wurde der Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung auf der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ des QLQ-C30 analysiert. Für diese Analysen wurde eine individuelle Veränderung um mindestens 10 Punkte gegenüber Studienbeginn festgelegt (Osoba et al. 1998, Cocks et al. 2011, Kvam et al. 2011). Dieser als klinisch relevant angesehene Schwellenwert ist anerkannt (G-BA 2016b, G-BA 2016c, G-BA 2016a, G-BA 2017).

Die Validität des EORTC QLQ-C30 für Patienten mit multiplem Myelom ist mehrfach bestätigt (Wisloff et al. 1996, Kvam et al. 2011, Leleu et al. 2013). Darüber hinaus wurde der EORTC QLQ-C30 als validiertes Instrument bei Patienten mit multiplem Myelom durch den G-BA anerkannt (G-BA 2016b, G-BA 2016c, G-BA 2016a, G-BA 2017).

Sicherheit

a. Patientenrelevanz:

Zur Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens sind unerwünschte Ereignisse patientenrelevant. In Abhängigkeit ihrer Schwere und Häufigkeit können unerwünschte Ereignisse sowohl einen mittelbaren als auch unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand und die Lebensqualität des Patienten haben. Nach § 2 der AM-NutzenV sowie § 3 des 5. Kapitels der VerfO ist eine Verringerung der Nebenwirkungen als patientenrelevanter therapeutischer Effekt anzusehen.

b. Operationalisierung und Validität:

Unerwünschte sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden gemäß dem standardisierten Medical Dictionary For Regulatory Activities (MedDRA, Version 15.1) kodiert und der Schweregrad nach National Cancer Institute - Common Terminology Criteria For Adverse Events (NCI-CTCAE, Version 4.0)-Kriterien bewertet.

Gemäß Studienprotokoll wurden unerwünschte Ereignisse für alle randomisierten Patienten erhoben, die mindestens eine Anwendung der Studienmedikation erhielten (sog. Safety-Population). Es wurden alle Ereignisse (treatment-emergent adverse events) ab der ersten Gabe der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation dokumentiert.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (CTC-Grad ≥ 3) wurden auf Grundlage von Erfahrungen beim fortgeschrittenen multiplen Myelom, dem Einsatz von Proteasom-Inhibitoren, den bekannten Nebenwirkungen von Bortezomib und Lenalidomid sowie den Ergebnissen vorhergehender Carfilzomib-Studien a priori festgelegt.

Folgende Häufigkeiten zu unerwünschten Ereignissen wurden im vorliegenden Dossier dargestellt:

- Patienten mit ≥ 1 UE
- Patienten mit ≥ 1 UE CTC-Grad ≥ 3
- Patienten mit ≥ 1 SUE
- Patienten mit ≥ 1 SUE CTC-Grad ≥ 3

- Patienten mit ≥ 1 zum dauerhaften Absetzen mindestens eines Prüfpräparats der Studienmedikation führendem UE
- Tod innerhalb von ≤ 30 Tagen nach letzter Dosis der Studienmedikation
- UE, die zum Tode führten
- UE bzw. SUE CTC-Grad ≥ 3 , die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer auftraten gemäß Preferred Terms
- UE von besonderem Interesse (CTC-Grad ≥ 3)
 - Kardiale UE
 - Hämatologische UE
 - Hepatische UE
 - Infektionen
 - Neuropathien
 - Pulmonale UE
 - Renale UE
 - Maligne oder nicht spezifizierte Tumore
 - Thromboembolische UE

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

Bei der Betrachtung von unerwünschten Ereignissen wurden zum Vergleich der Studienarme die Risikoschätzer zu unerwünschten Ereignissen um die jeweilige Expositionszeit adjustiert.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

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

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen die Ergebnisse der primären Analyse. Diese werden daher im vorliegenden Dossier nicht dargestellt (Amgen 2014a).

Progressionsfreies Überleben

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

- Beurteilung des progressionsfreien Überlebens durch den Prüfarzt
- Beurteilung des progressionsfreien Überlebens durch den präspezifizierten Statistikalgorithmus Onyx Response Computation Assessment (ORCA) des Sponsors
- Nicht-stratifizierte Analyse
- Intervall-zensierte Analyse
- Neue Myelom-Therapie wird als Progression gewertet
- Neue Myelom-Therapie wird weder als Progression noch als Zensur gewertet
- Analyse basierend auf den geplanten anstatt auf den tatsächlichen Untersuchungszeitpunkten
- Analyse adjustiert für eine mögliche Verzerrung durch vorzeitigen Abbruch

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ des Lebensqualitätsfragebogens EORTC QLQ-C30 wurden zur Überprüfung der Robustheit ein Pattern-Mixture-Modell mit einer Hilfsvariablen zur Berücksichtigung von fehlenden Daten sowie ein Pattern-Mixture-Modell, das den Zeitpunkt der letzten verfügbaren Auswertung berücksichtigt, durchgeführt (Bell et al. 2013, Bell et al. 2014).

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

In der Studie ASPIRE wurden umfangreiche Subgruppenanalysen a priori definiert. Für die Nutzenbewertung wurden zudem post-hoc Subgruppenanalysen durchgeführt. In nachfolgender Tabelle 4-3 werden alle a priori und post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen der patientenrelevanten Endpunkte dargestellt.

Tabelle 4-3: A priori und post-hoc ausgewertete Subgruppen für patientenrelevante Endpunkten

Subgruppenmerkmale	Kategoriale Operationalisierung	Patientenrelevante Endpunkte		
		OS, PFS, ORR, ZBnT	Symptomatik, Lebensqualität	Sicherheit
Alter	18-64 Jahre, ≥65 Jahre, 18-74 Jahre, ≥75 Jahre	OS, PFS, ORR: a priori ZBnT: post-hoc	-	post-hoc
	<65 Jahre, 65-74 Jahre, ≥75 Jahre	-	QLQ-C30 Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“: a priori Weitere Subskalen des QLQ-C30 und -MY20: post-hoc	-
Geschlecht	m, w	OS, PFS, ORR: a priori ZBnT: post-hoc	QLQ-C30 Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“: a priori Weitere Subskalen des QLQ-C30 und -MY20: post-hoc	post-hoc
Ethnie	weiß, farbig, andere			
Region	Europa, Nordamerika, andere			
ECOG PS zum Studienbeginn	0, 1, 2			
Neuropathie zum Studienbeginn	nein, ja (Grad 1, ≥Grad 2)			
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (ISS)	I, II, III, unbekannt			
β ₂ -Mikroglobulinspiegel (IVRS)	<2,5 mg/l, ≥2,5 mg/l			
Zytogenetische Risikogruppe bestimmt mittels FISH	hoch, standard, unbekannt			
Anzahl Vortherapien	1, 2, 3			
Bortezomib-Vortherapie	nein, ja			
Lenalidomid-Vortherapie	nein, ja			
ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; ISS: International Staging System; IVRS: Interactive Voice Response System; l: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; QLQ: Cancer Quality Of Life Questionnaire; w: weiblich; ZBnT: Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie.				

Interaktionstests wurden jeweils zwischen der Behandlung und den oben genannten subgruppenbildenden Faktoren anhand des Cox-Regressions-Modells bzw. eines generalisierten linearen Modells mit Charakteristikum zu Studienbeginn und Behandlungsgruppe durchgeführt.

Wurden in einer Subgruppe durch einen Interaktionstest signifikant unterschiedliche Effekte ermittelt ($p \leq 0,05$), wurden Ergebnisse auf Endpunktebene aufgeführt, verglichen und bewertet (IQWiG 2017).

Die durchgeführten Subgruppenanalysen werden in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen

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

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

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

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

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

wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer	Therapiearme
ARROW (NCT02412878)	nein	ja	laufend	ca. 1,7 Jahre ^a Beginn: 09/2015	<ul style="list-style-type: none"> • Carfilzomib (einmal wöchentlich)+ Dexamethason • Carfilzomib (zweimal wöchentlich)+ Dexamethason
ASPIRE (NCT01080391)	ja	ja	laufend	ca. 6,1 Jahre ^a Beginn: 07/2010	<ul style="list-style-type: none"> • Carfilzomib+Lenalidomid+ Dexamethason • Lenalidomid+ Dexamethason
CLARION (NCT01818752)	nein	ja	abgeschlossen	ca. 3,2 Jahre ^a Beginn: 07/2013	<ul style="list-style-type: none"> • Carfilzomib+Melphalan+ Prednison • Bortezomib+Melphalan+ Prednison
ENDEAVOR (NCT01568866)	ja	ja	laufend	ca. 6,6 Jahre ^a Beginn: 06/2012	<ul style="list-style-type: none"> • Carfilzomib+ Dexamethason • Bortezomib+ Dexamethason
FOCUS (NCT01302392)	nein	ja	abgeschlossen	ca. 5,3 Jahre ^a Beginn: 09/2010	<ul style="list-style-type: none"> • Carfilzomib • Kortikosteroid/ Cyclophosphamid/ Best Supportive Care
CANDOR (NCT03158688)	nein	ja	laufend	ca. 5 Jahre ^a Beginn: 05/2017	<ul style="list-style-type: none"> • Carfilzomib+ Dexamethason • Carfilzomib+ Daratumumab+ Dexamethason
a: Studiendauer ist ereignisgesteuert. ca.: circa.					

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

Stand der Information: 23.05.2017.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie ^a
ARROW (NCT02412878)	Intervention (Carfilzomib (einmal wöchentlich)+Dexamethason vs. Carfilzomib (zweimal wöchentlich)+Dexamethason) entspricht nicht den Einschlusskriterien.
CLARION (NCT01818752)	Studienpopulation (Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom) entspricht nicht den Einschlusskriterien.
ENDEAVOR (NCT01568866) ^b	Intervention (Carfilzomib+Dexamethason vs. Bortezomib+Dexamethason) entspricht nicht den Einschlusskriterien.
FOCUS (NCT01302392)	Intervention (Carfilzomib vs. Kortikosteroid/Cyclophosphamid/Best Supportive Care) entspricht nicht den Einschlusskriterien.
CANDOR (NCT03158688)	Intervention (Carfilzomib+Dexamethason vs. Carfilzomib+Daratumumab+Dexamethason) entspricht nicht den Einschlusskriterien.
a: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung sind in Abschnitt 4.2.2 erläutert. b: Die Studie ENDEAVOR wird in der Nutzenbewertung zu AWG B herangezogen (siehe Modul 4 B). vs.: versus.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

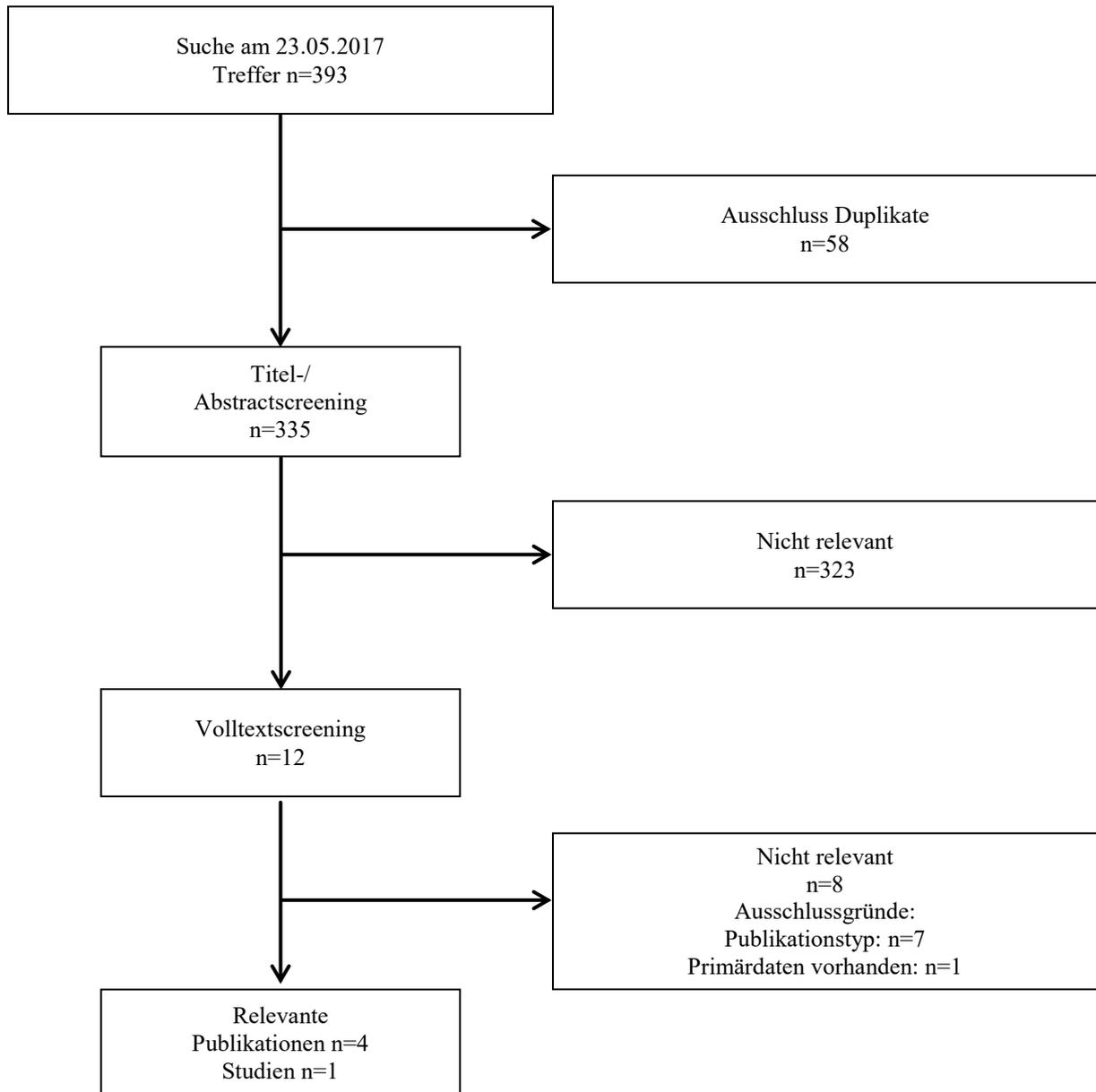


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

In der am 23.05.2017 durchgeführten Recherche wurden 393 Treffer gefunden. Nach dem Ausschluss von Duplikaten wurden Titel und Abstract der verbleibenden 335 Treffer gesichtet und anhand der in Tabelle 4-2 festgelegten Einschlusskriterien selektiert. Diese Einschlusskriterien wurden von 12 Publikationen anhand des Titels und Abstract erfüllt,

sodass diese Publikationen im Volltext gesichtet und anhand der Einschlusskriterien selektiert wurden.

Durch die bibliographische Literaturrecherche wurden vier relevante Publikationen identifiziert:

„Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma“ (Stewart et al. 2015b).

„Health-related quality-of-life results from the open-label, randomized, phase III ASPIRE trial evaluating carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma“ (Stewart et al. 2016).

„Carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone vs lenalidomide-dexamethasone in relapsed multiple myeloma by previous treatment“ (Dimopoulos et al. 2017b).

„Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma categorised by age: secondary analysis from the phase 3 ASPIRE study“ (Dimopoulos et al. 2017a).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

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

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

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

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
ASPIRE	<u>clinicaltrials.gov:</u> NCT01080391 (CTGOV 2010) <u>clinicaltrialsregister.eu:</u> 2009-016839-35 (CTEU 2010) <u>ICTRP:</u> NCT01080391 (ICTRP 2010)	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal.				

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

Stand der Information: 23.05.2017

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
ASPIRE	ja	ja	nein	ja (Amgen 2014a)	clinicaltrials.gov : NCT01080391 (CTGOV 2010) clinicaltrialsregister.eu : 2009-016839-35 (CTEU 2010) ICTRP: NCT01080391 (ICTRP 2010)	ja (Stewart et al. 2015a, Stewart et al. 2015b, Stewart et al. 2016, Dimopoulos et al. 2017a, Dimopoulos et al. 2017b)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. ggf.: gegebenenfalls; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal; z. B.: zum Beispiel.						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ASPIRE	RCT, offen, parallel, aktiv-kontrolliert, multizentrisch, Phase III	≥18 Jahre mit rezidiertem MM, die 1-3 Vortherapien erhalten haben ECOG PS 0-2	KRd (n=396) Rd (n=396)	Ereignisgesteuert: Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder Studienabbruch Nachbeobachtung bis zum Tod bzw. ein Jahr nach Therapieabbruch	129 Studienzentren: Belgien, Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Israel, Italien, Kanada, Niederlande, Österreich, Polen, Rumänien, Russland, Schweden, Serbien, Spanien, Tschechien, Ungarn, USA Zeitraum: 07/2012 - 06/2014	<u>Primärer Endpunkt:</u> PFS <u>Sekundäre Endpunkte:</u> OS, ORR, DOR, QoL (Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30), Sicherheit <u>Explorative Endpunkte:</u> ZBnT, Symptomatik und QoL (weitere Subskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20)
<p>DOR: Dauer der Remission; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ: European Organisation For Research And Treatment Of Cancer Quality Of Life Questionnaire; etc.: et cetera; ggf.: gegebenenfalls; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; MM: Multiples Myelom; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; PS: Performance-Status; QoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; USA: United States Of America; z. B.: zum Beispiel; ZBnT: Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie.</p> <p>Quelle: (Amgen 2014a)</p>						

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

Studie	KRd	Rd	Begleitmedikation
ASPIRE	<p>Zyklus 1-12 (Zykluslänge: 28 d): Carfilzomib (i.v.): 20 mg/m² an d 1,2 des Zyklus 1, 27 mg/m² an d 8,9,15,16 des Zyklus 1 und d 1,2,8,9,15,16 der Zyklen 2-12 + Lenalidomid (p.o.): 25 mg an d 1-21 + Dexamethason (p.o. oder i.v.): 40 mg an d 1,8,15,22</p> <p>Zyklus 13 - 18 (Zykluslänge: 28 d): Carfilzomib (i.v.): 27 mg/m² an d 1,2,15,16 + Lenalidomid (p.o.): 25 mg an d 1-21 + Dexamethason (p.o. oder i.v.): 40 mg an d 1,8,15,22</p> <p>ab Zyklus 19 (Zykluslänge: 28 d): Lenalidomid (p.o.): 25 mg an d 1-21 + Dexamethason (p.o. oder i.v.): 40 mg an d 1,8,15,22</p>	<p>Alle Zyklen (Zykluslänge: 28 d): Lenalidomid (p.o.): 25 mg an d 1-21 + Dexamethason (p.o. oder i.v.): 40 mg an d 1,8,15,22</p>	<p>Vorbehandlung (alle Studienteilnehmer):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciprofloxacin (p.o.): 500 mg qd in Zyklus 1 • Valacyclovir (p.o.): 500 mg qd in Zyklus 1 • Lansoprazol (p.o.): 15 mg qd in Zyklus 1 • ASS (p.o., magensaftresistent) in der jeweiligen Standarddosierung in Zyklus 1 <p>optionale/erlaubte Begleitmedikation (alle Studienteilnehmer)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allopurinol (p.o.) bei hohem Risiko für Tumorlyse-Syndrom: z. B. 300 mg bid (d -2 bis d 2 Zyklus 1), danach 300 mg qd bis d 17 Zyklus 1 • Nystatin • Antiemetika und Antidiarrhoika • Granulozyten-stimulierende Wachstumsfaktoren bei Neutropenie • Erythrozyten-, Thrombozyten-transfusion oder Erythropoese-stimulierende Faktoren • Palliative Bestrahlung zur Schmerztherapie bei Vorliegen einer schriftlichen Zustimmung des Medical Monitors • Bisphosphonate
<p>ASS: Acetylsalicylsäure; bid: zweimal täglich; d: Tag; h: Stunde; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; i.v.: intravenös; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; p.o.: oral; qd.: täglich; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; z. B.: zum Beispiel.</p> <p>Quelle: (Amgen 2014a)</p>			

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

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

Studie Gruppe	N ^a	Alter (Jahre) n (%)	Geschlecht n (%)	ECOG Performance-Status n (%)	Zytogenetische Risikogruppe bestimmt mittels FISH n (%)
ASPIRE					
KRd	396	Median (Spanne): 64,0 (38,0; 87,0) 18-64 J.: 211 (53,3) 65-74 J.: 142 (35,9) ≥75 J.: 43 (10,9)	w: 181 (45,7) m: 215 (54,3)	0: 165 (41,7) 1: 191 (48,2) 2: 40 (10,1)	Hoch: 48 (12,1) Standard: 147 (37,1) Unbekannt: 201 (50,8)
Rd	396	Median (Spanne): 65,0 (31,0; 91,0) 18-64 J.: 188 (47,5) 65-74 J.: 155 (39,1) ≥75 J.: 53 (13,4)	w: 164 (41,4) m: 232 (58,6)	0: 175 (44,2) 1: 186 (47,0) 2: 35 (8,8)	Hoch: 52 (13,1) Standard: 170 (42,9) Unbekannt: 174 (43,9)
Studie Gruppe	N ^a	Kreatinin-Clearance n (%)	β ₂ -Mikroglobulinspiegel ^b n (%)	Anzahl Vortherapien n (%)	Vortherapie n (%)
ASPIRE					
KRd	396	Median (Spanne): 80,2 (32,7; 211,2) <30 ml/min: 0 (0) 30 bis <50 ml/min: 25 (6,3) 50 bis <80 ml/min: 171 (43,2) ≥80 ml/min: 199 (50,3) Fehlende Daten: 1 (0,3)	<2,5 mg/l: 77 (19,4) ≥2,5 mg/l: 319 (80,6)	Median (Spanne): 2,0 (1,4) 1: 184 (46,5) 2: 120 (30,3) 3: 91 (23,0) 4: 1 (0,3)	Bortezomib: 261 (65,9) Lenalidomid: 79 (19,9)
Rd	396	Median (Spanne): 81,1 (26,7; 208,2) <30 ml/min: 1 (0,3) 30 bis <50 ml/min: 31 (7,8) 50 bis <80 ml/min: 153 (38,6) ≥80 ml/min: 205 (51,8) Fehlende Daten: 6 (1,5)	<2,5 mg/l: 77 (19,4) ≥2,5 mg/l: 319 (80,6)	Median (Spanne): 2,0 (1,4) 1: 157 (39,6) 2: 139 (35,1) 3: 99 (25,0) 4: 1 (0,3)	Bortezomib: 260 (65,7) Lenalidomid: 78 (19,7)

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

b: Definiert per IVRS.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; ITT: Intention To Treat; IVRS: Interactive Voice Response System; J.: Jahre; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; IVRS: Interactive Voice Response System; m: männlich; l: Liter; mg: Milligramm; ml: Milliliter; min: Minuten; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; w: weiblich.

Quelle: (Amgen 2014a, Amgen 2017h)

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

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

Zur Nutzenbewertung von Carfilzomib wurde die multizentrische, offene und randomisierte Phase III-Zulassungsstudie ASPIRE (PX-171-009) herangezogen.

Patientenpopulation

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

Intervention und Vergleichstherapie

Im Studienarm KRd erhielten die Studienteilnehmer Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason jeweils in 28-tägigen Behandlungszyklen. In den Zyklen 1 bis 12 wurde Carfilzomib an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 intravenös angewandt. Die Initialdosis von 20 mg/m^2 Carfilzomib wurde an Tag 1 und 2 des Zyklus 1 gegeben und nachfolgend auf 27 mg/m^2 erhöht. Anschließend wurde in den Zyklen 13 bis 18 Carfilzomib in der Dosis von 27 mg/m^2 an den Tagen 1, 2, 15 und 16 angewendet. Carfilzomib wurde maximal über einen Zeitraum von 18 Zyklen gegeben. Lenalidomid wurde in der Dosierung 25 mg täglich an den Tagen 1 bis 21 oral gegeben und 40 mg Dexamethason erhielten die Patienten entweder oral oder intravenös an den Tagen 1, 8, 15 und 22. Ab Zyklus 19 wurde im KRd-Arm die Behandlung von Lenalidomid und Dexamethason ohne Carfilzomib fortgesetzt.

Im Vergleichsstudienarm Rd erhielten die Studienteilnehmer die Therapiekombination aus Lenalidomid und Dexamethason. In allen 28-tägigen Behandlungszyklen wurden täglich 25 mg Lenalidomid an den Tagen 1 bis 21 oral und 40 mg Dexamethason entweder oral oder intravenös an den Tagen 1, 8, 15 und 22 angewandt. Diese Dosierung bildet die zVT (Rd) adäquat ab und entspricht der Dosierung, die im deutschen Versorgungsalltag eingesetzt wird (G-BA 2016d, G-BA 2016a).

Dies wird auch durch eine aktuelle Studie gestützt, die die Behandlung von Myelompatienten in Deutschland untersucht hat und an der 91 Ärzte teilnahmen (Amgen 2017k). Insgesamt wurden 2.577 Patientenakten hinsichtlich der Behandlung der Patienten ausgewertet. Für Patienten, die in der zweiten bzw. dritten Linie mit Rd behandelt wurden, wurde im Speziellen das Dosierungsschema von Dexamethason untersucht. Am häufigsten und

konsistent über alle Zyklen hinweg, wurde niedrigdosiertes Dexamethason (40 mg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-tägigen Zyklus) angewandt (Tabelle 4-11).

Tabelle 4-11: Dexamethason-Dosierung in Kombination mit Lenalidomid

	Zyklen 1 bis 4			Zyklen ≥ 5		
	2. Linie	3. Linie	Gesamt	2. Linie	3. Linie	Gesamt
N	196	69	265	151	38	189
Hochdosiertes Dexamethason ^a	10 %	9 %	10 %	11 %	0 %	9 %
Niedrigdosiertes Dexamethason ^b	69 %	68 %	69 %	69 %	74 %	70 %
Andere Dosierung	20 %	23 %	21 %	21 %	26 %	21 %

a: 40 mg an den Tagen 1-4, 9-12, 17-20 eines 28-tägigen Zyklus (Celgene 2017).
b: 40 mg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-tägigen Zyklus.
Quelle: (Amgen 2017k)

Die Ergebnisse der Studie bestätigen, dass niedrigdosiertes Dexamethason in Kombination mit Lenalidomid dem anerkannten medizinischen Standard entspricht. Auch in der Nutzenbewertung wurde diese Ansicht geteilt und niedrigdosiertes Dexamethason in Kombination mit Lenalidomid als adäquater Vergleichsarm akzeptiert, da die laut Fachinformation vorgeschriebene Dexamethason-Dosierung im deutschen Versorgungsalltag nicht mehr regelhaft angewendet wird (G-BA 2016a).

Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie ASPIRE war das progressionsfreie Überleben. Als sekundäre Endpunkte wurden Daten zum Gesamtüberleben, zum Ansprechen, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zur Sicherheit erhoben. Darüber hinaus wurde der explorative Endpunkt Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie sowie weitere Skalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 zur Erhebung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität untersucht.

Analysezeitraum

Für die Studie ASPIRE war eine Zwischenauswertung präspezifiziert, wenn ca. 80 % der geplanten 526 PFS-Ereignisse aufgetreten sind. Zur präspezifizierten Interimsanalyse lagen 431 (81,9 %) durch das IRC bestätigte PFS-Ereignisse vor, sodass eine hohe Teststärke von 90 % gewährleistet ist. Die vorliegende Datenauswertung bezieht sich auf die präspezifizierte Interimsanalyse vom 16.06.2014 (progressionsfreies Überleben, Ansprechen, Symptomatik und Lebensqualität) sowie der finalen Analyse des Gesamtüberlebens vom 28.04.2017. Die präspezifizierte Auswertung des Gesamtüberlebens war bei Vorliegen von 510 Ereignissen geplant (Schwellenwert: $p=0,0231$).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

Zum einen sind die Patientencharakteristika mit den epidemiologischen Daten in Deutschland vergleichbar (siehe auch Modul 3 A, Abschnitt 3.2.3) (RKI 2015). Zum anderen wurde ASPIRE an insgesamt 129 Studienzentren in Europa, Nord-Amerika und Israel durchgeführt. Die Studienzentren lagen vorwiegend in Europa (70,0 %), darunter acht (6,2 %) Studienzentren in Deutschland. Aus Deutschland stammende Studienteilnehmer waren gleichmäßig auf beide Behandlungsarme verteilt. Darüber hinaus lagen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen einzelnen Bevölkerungsgruppen vor, die sich insbesondere in Bezug auf Deutschland auf die Studienergebnisse auswirken könnten.

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

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ASPIRE ist eine multizentrische, offene und randomisierte Phase III-Studie. Die Randomisierung erfolgte mittels eines computergestützten Interactive Voice Recognition-Systems. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den folgenden Faktoren β_2 -Mikroglobulinspiegel (<2,5 mg/l, \geq 2,5 mg/l), Bortezomib-Vortherapie (nein, ja) und Lenalidomid-

Vorthherapie (nein, ja). Die Studienteilnehmer und Prüffärzte waren nicht verblindet. Eine mögliche Verzerrung durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit wird in Abschnitt 4.3.1.3.1 auf Endpunktebene diskutiert, da das offene Studiendesign die verschiedenen Endpunkte unterschiedlich beeinflusst. Der Patientenfluss wurde in der Studie transparent und nachvollziehbar dargestellt. Auf Studienebene wurden keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Hinweise identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial von ASPIRE auf Studienebene als niedrig einzuschätzen ist.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	Mortalität	Morbidität							QoL	Sicherheit
		PFS	ZBnT	ORR	≥CR (sCR+CR)	≥VGPR (sCR+CR+ VGPR)	DOR	Symptomatik		
ASPIRE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

CR: komplette Remission; DOR: Dauer der Remission; ORR: Gesamtansprechrates; PFS: progressionsfreies Überleben; QoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; sCR: stringente komplette Remission; VGPR: sehr gute partielle Remission; ZBnT: Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie.

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung

- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

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

Tabelle 4-14: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
ASPIRE	Zeit in Monaten ab Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache. Zensierung von Studienteilnehmern, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstorben waren, von Studienabbrechern oder von Lost-to-follow-up-Studienteilnehmern zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem ein Überleben dokumentiert war.

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2).

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

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

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

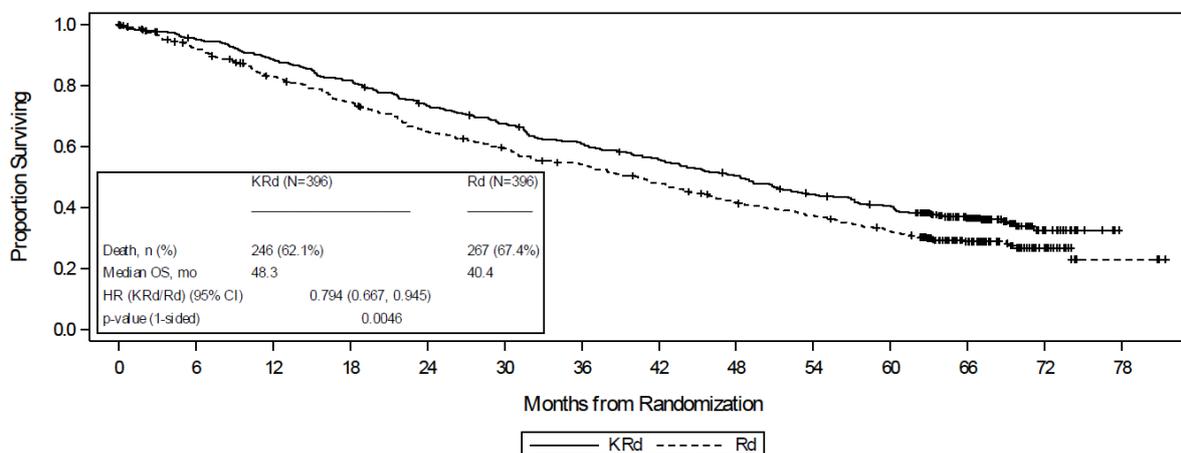
Studie	KRd			Rd			KRd vs. Rd	
	N ^a	Ereignis (%)	OS (Monate, Median) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	OS (Monate, Median) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
ASPIRE	396	246 (62,1)	48,3 [42,4; 52,8]	396	267 (67,4)	40,4 [33,6; 44,4]	0,794 [0,667; 0,945]	0,0046

Datenschnitt 28.04.2017.
a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT).

Studie	KRd			Rd			KRd vs. Rd	
	N ^a	Ereignis (%)	OS (Monate, Median) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	OS (Monate, Median) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
b: Einseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test mit den zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren β_2 -Mikroglobulinspiegel (<2,5 mg/l, \geq 2,5 mg/l), Bortezomib-Vortherapie (nein, ja) und Lenalidomid-Vortherapie (nein, ja). HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; OS: Gesamtüberleben; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; vs.: versus. Quelle: (Amgen 2017h)								

Patienten im KRd-Arm hatten im Vergleich zu Patienten im Rd-Arm ein um 21 % signifikant reduziertes Risiko zu versterben (HR [95 %-KI]: 0,794 [0,667; 0,945]; p=0,0046) (Tabelle 4-16). Das mediane Gesamtüberleben war unter KRd um 7,9 Monate im Vergleich zu Rd verlängert (48,3 Monate im KRd-Arm und 40,4 Monate im Rd-Arm). Die mediane Dauer der Nachbeobachtung lag zum Zeitpunkt der Auswertung bei 67,1 Monaten in beiden Studienarmen.

Die höhere Überlebenschancen im KRd-Arm wird auch durch die Zeit bis zur nachfolgenden Therapie bekräftigt. Insgesamt hatten weniger Patienten im KRd-Arm eine nachfolgende Therapie erhalten und auch die mediane Zeit bis zur nachfolgenden Therapie war im Vergleich zum Rd-Arm länger unter KRd, vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.3.



Number of subjects at Risk:

KRd	396	369	343	316	282	259	232	211	190	166	149	88	21	0
Rd	396	356	313	281	243	220	199	176	149	133	113	69	20	3

Quelle: (Amgen 2017h), Datenschnitt 28.04.2017

Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; OS: Gesamtüberleben; Rd: Lenalidomid und Dexamethason.

Die Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben unter KRd und Rd sind in Abbildung 4-2 dargestellt. Bereits nach sechs Monaten zeigte sich unter KRd ein Behandlungseffekt im Sinne einer höheren Überlebensrate gegenüber Rd. Im Studienverlauf wurde eine kontinuierliche Überlegenheit von KRd im Vergleich zu Rd beobachtet.

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

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

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

4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben

Studie	Operationalisierung
ASPIRE	<p>Zeit in Monaten ab Randomisierung bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Definition der Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien. Für eine Krankheitsprogression muss mind. eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anstieg um $\geq 25\%$ gegenüber dem niedrigsten gemessenen Wert <ul style="list-style-type: none"> ○ der M-Proteinkonzentration im Serum (absoluter Anstieg $\geq 0,5$ g/dl) und/oder ○ der M-Proteinkonzentration im Urin (absoluter Anstieg ≥ 200 mg/24 h) und/oder ○ Plasmazellen im Knochenmark (absoluter Anstieg $\geq 10\%$) • Entstehung neuer oder Vergrößerung bestehender Knochenläsionen oder Weichteilplasmazytome. • Entwicklung einer Hyperkalzämie (korrigierter Calciumspiegel im Serum $> 11,5$ mg/dl oder $2,65$ mmol/l), die ausschließlich der Störung in der Plasmazellproliferation zugeschrieben werden kann.
<p>dl: Deziliter; g: Gramm; h: Stunde; IMWG: International Myeloma Working Group; l: Liter; mind.: mindestens; mg: Milligramm; mmol: Millimol.</p>	

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

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

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2).

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

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

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

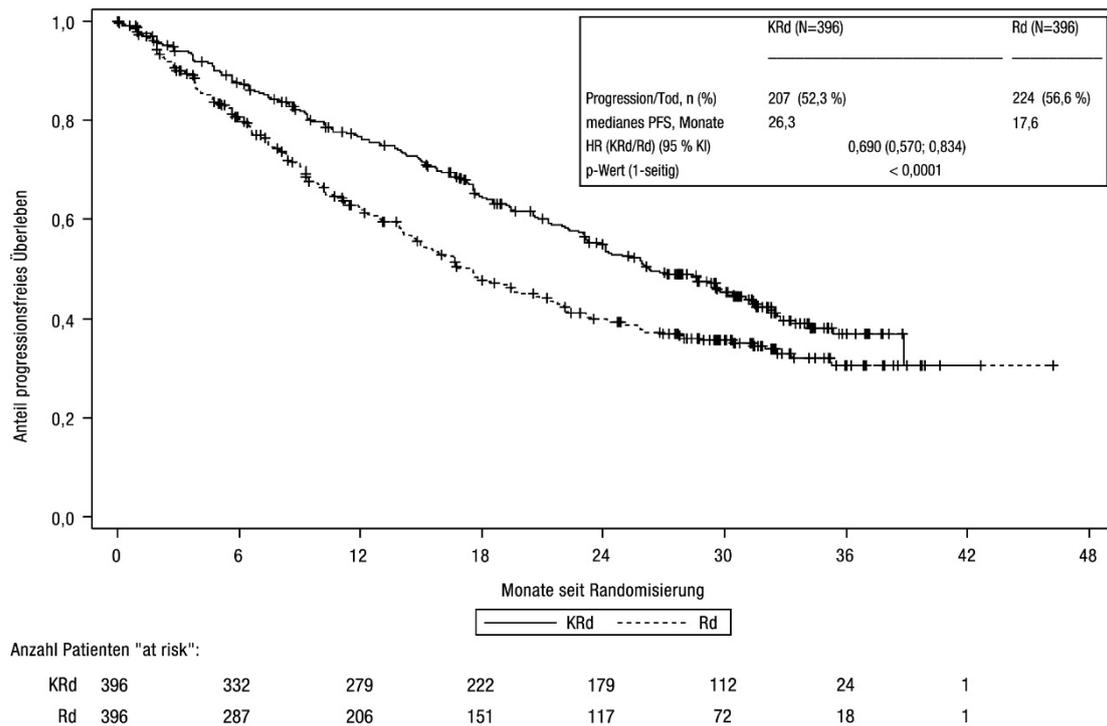
Tabelle 4-19: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	KRd			Rd			KRd vs. Rd	
	N ^a	Ereignis (%)	PFS (Monate, Median) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	PFS (Monate, Median) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
ASPIRE	396	207 (52,3)	26,3 [23,3; 30,5]	396	224 (56,6)	17,6 [15,0; 20,6]	0,690 [0,570; 0,834]	<0,0001

Datenschnitt 16.06.2014.
a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT).
b: Einseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test mit den zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren β_2 -Mikroglobulinspiegel (<2,5 mg/l, \geq 2,5 mg/l), Bortezomib-Vortherapie (nein, ja) und Lenalidomid-Vortherapie (nein, ja).
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; l: Liter; mg: Milligramm; PFS: progressionsfreies Überleben; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; vs.: versus.
Quelle: (Amgen 2014a)

Die Analyse des progressionsfreien Überlebens zeigte eine deutliche Verbesserung im KRd-Arm gegenüber dem Rd-Arm. Unter KRd wurde ein medianes progressionsfreies Überleben von 26,3 Monaten erreicht im Vergleich zu 17,6 Monaten im Rd-Arm. Der Unterschied im medianen progressionsfreien Überleben zwischen KRd und Rd lag bei 8,7 Monaten (95 %-KI: 4,4; 13,1). Die HR [95 %-KI] im KRd-Arm betrug im Vergleich zum Rd-Arm 0,690 ([0,570; 0,834]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-19). Dies entsprach einer 31 %igen Verringerung des Risikos einer Krankheitsprogression oder des Todes für den KRd-Arm.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt progressionsfreies Überleben für KRd und Rd sind in Abbildung 4-3 dargestellt. Der Verlauf der Kurven zeigt einen früh einsetzenden und sich im Zeitverlauf verstärkenden Unterschied zugunsten von KRd.



Quelle: (Amgen 2016d), Datenschnitt 16.06.2014

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

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; PFS: progressionsfreies Überleben; Rd: Lenalidomid und Dexamethason.

Die Überlegenheit von Carfilzomib in Bezug auf die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens wurde durch Sensitivitätsanalysen (Abschnitt 4.2.5.4.) bestätigt (Amgen 2014a).

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

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

4.3.1.3.1.3 Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie – RCT

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

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

Studie	Operationalisierung
ASPIRE	Zeit in Monaten von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der nachfolgenden Myelom-Therapie. Patienten, die keine nachfolgende Myelom-Therapie erhielten, wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Information zensiert.

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2).

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

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

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

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

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

Studie	KRd			Rd			KRd vs. Rd	
	N ^a	Ereignis (%)	ZBnT (Monate, Median) [95 %-KI] ^b	N ^a	Ereignis (%)	ZBnT (Monate, Median) [95 %-KI] ^b	HR [95 %-KI]	p-Wert ^c
ASPIRE	396	182 (46,0)	39,0 [31,8; 55,1]	396	211 (53,3)	24,4 [20,8; 28,4]	0,649 [0,531; 0,792]	<0,0001

Datenschnitt 28.04.2017.

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

b: Mediane, Perzentile und ereignisfreie Raten wurden mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Konfidenzintervalle basierend auf Log-Log-Transformation.

c: Einseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test mit den zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren β_2 -Mikroglobulinspiegel (<2,5 mg/l, \geq 2,5 mg/l), Bortezomib-Vortherapie (nein, ja) und Lenalidomid-Vortherapie (nein, ja).

HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; l: Liter; mg: Milligramm; PFS: progressionsfreies Überleben; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; vs.: versus; ZBnT: Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie.

Quelle: (Amgen 2017f)

Die mediane Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie lag im KRd-Arm bei 39,0 Monaten im Vergleich zu 24,4 Monaten im Rd-Arm. Dies entsprach einer Verlängerung von 14,6 Monaten (HR [95 %-KI]: 0,649 [0,531; 0,792]; p<0,0001). Insgesamt hatten zum Zeitpunkt der Analyse weniger Patienten im KRd-Arm (46,0 %) als im Rd-Arm (53,3 %) eine nachfolgende Therapie erhalten (Tabelle 4-22).

Tabelle 4-23: Nachfolgende Therapien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoffe ^a	KRd		Rd	
	N ^b	(%)	N ^b	(%)
Dexamethason	121	30,6 %	129	32,6 %
Bortezomib	67	16,9 %	105	26,5 %
Cyclophosphamid	54	13,6 %	68	17,2 %
Lenalidomid	21	5,3 %	22	5,6 %
Doxorubicin	17	4,3 %	15	3,8 %

Wirkstoffe ^a	KRd		Rd	
	N ^b	(%)	N ^b	(%)
Thalidomid	16	4,0 %	10	2,5 %
Melphalan	16	4,0 %	16	4,0 %
Pomalidomid	16	4,0 %	15	3,8 %
Bendamustin	14	3,5 %	11	2,8 %
Carfilzomib	10	2,5 %	8	2,0 %
Medikament in klinischer Prüfung	10	2,5 %	11	2,8 %
Prednison	8	2,0 %	11	2,8 %
Cisplatin	8	2,0 %	7	1,8 %

Datenschnitt 28.04.2017.

Auswahl umfasst Wirkstoffe, die in mindestens einem der Studienarme bei ≥ 2 % der Patienten als Folgetherapie eingesetzt wurden.

a: Wirkstoffe wurden jeweils anhand der ATC-Klasse dokumentiert, keine Abbildung von Kombinationstherapien.

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

ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; ITT: Intention To Treat; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; vs.: versus.

Quelle: (Amgen 2017j)

Die häufigsten nachfolgenden Therapien, die Patienten erhalten hatten sind in Tabelle 4-23 dargestellt. Nennenswerte Unterschiede (≥ 10 Patienten zwischen den Studienarmen) beim Einsatz nachfolgender Therapien traten lediglich für Bortezomib und Cyclophosphamid auf.

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

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

4.3.1.3.1.4 Ansprechen – RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Ansprechen

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

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Eine Remission war gemäß der IMWG-Kriterien definiert, welche international anerkannt und validiert sind, und wurde durch ein verblindetes, unabhängiges IRC-Komitee bewertet. Hierdurch kann eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgeschlossen werden.

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

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

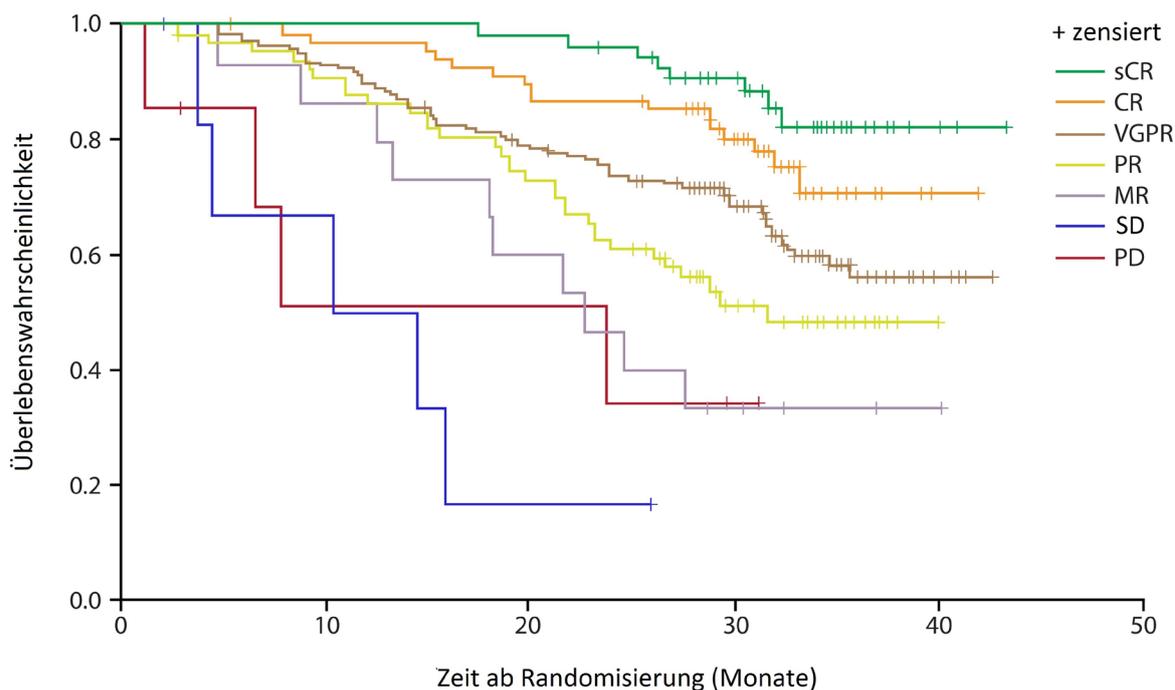
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	KRd		Rd		KRd vs. Rd			
	N ^a	Ereignis (%)	N ^a	Ereignis (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert ^b
ORR (sCR+CR+VGPR+PR)								
ASPIRE	396	345 (87,1)	396	264 (66,7)	3,472 [2,411; 5,001]	1,308 [1,208; 1,415]	0,205 [0,145; 0,264]	<0,0001
Tiefe der Remission: ≥CR (sCR+CR)								
ASPIRE	396	126 (31,8)	396	37 (9,3)	4,546 [3,048; 6,780]	3,414 [2,432; 4,794]	0,225 [0,168; 0,281]	<0,0001

Studie	KRd		Rd		KRd vs. Rd			
	N ^a	Ereignis (%)	N ^a	Ereignis (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Tiefe der Remission: \geqVGPR (sCR+CR+VGPR)								
ASPIRE	396	277 (69,9)	396	160 (40,4)	3,579 [2,650; 4,834]	1,733 [1,515; 1,982]	0,295 [0,227; 0,364]	<0,0001
Datenschnitt 16.06.2014.								
a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT).								
b: Einseitiger p-Wert basierend auf Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Square-Test mit den zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren β_2 -Mikroglobulinspiegel (<2,5 mg/l, \geq 2,5 mg/l), Bortezomib-Vortherapie (nein, ja) und Lenalidomid-Vortherapie (nein, ja).								
ARR: absolute Risikoreduktion; CR: komplette Remission; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrte; PR: partielle Remission; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; RR: relatives Risiko; sCR: stringente komplette Remission; VGPR: sehr gute partielle Remission; vs.: versus.								
Quelle: (Amgen 2014a, Amgen 2015)								

Die Analyse des Ansprechens zeigte für KRd eine deutliche Überlegenheit gegenüber dem Rd-Arm (Tabelle 4-26). Basierend auf den IMWG-Kriterien wurde unter KRd bei 87,1 % der Studienteilnehmer ein Ansprechen erreicht im Vergleich zu 66,7 % unter Rd. Dies entsprach einer Verbesserung der Gesamtansprechrte von 20,4 Prozentpunkten durch KRd gegenüber Rd (RR [95 %-KI]: 1,308 [1,208; 1,415]; $p < 0,0001$). Die Analyse der Tiefe der Remission zeigte unter KRd eine mehr als dreimal häufigere stringente komplette Remission oder komplette Remission (\geq CR) (KRd: 31,8 %; Rd: 9,3 %; RR [95 %-KI]; 3,414 [2,432; 4,794]; $p < 0,0001$). Zudem wurde mindestens eine sehr gute partielle Remission (\geq VGPR) bei 69,9 % des KRd-Arms und 40,4 % des Rd-Arms erreicht (RR [95 %-KI]; 1,733 [1,515; 1,982]; $p < 0,0001$).

Die Tiefe der Remission war für Patienten insbesondere deshalb relevant, da ein tieferes Ansprechen mit einem längeren Gesamtüberleben einherging. Die nachfolgende Abbildung 4-4 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Tiefe der Remission.



Anteil Patienten "at risk"

sCR	56	56	55	40	3	0
CR	70	67	62	43	1	0
VGPR	151	141	118	81	4	0
PR	68	61	49	19	1	0
MR	15	13	9	4	1	0
SD	7	4	1	0	0	0
PD	7	3	3	1	0	0

Quelle: modifiziert nach Stewart et al. 2015b, Datenschnitt 16.06.2014

Abbildung 4-4: Gesamtüberleben gemäß Tiefe der Remission

CR: komplette Remission; MR: minimale Remission; PR: partielle Remission; sCR: stringente komplette Remission; SD: stabiler Erkrankungszustand; VGPR: sehr gute partielle Remission.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Dauer der Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	KRd			Rd			KRd vs. Rd ^b
	N ^a	Ereignis (%)	DOR (Monate, Median) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	DOR (Monate, Median) [95 %-KI]	p-Wert ^c
ASPIRE	396	345 (87,1)	28,6 [24,9; 31,3]	396	264 (66,7)	21,2 [16,7; 25,8]	<0,0001

Datenschnitt 16.06.2014.

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

b: Als Effektschätzer für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen wurde ergänzend das Verhältnis der Mittelwerte der DOR berechnet (Methodik siehe (Ellis et al. 2008)): Verhältnis der Mittelwerte der DOR [95 %-KI] 1,493 [1,181; 1,888]; p=0,0004.

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

Studie	KRd			Rd			KRd vs. Rd ^b
	N ^a	Ereignis (%)	DOR (Monate, Median) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	DOR (Monate, Median) [95 %-KI]	p-Wert ^c
sichtig.							
DOR: Dauer der Remission; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; vs.: versus.							
Quelle: (Amgen 2014a, Amgen 2015)							

Die Dauer der Remission, gemessen als Zeit von Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, ist in Tabelle 4-27 dargestellt. Die Studienteilnehmer wiesen eine mediane Remissionsdauer von 28,6 Monaten unter Carfilzomib beziehungsweise von 21,2 Monaten unter Lenalidomid auf. Die höhere Ansprechrate unter Carfilzomib war somit mit einer um 7,4 Monate verlängerten Remissionsdauer assoziiert ($p < 0,0001$).

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

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

4.3.1.3.1.5 Symptomatik – RCT

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von Symptomatik

Studie	Operationalisierung
ASPIRE	Die Symptomatik wurde mittels des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erhoben. Es werden die a priori festgelegten Skalen „Fatigue“, „Übelkeit/Erbrechen“ und „Schmerz“ dargestellt. Es wurde folgende Auswertungsmethode gewählt: <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn.
EORTC QLQ: European Organisation For Research And Treatment Of Cancer Quality Of Life Questionnaire.	

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Daten zur Symptomatik wurden unverblindet mittels des EORTC QLQ-C30 Fragebogens erhoben. Die Auswertung basierte auf dem ITT-Prinzip, welches adäquat umgesetzt wurde. Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund der Kenntnis der Studienteilnehmer und Prüferärzte über die Gruppenzugehörigkeit kann eine Verzerrung der Ereignisse, die auf Patienten- oder Arztberichten basieren, nicht ausgeschlossen werden, weshalb das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik als hoch einzuschätzen ist.

Um die Aussagekraft der Symptomatik einzuschätzen, wurde die Rücklaufquote bei der Datenerhebung untersucht. Diese wird in Abschnitt 4.3.1.3.1.6 (Tabelle 4-33) dargestellt. Unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung, sind die Rücklaufquoten von über 79 % als sehr hoch anzusehen.

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomatik aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	KRd			Rd			KRd vs. Rd	
	N ^a	n (%) ^b	Zeit bis zum Ereignis in Tagen	N ^a	n (%) ^b	Zeit bis zum Ereignis in Tagen	HR [95 %-KI]	p-Wert ^c
„Fatigue“ (QLQ-C30)								
ASPIRE	396	211 (53,3)	142	396	188 (47,5)	172	1,05 [0,86; 1,28]	0,6242
„Übelkeit/Erbrechen“ (QLQ-C30)								
ASPIRE	396	108 (27,3)	639	396	94 (23,7)	515	0,93 [0,71; 1,23]	0,6301
„Schmerz“ (QLQ-C30)								
ASPIRE	396	159 (40,2)	484	396	140 (35,4)	481	0,97 [0,77; 1,22]	0,7906
Datenschnitt 16.06.2014.								
a: Anzahl der Patienten eingeschlossen in der Analyse (ITT).								
b: Patienten, die im Studienverlauf eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte gegenüber Studienbeginn hatten.								
c: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox-Regressions-Modell.								
HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; QLQ: Quality Of Life Questionnaire; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; vs.: versus.								
Quelle: (Amgen 2016c)								

Die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomatik um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Studienbeginn ist in Tabelle 4-30 dargestellt. Bei Patienten im KRd-Arm trat eine Verschlechterung der Symptomatik in den drei Skalen jeweils numerisch später auf. Diese Ergebnisse waren jedoch nicht signifikant.

Die Verlängerung der Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomatik unter Behandlung mit Carfilzomib bestätigt auch die Ergebnisse der Primäranalyse der Gruppenunterschiede (Likelihood-Based-Mixed-Modell für wiederholte Messungen (MMRM)), die bereits in der vorangegangenen Nutzenbewertung (Amgen 2014a, Amgen 2016b) dargestellt wurden.

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

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

4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 und -MY20

Studie	Operationalisierung
ASPIRE	<p><u>EORTC QLQ-C30:</u> Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität bei Krebserkrankungen. Im vorliegenden Dossier werden die a priori festgelegten Skalen „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“, „physische Funktion“ und „Rollenfunktion“ dargestellt.</p> <p>Es wurden folgende Auswertungsmethoden gewählt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn. • Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung um mindestens 10 Punkte auf der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“. Erhoben zu den Zyklen 3, 6, 12 und 18 im Vergleich zu Studienbeginn. <p><u>EORTC QLQ-MY20:</u> Fragebogen zur Erhebung der erkrankungsspezifischen Symptomatik beim multiplen Myelom. Im vorliegenden Dossier werden die a priori festgelegten Skalen „Krankheitssymptome“ und „Nebenwirkungen der Behandlung“ dargestellt.</p> <p>Es wurde folgende Auswertungsmethode gewählt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn.
EORTC QLQ: European Organisation For Research And Treatment Of Cancer Quality Of Life Questionnaire.	

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden unverblindet mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-MY20 erhoben. Die Auswertung basierte auf dem ITT-Prinzip, welches adäquat umgesetzt wurde. Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund der Kenntnis der Studienteilnehmer und Prüfarzte über die Gruppenzugehörigkeit kann eine Verzerrung der Ereignisse, die auf Patienten- oder Arztberichten basieren, nicht ausgeschlossen werden, weshalb das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität als hoch einzuschätzen ist.

Um die Aussagekraft der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einzuschätzen, wurden die Rücklaufquoten der Fragebögen EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-MY20 untersucht. Die Rücklaufquote wurde definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie befindlichen Patienten. Diese werden in Tabelle 4-33 dargestellt. Unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung, sind die Rücklaufquoten von über 79 % als sehr hoch anzusehen.

Tabelle 4-33: Rücklaufquote der Lebensqualitätserhebung

Studie	Zeitpunkt	KRd		Rd	
		Patienten unter Studienmedikation (n) ^a	Rücklaufquote (%)	Patienten unter Studienmedikation (n) ^a	Rücklaufquote (%)
EORTC QLQ-C30					
ASPIRE	Studienbeginn	394	376 (95,4)	394	369 (93,7)
	Zyklus 3	382	357 (93,5)	372	338 (90,9)
	Zyklus 6	363	327 (90,1)	341	284 (83,3)

Studie	Zeitpunkt	KRd		Rd	
		Patienten unter Studienmedikation (n) ^a	Rücklaufquote (%)	Patienten unter Studienmedikation (n) ^a	Rücklaufquote (%)
	Zyklus 12	305	256 (83,9)	263	212 (80,6)
	Zyklus 18	262	227 (86,6)	186	148 (79,6)
EORTC QLQ-MY20					
ASPIRE	Studienbeginn	394	373 (94,7)	394	366 (92,9)
	Zyklus 3	382	353 (92,4)	372	334 (89,8)
	Zyklus 6	363	324 (89,3)	341	284 (83,3)
	Zyklus 12	305	255 (83,6)	263	211 (80,2)
	Zyklus 18	262	223 (85,1)	186	147 (79,0)
Datenschnitt 16.06.2014.					
a: Randomisierte Studienteilnehmer, die zu dem Zeitpunkt am Leben waren und die Therapie fortführten.					
EORTC QLQ: European Organisation For Research And Treatment Of Cancer Quality Of Life Questionnaire; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; Rd: Lenalidomid und Dexamethason.					
Quelle: (Amgen 2014a)					

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	KRd			Rd			KRd vs. Rd	
	N ^a	n (%) ^b	Zeit bis zum Ereignis in Tagen	N ^a	n (%) ^b	Zeit bis zum Ereignis in Tagen	HR [95 %-KI]	p-Wert ^c
„Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ (QLQ-C30)								
ASPIRE	396	144 (36,4)	498	396	152 (38,4)	358	0,79 [0,63; 0,99]	0,0388
„Physische Funktion“ (QLQ-C30)								
ASPIRE	396	141 (35,6)	512	396	146 (36,9)	477	0,79 [0,63; 1,00]	0,0503
„Rollenfunktion“ (QLQ-C30)								
ASPIRE	396	186 (47,0)	310	396	171 (43,2)	310	0,96 [0,78; 1,19]	0,7298
„Krankheitssymptome“ (QLQ-MY20)								
ASPIRE	396	130 (32,8)	526	396	122 (30,8)	499	0,86 [0,67; 1,11]	0,2436

Studie	KRd			Rd			KRd vs. Rd	
	N ^a	n (%) ^b	Zeit bis zum Ereignis in Tagen	N ^a	n (%) ^b	Zeit bis zum Ereignis in Tagen	HR [95 %-KI]	p-Wert ^c
„Nebenwirkungen der Behandlung“ (QLQ-MY20)								
ASPIRE	396	157 (39,6)	478	396	141 (35,6)	481	1,00 [0,79; 1,25]	0,9749
Datenschnitt 16.06.2014. a: Anzahl der Patienten eingeschlossen in der Analyse (ITT). b: Patienten, die im Studienverlauf eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (QLQ-C30 und -MY20) gegenüber Studienbeginn hatten. c: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox-Regressions-Modell. HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; QLQ: Quality Of Life Questionnaire; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; vs.: versus. Quelle: (Amgen 2016c)								

Insgesamt zeigte sich über alle Skalen hinweg ein Vorteil von KRd gegenüber Rd für die mediane Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Tabelle 4-34). In der EORTC QLQ-C30-Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ wurde die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung unter KRd statistisch signifikant um 140 Tage verlängert (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,63; 0,99]; p=0,0388). Auch in den Funktionsskalen des QLQ-C30 lag ein Vorteil von KRd gegenüber Rd vor. Beispielsweise trat eine Verschlechterung der „physischen Funktion“ mit 35 Tagen deutlich später ein als bei Patienten, die mit Rd behandelt wurden (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,63; 1,00]; p=0,0503).

Auch für die Skalen des QLQ-MY20 zeigte sich ein Vorteil von KRd gegenüber Rd, insbesondere für die Skala „Krankheitssymptome“ (HR [95 %-KI]: 0,86 [0,67; 1,11]; p=0,2436). Für die „Nebenwirkungen der Behandlung“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied der beiden Behandlungsarme.

Der Vorteil von KRd gegenüber Rd wird auch durch die Auswertung zur klinisch relevanten Verbesserung der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ des QLQ-C30 bestätigt (Tabelle 4-35). Patienten, die mit KRd behandelt wurden, erreichten im Vergleich zu Patienten im Rd-Arm häufiger eine klinisch relevante Verbesserung um 10 Punkte. Der Vorteil zugunsten von KRd nahm im Behandlungsverlauf zu: Im Zyklus 18 erreichten 17,7 % der KRd-Patienten im Vergleich zu 10,6 % der Rd-Patienten eine klinisch relevante Verbesserung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität (OR [95 %-KI]: 1,81 [1,20; 2,73]; p=0,0041) (Amgen 2016a).

Tabelle 4-35: Ergebnisse für die klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	KRd		Rd		KRd vs. Rd			
	N ^a	n (%)	N ^a	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert ^b
„Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ (QLQ-C30)								
Zyklus 3								
ASPIRE	396	89 (22,5)	396	71 (17,9)	1,34 [0,94; 1,90]	1,25 [0,95; 1,66]	0,05 [-0,01; 0,10]	0,1065
Zyklus 6								
ASPIRE	396	90 (22,7)	396	76 (19,2)	1,24 [0,88; 1,75]	1,18 [0,90; 1,55]	0,04 [-0,02; 0,09]	0,2206
Zyklus 12								
ASPIRE	396	79 (19,9)	396	49 (12,4)	1,77 [1,20; 2,61]	1,61 [1,16; 2,24]	0,08 [0,02; 0,13]	0,0036
Zyklus 18								
ASPIRE	396	70 (17,7)	396	42 (10,6)	1,81 [1,20; 2,73]	1,67 [1,17; 2,38]	0,07 [0,02; 0,12]	0,0041
Datenschnitt 16.06.2014.								
a: Anzahl der Patienten eingeschlossen in der Analyse (ITT).								
b: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Square-Test mit den zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren β_2 -Mikroglobulinspiegel (<2,5 mg/l, \geq 2,5 mg/l), Bortezomib-Vortherapie (nein, ja) und Lenalidomid-Vortherapie (nein, ja).								
ARR: absolute Risikoreduktion; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; OR: Odds Ratio; QLQ: Quality Of Life Questionnaire; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; RR: relatives Risiko; vs.: versus.								
Quelle: (Amgen 2016c)								

Dieser Aufschub einer klinisch relevanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch KRd bestätigte sich auch in den Ergebnissen der Gruppenunterschiede (a priori geplante Analyse basierend auf MMRM), die bereits in der vorangegangenen Nutzenbewertung von Carfilzomib (Amgen 2014a, Amgen 2016b) dargestellt wurden. Die Analysen wiesen für KRd-Patienten im Vergleich zu Rd-Patienten über 18 Behandlungszyklen hinweg eine höhere Lebensqualität nach.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt

wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

4.3.1.3.1.7 Sicherheit – RCT

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von Sicherheit

Studie	Operationalisierung
ASPIRE	<p>Unerwünschte Ereignisse (treatment-emergent) von erster Gabe der Studienmedikation bis 30 Tage nach letzter Studienmedikation. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der Safety-Population (randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Studienmedikation erhielten). Festlegung der unerwünschten Ereignisse gemäß NCI-CTCAE-Kriterien Version 4.0 und MedDRA-Kodierung Version 15.1.</p> <p>Neben Anzahl und Anteil der unerwünschten Ereignisse werden die gemäß Expositionszeit adjustierten Inzidenzraten dargestellt.</p> <p>Es wurden folgende UE dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit ≥ 1 UE • Patienten mit ≥ 1 UE CTC-Grad ≥ 3 • Patienten mit ≥ 1 SUE • Patienten mit ≥ 1 SUE CTC-Grad ≥ 3 • Patienten mit ≥ 1 zum dauerhaften Absetzen mindestens eines Prüfpräparats der Studienmedikation führendem UE • Tod ≤ 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation • UE, die zum Tode führten • UE bzw. SUE CTC-Grad ≥ 3, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer auftraten; aufgelistet gemäß Preferred Terms • UE von besonderem Interesse CTC-Grad ≥ 3 <ul style="list-style-type: none"> ○ Kardiale UE ○ Hämatologische UE ○ Hepatische UE ○ Infektionen ○ Neuropathien ○ Pulmonale UE ○ Renale UE ○ Maligne oder nicht spezifizierte Tumore ○ Thromboembolische UE
<p>CTC: Common Terminology Criteria; MedDRA: Medical Dictionary For Regulatory Activities; NCI-CTCAE: National Cancer Institute - Common Terminology Criteria For Adverse Events; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.</p>	

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Unerwünschte Ereignisse wurden unverblindet erhoben und gemäß MedDRA Version 15.1 kodiert und der Schweregrad wurde entsprechend der NCI-CTCAE-Kriterien Version 4.0 bestimmt. Die Auswertung basierte auf dem as treated-Prinzip, d. h. die Patienten wurden gemäß der tatsächlich erhaltenen Prüfmedikation ausgewertet. Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential des Endpunkts daher als niedrig eingestuft.

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

Den im Folgenden dargestellten Ergebnissen für den Endpunkt Sicherheit liegt die sog. Safety-Population, d. h. alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Anwendung der Studienmedikation erhielten (KRd: 392 Patienten; Rd: 389 Patienten), zugrunde.

Die mediane Expositionszeit betrug bei Patienten im KRd-Arm 88 Wochen und 57 Wochen bei Patienten im Rd-Arm. Um die unterschiedliche Expositionszeit bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen wurden Risikoschätzer nach Expositionszeit adjustiert.

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Sicherheit - Unerwünschte Ereignisse - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	KRd				Rd				KRd vs. Rd	
	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
≥1 UE										
ASPIRE	392	824,0	384 (98,0)	0,4660 [0,4217; 0,5150]	389	835,1	381 (97,9)	0,4562 [0,4126; 0,5044]	1,0215 [0,8865; 1,1770])	0,7691
≥1 UE CTC ≥Grad 3										
ASPIRE	392	3.537,9	341 (87,0)	0,0964 [0,0867; 0,1072]	389	3.071,6	323 (83,0)	0,1052 [0,0943; 0,1173]	0,9166 [0,7872; 1,0672]	0,2619
≥1 SUE										
ASPIRE	392	6.379,9	257 (65,6)	0,0403 [0,0356; 0,0455]	389	5.363,6	221 (56,8)	0,0412 [0,0361; 0,0470]	0,9776 [0,8168; 1,1702]	0,8054
≥1 SUE CTC ≥Grad 3										
ASPIRE	392	7.179,6	233 (59,4)	0,0325 [0,0285; 0,0369]	389	5.984,1	189 (48,6)	0,0316 [0,0274; 0,0364]	1,0275 [0,8481; 1,2449]	0,7815
≥1 zum dauerhaften Absetzen mind. eines Prüfpräparats der Studienmedikation führendes UE										
ASPIRE	392	9.592,3	131 (33,4)	0,0137 [0,0115; 0,0162]	389	7.536,0	117 (30,1)	0,0155 [0,0130; 0,0186]	0,8796 [0,6855; 1,1287]	0,3134
Tod ≤30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation										
ASPIRE	392	10.076,7	38 (9,7)	0,0038 [0,0027; 0,0052]	389	7.757,6	38 (9,8)	0,0049 [0,0036; 0,0067]	0,7699 [0,4911; 1,2069]	0,2543
UE, die zum Tode führen										
ASPIRE	392	9.902,5	42 (10,7)	0,0042 [0,0031; 0,0057]	389	7.716,8	35 (9,0)	0,0045 [0,0033; 0,0063]	0,9351 [0,5971; 1,4645]	0,7695

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

Studie	KRd				Rd				KRd vs. Rd	
	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
<p>Datenschnitt 28.04.2017.</p> <p>UE (treatment-emergent) sind definiert, als jedwedes UE, das seit der ersten Gabe der Studienmedikation bis 30 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation auftrat.</p> <p>a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (Safety-Population).</p> <p>b: Summe der Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aller Patienten des jeweiligen Studienarms.</p> <p>c: Relatives Risiko auf Grundlage der adjustierten Risikoschätzer.</p> <p>d: p-Wert aus einer Wald-Statistik eines Poisson-Log-Linear-Modells.</p> <p>CTC: Common Terminology Criteria; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; mind.: mindestens; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (Amgen 2017h, Amgen 2017e)</p>										

Die beobachteten unerwünschten Ereignisse, sowie die nach Expositionszeit adjustierten Risikoschätzer sind in Tabelle 4-38 dargestellt. Mindestens ein unerwünschtes Ereignis trat bei 98,0 % der mit KRd behandelten Patienten beziehungsweise bei 97,9 % der Patienten unter Rd auf. Es traten keine statistisch signifikanten Unterschiede für (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse, Ereignisse mit CTC-Grad ≥ 3 (UE und SUE), Ereignisse die zum dauerhaften Absetzen mindestens einer Studienmedikation führten sowie für Ereignisse, die innerhalb von 30 Tagen nach Gabe der letzten Dosis zum Tode führten zwischen den Behandlungsarmen auf.

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Sicherheit - UE bzw. SUE CTC-Grad ≥ 3 , die bei ≥ 5 % der Patienten in einem der Studienarmen auftreten - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	KRd				Rd				KRd vs. Rd	
	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
UE CTC-Grad ≥ 3 bei ≥ 5 % der Patienten										
Neutropenie										
ASPIRE	392	8.045,2	122 (31,1)	0,0152 [0,0127; 0,0181]	389	6.421,6	107 (27,5)	0,0167 [0,0138; 0,0201]	0,9101 [0,7020; 1,1798]	0,4769
Anämie										
ASPIRE	392	9.552,0	73 (18,6)	0,0076 [0,0061; 0,0096]	389	7.529,4	68 (17,5)	0,0090 [0,0071; 0,0115]	0,8462 [0,6082; 1,1774]	0,3218
Thrombozytopenie										
ASPIRE	392	9.342,7	66 (16,8)	0,0071 [0,0056; 0,0090]	389	7.743,6	51 (13,1)	0,0066 [0,0050; 0,0087]	1,0726 [0,7443; 1,5458]	0,7069
Pneumonie										
ASPIRE	392	9.486,5	63 (16,1)	0,0066 [0,0052; 0,0085]	389	7.569,0	47 (12,1)	0,0062 [0,0047; 0,0083]	1,0695 [0,7330; 1,5604]	0,7274
Hypokaliämie										
ASPIRE	392	9.918,4	41 (10,5)	0,0041 [0,0030; 0,0056]	389	7.773,2	23 (5,9)	0,0030 [0,0020; 0,0045]	1,3971 [0,8384; 2,3279]	0,1993
Hypophosphatämie										
ASPIRE	392	9.755,6	35 (8,9)	0,0036 [0,0026; 0,0050]	389	7.659,6	20 (5,1)	0,0026 [0,0017; 0,0040]	1,3740 [0,7932; 2,3801]	0,2570
Fatigue										
ASPIRE	392	1.0111,1	32 (8,2)	0,0032 [0,0022; 0,0045]	389	7.642,5	26 (6,7)	0,0034 [0,0023; 0,0050]	0,9303 [0,5545; 1,5608]	0,7843

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

Studie	KRd				Rd				KRd vs. Rd	
	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Hyperglykämie										
ASPIRE	392	1.0178,3	21 (5,4)	0,0021 [0,0013; 0,0032]	389	7.799,7	18 (4,6)	0,0023 [0,0015; 0,0037]	0,8940 [0,4764; 1,6779]	0,7273
Hypertonie										
ASPIRE	392	1.0091,2	21 (5,4)	0,0021 [0,0014; 0,0032]	389	7.916,9	9 (2,3)	0,0011 [0,0006; 0,0022]	1,8306 [0,8384; 3,9968]	0,1291
Katarakt										
ASPIRE	392	1.0153,6	20 (5,1)	0,0020 [0,0013; 0,0031]	389	7.748,6	17 (4,4)	0,0022 [0,0014; 0,0035]	0,8978 [0,4703; 1,7139]	0,7438
SUE CTC-Grad ≥3 bei ≥5 % der Patienten										
Schwerwiegende Pneumonie										
ASPIRE	392	9.562,4	58 (14,8)	0,0061 [0,0047; 0,0078]	389	7.571,6	45 (11,6)	0,0059 [0,0044; 0,0080]	1,0206 [0,6914; 1,5064]	0,9184
<p>Datenschnitt 28.04.2017.</p> <p>UE (treatment-emergent) sind definiert, als jedwedes UE, das seit der ersten Gabe der Studienmedikation bis 30 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation auftrat.</p> <p>a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (Safety-Population).</p> <p>b: Summe der Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aller Patienten des jeweiligen Studienarms.</p> <p>c: Relatives Risiko auf Grundlage der adjustierten Risikoschätzer.</p> <p>d: p-Wert aus einer Wald-Statistik eines Poisson-Log-Linear-Modells.</p> <p>CTC: Common Terminology Criteria; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; mind.: mindestens; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.</p> <p>Quelle: (Amgen 2017h, Amgen 2017e)</p>										

Die unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse mit CTC-Grad ≥ 3 , die mindestens in einem der Studienarme mit ≥ 5 % auftraten, sind in Tabelle 4-39 dargestellt.

Nach Adjustierung bezüglich der Expositionszeit zeigte sich für den Vergleich der unerwünschten sowie der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse mit CTC-Grad ≥ 3 , die mindestens in einem der Studienarme mit ≥ 5 % auftraten, keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für die folgenden unerwünschten Ereignisse war das Expositionszeit adjustierte relative Risiko tendenziell zugunsten von KRd: Neutropenie, Anämie, Fatigue, Hyperglykämie und Katarakt.

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

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

Studie	KRd				Rd				KRd vs. Rd	
	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Kardiale UE										
Herzinsuffizienz ^e										
ASPIRE	392	10.422,5	17 (4,3)	0,0016 [0,0010; 0,0026]	389	7.984,0	8 (2,1)	0,0010 [0,0005; 0,0020]	1,6278 [0,7025; 3,7719]	0,2558
Ischämische Herzerkrankung ^f										
ASPIRE	392	10.494,4	15 (3,8)	0,0014 [0,0009; 0,0024]	389	7.995,1	9 (2,3)	0,0011 [0,0006; 0,0022]	1,2697 [0,5557; 2,9014]	0,5711
Kardiale Arrhythmien ^e										
ASPIRE	392	10.469,5	13 (3,3)	0,0012 [0,0007; 0,0021]	389	7.963,6	12 (3,1)	0,0015 [0,0009; 0,0027]	0,8240 [0,3760; 1,8059]	0,6288
Hämatologische UE										
Anämie										
ASPIRE	392	9.552,0	73 (18,6)	0,0076 [0,0061; 0,0096]	389	7.529,4	68 (17,5)	0,0090 [0,0071; 0,0115]	0,8462 [0,6082; 1,1774]	0,3218
Neutropenie										
ASPIRE	392	8.045,2	122 (31,1)	0,0152 [0,0127; 0,0181]	389	6.421,6	107 (27,5)	0,0167 [0,0138; 0,0201]	0,9101 [0,7020; 1,1798]	0,4769
Thrombozytopenie										
ASPIRE	392	9.342,7	66 (16,8)	0,0071 [0,0056; 0,0090]	389	7.743,6	51 (13,1)	0,0066 [0,0050; 0,0087]	1,0726 [0,7443; 1,5458]	0,7069

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

Studie	KRd				Rd				KRd vs. Rd	
	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Hepatische UE										
Leberversagen, Fibrose, Zirrhose und andere Leberschäden ^e										
ASPIRE	392	10.584,3	3 (0,8)	0,0003 [9,1415E-05; 0,0009]	389	8.095,5	1 (0,3)	0,0001 [1,7400E-05; 0,0009]	2,2946 [0,2387; 22,0590]	0,4720
Infektionen										
Atemwegsinfektionen (HLGT)										
ASPIRE	392	8.850,5	102 (26,0)	0,0115 [0,0095; 0,0140]	389	6.973,2	83 (21,3)	0,0119 [0,0096; 0,0148]	0,9682 [0,7247; 1,2936]	0,8272
Herpes Infektion (HLT)										
ASPIRE	392	10.593,5	1 (0,3)	0,0001 [1,3297E-05; 0,0007]	389	8.096,5	1 (0,3)	0,0001 [1,7398E-05; 0,0009]	0,7643 [0,0478; 12,2191]	0,8492
Neuropathien										
Periphere Neuropathie ^f										
ASPIRE	392	10.308,1	18 (4,6)	0,0017 [0,0011; 0,0028]	389	7.738,3	22 (5,7)	0,0028 [0,0019; 0,0043]	0,6142 [0,3294; 1,1451]	0,1251
Periphere Neuropathie ^e										
ASPIRE	392	10.382,9	11 (2,8)	0,0011 [0,0006; 0,0019]	389	7.849,9	12 (3,1)	0,0015 [0,0009; 0,0027]	0,6930 [0,3058; 1,5706]	0,3797
Pulmonale UE										
Interstitielle Lungenerkrankung ^e										
ASPIRE	392	10.467,5	6 (1,5)	0,0006 [0,0003; 0,0013]	389	8.072,5	3 (0,8)	0,0004 [0,0001; 0,0012]	1,5424 [0,3857; 6,1672]	0,5400

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

Studie	KRd				Rd				KRd vs. Rd	
	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Pulmonaler Hochdruck^e										
ASPIRE	392	10.591,0	2 (0,5)	0,0002 [4,7228E-05; 0,0008]	389	8.095,6	1 (0,3)	0,0001 [1,7400E-05; 0,0009]	1,5288 [0,1386; 16,8596]	0,7289
Dyspnoe										
ASPIRE	392	10.477,7	10 (2,6)	0,0010 [0,0005; 0,0018]	389	7974,4	7 (1,8)	0,0009 (0,0004; 0,0018)	1,0873 (0,4139; 2,8563)	0,8652
Renale UE										
Akutes Nierenversagen^e										
ASPIRE	392	10.427,0	15 (3,8)	0,0014 [0,0009; 0,0024]	389	7.958,2	13 (3,3)	0,0016 [0,0009; 0,0028]	0,8807 [0,4190; 1,8508]	0,7373
Maligne oder nicht spezifizierte Tumore^f										
ASPIRE	392	10.539,7	14 (3,6)	0,0013 [0,0008; 0,0022]	389	8.053,1	17 (4,4)	0,0021 [0,0013; 0,0034]	0,6292 [0,3102; 1,2765]	0,1993
Thromboembolische UE										
Venöse thromboembolische Ereignisse^e										
ASPIRE	392	10.174,0	22 (5,6)	0,0022 [0,0014; 0,0033]	389	7.853,1	15 (3,9)	0,0019 [0,0012; 0,0032]	1,1321 [0,5873; 2,1822]	0,7110
Datenschnitt 28.04.2017.										
UE (treatment-emergent) sind definiert, als jedwedes UE, das seit der ersten Gabe der Studienmedikation bis 30 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation auftrat.										
a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (Safety-Population).										
b: Summe der Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aller Patienten des jeweiligen Studienarms.										
c: Relatives Risiko auf Grundlage der adjustierten Risikoschätzer.										
d: p-Wert aus einer Wald-Statistik eines Poisson-Log-Linear-Modells.										
e: SMQN: Standardized MedDRA Query (Narrow Scope).										
f: SMQB: Standardized MedDRA Query (Broad Scope).										

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

Studie	KRd				Rd				KRd vs. Rd	
	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
HLT: High Level Term; HLG: High Level Group Term; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; MeDRA: Medical Dictionary For Regulatory Activities; mind.: mindestens; n. e: nicht erreicht; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; RR: relatives Risiko; SMQB: Standardized MedDRA Query (Broad Scope); SMQN: Standardized MedDRA Query (Narrow Scope); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus. Quelle: (Amgen 2017h, Amgen 2017e)										

Die definierten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (CTC-Grad ≥ 3) sind in Tabelle 4-40 dargestellt. Gruppenunterschiede von mehr als fünf Prozentpunkten traten zwischen den Behandlungsarmen bei keinem Ereignis auf. Insgesamt war die Inzidenz zwischen KRd und Rd ausgeglichen, obwohl die Expositionszeit für KRd deutlich länger war als für Rd.

Unter Berücksichtigung der Expositionszeit zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen KRd und Rd.

Kardiale UEs (CTC-Grad ≥ 3) traten in beiden Studienarmen im Wesentlichen vergleichbar häufig auf: Bezüglich der Inzidenz von Herzinsuffizienz (KRd: 4,3 %; Rd: 2,1 %), ischämischen Herzerkrankungen (KRd: 3,8 %; Rd: 2,3 %) und kardialen Arrhythmien (KRd: 3,3 %; Rd: 3,1 %) konnten keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden.

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

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Im vorliegenden Dossier werden für die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen die in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Subgruppenanalysen für die folgenden patientenrelevanten Endpunkte dargestellt:

- Gesamtüberleben
- Progressionsfreies Überleben
- Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie
- Gesamtansprechrate
- Symptomatik und Lebensqualität¹³
 - Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität (QLQ-C30)
 - Krankheitssymptome (QLQ-MY20)
 - Nebenwirkungen der Behandlung (QLQ-MY20)
- Sicherheit
 - Patienten mit ≥ 1 UE
 - Patienten mit ≥ 1 UE CTC-Grad ≥ 3
 - Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
 - Patienten mit ≥ 1 zum dauerhaften Absetzen mindestens eines Prüfpräparats der Studienmedikation führendem UE
 - Tod ≤ 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation

¹³ A priori definierte Subgruppenanalysen für die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität basieren auf MMRM. Diese werden nachfolgend nicht dargestellt, da die Ergebnisse zum MMRM im vorliegenden Dossier nicht dargestellt werden. Im Dossier sind daher Subgruppenanalysen zum Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung“ dargestellt.

Im Nachfolgenden werden die Ergebnisse der Interaktionstests für die oben aufgeführten Endpunkte in tabellarischer Form dargestellt (Tabelle 4-41, Tabelle 4-42, Tabelle 4-43, Tabelle 4-44). Eine Detaildarstellung der einzelnen Subgruppenergebnisse erfolgt bei Vorliegen eines Belegs (p-Wert des Interaktionstests $\leq 0,05$) auf Interaktion (Tabelle 4-45, Tabelle 4-46, Tabelle 4-47) (IQWiG 2017).

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

Tabelle 4-41: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie und Gesamtansprechräte

Subgruppe \ Endpunkt	OS^a	PFS^a	ZBnT^a	ORR^b
Alter				
(18-64 J., ≥ 65 J.)	0,0480	0,0496	0,0462	0,5829
(18-74 J., ≥ 75 J.)	0,9884	0,6551	0,9960	0,8317
Geschlecht				
(m, w)	0,6964	0,7121	0,3381	0,3187
Ethnie				
(weiß, farbige, andere)	0,2837	0,6239	0,3087	0,4063
Region				
(Europa, Nordamerika, andere)	0,5158	0,3532	0,0686	0,4939
ECOG Performance-Status^c				
(0, 1, 2)	0,3374	0,6694	0,8712	0,5906
Neuropathie^c				
(nein, ja)	0,5909	0,0252	0,2956	0,1827
(Grad 1, Grad ≥ 2)	0,4022	0,3757	0,7943	0,7376
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (ISS)^d				
(I, II, III, unbekannt)	0,8804	0,7332	0,2270	0,1749
β_2-Mikroglobulinspiegel				
(<2,5 mg/l, $\geq 2,5$ mg/l)	0,8401	0,8555	0,5869	0,4479
Zytogenetische Risikogruppe^e				
(hoch, standard, unbekannt)	0,4219	0,9003	0,5347	0,7506
Anzahl Vortherapien^f				
(1, 2, 3)	0,8784	0,9303	0,3246	0,5569
Bortezomib-Vortherapie				
(nein, ja)	0,7523	0,8912	0,9375	0,6733
Lenalidomid-Vortherapie				
(nein, ja)	0,2211	0,4442	0,9836	0,4814

Subgruppe	Endpunkt	OS ^a	PFS ^a	ZBnT ^a	ORR ^b
<p>OS, ZBnT: Datenschnitt 28.04.2017; PFS, ORR: Datenschnitt 16.06.2014.</p> <p>a: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox-Regressions-Modell mit Charakteristikum zu Studienbeginn, Behandlungsgruppe und Interaktionsterm zwischen Charakteristikum zu Studienbeginn und Behandlung als Kovariaten.</p> <p>b: Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Charakteristikum zu Studienbeginn, Behandlungsgruppe und Interaktionsterm zwischen Charakteristikum zu Studienbeginn und Behandlung als Kovariaten.</p> <p>c: Werte zu Studienbeginn.</p> <p>d: Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (ISS): Stadium I entspricht Serum β_2-Mikroglobulin $<3,5$ mg/l mit Serumalbumin $\geq 3,5$ g/dl; Stadium II entspricht weder Stadium I noch III; Stadium III entspricht Serum β_2-Mikroglobulin $\geq 5,5$ mg/l.</p> <p>e: Patienten mit hohem Risiko weisen im Gegensatz zu Standard-Risiko Patienten, die genetischen Subtypen t(4; 14), t(14; 16) oder del(17p) auf. Bei der zytogenetischen Risikogruppe „unbekannt“ wurde keine Klassifikation nach FISH durchgeführt oder diese war fehlerhaft bzw. ungenügend.</p> <p>f: Beinhaltet zwei Studienteilnehmer mit 4 Vortherapien.</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; ISS: International Staging System; J.: Jahre; l: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; ORR: Gesamtansprechrare; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; w: weiblich, ZBnT: Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie.</p> <p>Quelle: (Amgen 2017c, Amgen 2017b, Amgen 2017a, Amgen 2017i)</p>					

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse der Interaktionstests der Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30, post-hoc)

Subgruppe \ Endpunkt ^a	QLQ-C30					
	„Gesamtgesundheitszustand/ -Lebensqualität“	„Physische Funktion“	„Rollenfunktion“	„Fatigue“	„Übelkeit/ Erbrechen“	„Schmerz“
Alter (<65 J., 65-74 J., ≥75 J.)	0,6584	0,7559	0,7962	0,4637	0,9656	0,3659
Geschlecht (m, w)	0,4695	0,9626	0,1685	0,0600	0,9540	0,6148
Ethnie (weiß, farbige, asiatisch, andere)	0,7497	0,4079	0,0946	0,7463	0,4507	0,8376
Region (Osteuropa, Westeuropa, Nordamerika, Südamerika, Asien-Pazifik)	0,5268	0,0587	0,0103	0,5865	0,0341	0,5767
ECOG Performance-Status^b (0, 1, ≥2)	0,7583	0,6454	0,6000	0,5372	0,2455	0,7845
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (ISS) (I, II oder III)	0,5405	0,6865	0,8111	0,0164	0,9251	0,6993
Lenalidomid-Vortherapie (ja, nein)	0,5305	0,4914	0,7788	0,2361	0,3556	0,0178
Bortezomib-Vortherapie (ja, nein)	0,7152	0,9095	0,2901	0,4680	0,9582	0,0193
β₂-Mikroglobulinspiegel (<2,5 mg/l, ≥2,5 mg/l)	0,5854	0,7486	0,4411	0,8651	0,1184	0,3954

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

Endpunkt ^a Subgruppe	QLQ-C30					
	„Gesamtgesundheitszustand/ -Lebensqualität“	„Physische Funktion“	„Rollenfunktion“	„Fatigue“	„Übelkeit/ Erbrechen“	„Schmerz“
Zytogenetische Risikogruppe (hoch, standard, unbekannt, fehlend)	0,4448	0,6142	0,9672	0,1267	0,1344	0,6139
Anzahl Vortherapien (1, 2-3)	0,6638	0,9082	0,2032	0,3733	0,6819	0,0593
Neuropathie zu Studienbeginn (nein, Grad 1, ≥Grad 2, unbekannt)	0,5819	0,3871	0,6334	0,4564	0,7775	0,4958
ORR-Responder (ja, nein)	0,5165	0,0015	0,5876	0,6999	0,3641	0,1347
Ansprechen ≥VGPR (ja, nein)	0,2472	0,2780	0,2172	0,1239	0,7086	0,6221
Datenschnitt 16.06.2014. a: Zeit bis zur Verschlechterung. Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox-Regressions-Modell. b: Werte zu Studienbeginn. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ISS: International Staging System; i.v.: intravenös; J.: Jahre; l: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; ORR: Gesamtansprechrare; QLQ: Quality Of Life Questionnaire; s.c.: subkutan; VGPR: sehr gute partielle Remission; w: weiblich. Quelle: (Amgen 2017l)						

Tabelle 4-43: Ergebnisse der Interaktionstests der gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-MY20, post-hoc)

Subgruppe	Endpunkt ^a	QLQ-MY20	
		„Krankheits-symptome“	„Nebenwirkung der Behandlung“
Alter (<65 J., 65-74 J., ≥75 J.)		0,2159	0,5991
Geschlecht (m, w)		0,6375	0,9507
Ethnie (weiß, farbig, asiatisch, andere)		0,6725	0,9419
Region (Osteuropa, Westeuropa, Nordamerika, Südamerika, Asien-Pazifik)		0,9021	0,0859
ECOG Performance-Status^b (0, 1, ≥2)		0,7572	0,6633
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (ISS) (I, II oder III)		0,6899	0,4265
Lenalidomid-Vortherapie (ja, nein)		0,3102	0,7177
Bortezomib-Vortherapie (ja, nein)		0,2021	0,4028
β₂-Mikroglobulinspiegel (<2,5 mg/l, ≥2,5 mg/l)		0,8871	0,5513
Zytogenetische Risikogruppe (hoch, standard, unbekannt, fehlend)		0,5540	0,1214
Anzahl Vortherapien (1, 2-3)		0,4583	0,8632
Neuropathie zu Studienbeginn (nein, Grad 1, ≥Grad 2, unbekannt)		0,2401	0,1118
ORR-Responder (ja, nein)		0,2784	0,9886
Ansprechen ≥VGPR (ja, nein)		0,2476	0,6446

Subgruppe	Endpunkt ^a	QLQ-MY20	
		„Krankheits-symptome“	„Nebenwirkung der Behandlung“
Datenschnitt 16.06.2014. a: Zeit bis zur Verschlechterung. Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox-Regressions-Modell. b: Werte zu Studienbeginn. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ISS: International Staging System; i.v.: intravenös; J.: Jahre; l: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; ORR: Gesamtansprechrare; QLQ: Quality Of Life Questionnaire; s.c.: subkutan; VGPR: sehr gute partielle Remission; w: weiblich. Quelle:(Amgen 2017l)			

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse der Interaktionstests der Sicherheit

Endpunkt^a				≥1 zum dauerhaften Absetzen mind. eines Prüfpräparats der Studienmedikation führendes UE	Tod ≤30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
Subgruppe	≥1 UE	≥1 UE CTC ≥Grad 3	≥1 SUE		
Alter					
(18-64 J., ≥65 J.)	0,7357	0,9304	0,7924	0,0790	0,2232
(18-74 J., ≥75 J.)	0,9755	0,5526	0,1335	0,6975	0,7426
Geschlecht					
(m, w)	0,8639	0,8210	0,9242	0,3628	0,3534
Ethnie					
(weiß, farbig, andere)	1,0000	0,9989	0,0784	0,2029	0,9990
Region					
(Europa, Nordamerika, andere)	0,9998	0,9352	0,8299	0,1200	0,9555
ECOG Performance-Status^b					
(0, 1, 2)	0,3995	0,1430	0,0964	0,7629	0,0208
Neuropathie^b					
(nein, ja)	0,9999	0,5668	0,9884	0,2464	0,2389
(Grad 1, Grad ≥2)	n. b.	0,9997	0,2045	0,1439	0,9961
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (ISS)					
(I, II, III, unbekannt)	0,8147	0,9950	0,5097	0,8756	0,2186
β₂-Mikroglobulinspiegel					
(<2,5 mg/l, ≥2,5 mg/l)	0,5372	0,4886	0,5350	0,5441	0,5734
Zytogenetische Risikogruppe					
(hoch, standard, unbekannt)	0,6719	0,5162	0,2717	0,8820	0,3647

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

Subgruppe	Endpunkt^a	≥1 UE	≥1 UE CTC ≥Grad 3	≥1 SUE	≥1 zum dauerhaften Absetzen mind. eines Prüfpräparats der Studienmedikation führendes UE	Tod ≤30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation
Anzahl Vortherapien^c (1, 2, 3)		0,4168	0,3224	0,4413	0,7445	0,9515
Bortezomib-Vortherapie (nein, ja)		0,2632	0,7101	0,3295	0,3277	0,8053
Lenalidomid-Vortherapie (nein, ja)		0,9685	0,1906	0,8917	0,6026	0,3145

Datenschnitt 28.04.2017.

a: Zweiseitiger p-Wert basierend auf einem generalisierten linearen Modell mit Charakteristikum zu Studienbeginn, Behandlungsgruppe und Interaktionsterm zwischen Charakteristikum zu Studienbeginn und Behandlung als Kovariaten.

b: Werte zu Studienbeginn.

c: Beinhaltet zwei Studienteilnehmer mit vier Vortherapien.

CTC: Common Terminology Criteria; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ISS: International Staging System; J.: Jahre; l: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; n. b.: nicht berechenbar; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich.

Quelle: (Amgen 2017d)

Für Subgruppen, deren Interaktionstest einen p-Wert $\leq 0,05$ zeigte, werden nachfolgend die Ergebnisse der jeweiligen Subgruppen im Detail dargestellt (Tabelle 4-45, Tabelle 4-46, Tabelle 4-47).

Für die Endpunkte Gesamtansprechrate, Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ (QLQ-C30) sowie die Skalen „Krankheitssymptome“ und „Nebenwirkungen der Behandlung“ (QLQ-MY20) und zur Sicherheit (außer Tod ≤ 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation) konnte für kein Subgruppenmerkmal ein Beleg für eine Interaktion festgestellt werden.

Tabelle 4-45: Detaildarstellung der Subgruppenanalysen – Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie

Subgruppen	KRd			Rd			KRd vs. Rd	
	N ^a	Ereignis (%)	Zeit bis zum Ereignis in Tagen	N ^a	Ereignis (%)	Zeit bis zum Ereignis in Tagen	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Gesamtüberleben								
Alter								
18 - 64 J.	211	115 (54,5)	55,6	188	122 (64,9)	38,2	0,677 [0,524; 0,873]	0,0013
≥ 65 J.	185	131 (70,8)	36,6	208	145 (69,7)	41,2	0,961 [0,759; 1,217]	0,3536
Progressionsfreies Überleben								
Alter								
18 - 64 J.	211	105 (49,8)	29,7	188	111 (59,0)	16,1	0,586 [0,448; 0,766]	<0,0001
≥ 65 J.	185	102 (55,1)	24,2	208	113 (54,3)	18,5	0,857 [0,655; 1,120]	0,1105
Neuropathie ^c								
nein	252	124 (49,2)	31,0	259	150 (57,9)	16,8	0,606 [0,478; 0,770]	<0,0001
ja	144	83 (57,6)	23,2	137	74 (54,0)	17,6	0,951 [0,695; 1,301]	0,3660
Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie								
Alter								
18 - 64 J.	211	100 (47,4)	44,3	188	115 (61,2)	20,7	0,545 [0,417; 0,713]	<0,0001
≥ 65 J.	185	82 (44,3)	36,6	208	96 (46,2)	32,8	0,818 [0,609; 1,098]	0,0906

Subgruppen	KRd			Rd			KRd vs. Rd	
	N ^a	Ereignis (%)	Zeit bis zum Ereignis in Tagen	N ^a	Ereignis (%)	Zeit bis zum Ereignis in Tagen	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
PFS: Datenschnitt 16.06.2014; OS, ZBnT: Datenschnitt 28.04.2017. a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT). b: Einseitiger p-Wert basierend auf dem nicht-stratifizierten Log-Rank-Test. c: Werte zu Studienbeginn. HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; J. Jahre; KI: Konfidenzintervall; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; n. e.: nicht erreicht; PFS: progressionsfreies Überleben; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; vs.: versus; ZBnT: Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie. Quelle: (Amgen 2017b, Amgen 2017a, Amgen 2017c)								

Für den Endpunkt **Gesamtüberleben** ergab sich eine Interaktion ($p=0,0480$) für die Kategorie Alter. Für Patienten im Alter von 18 bis 64 Jahren lag ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von KRd vor. Auch für die Altersgruppe ≥ 65 Jahre war der Effekt zugunsten von KRd. Es ist davon auszugehen, dass keine Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter vorliegt. Da für beide Altersgruppen die Effekte zugunsten von KRd gleichgerichtet waren, ist eine Modifikation des Behandlungseffektes unwahrscheinlich.

Für den Endpunkt **progressionsfreies Überleben** waren die Effekte in der Subgruppenanalyse nach Alter gleichgerichtet. Für Patienten im Alter von 18 bis 64 Jahren lag ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von KRd vor. Auch für die Altersgruppe ≥ 65 Jahre war der Effekt zugunsten von KRd. Es ist davon auszugehen, dass keine Modifikation des Behandlungseffektes durch das Alter vorliegt.

Für die Analyse der Subkategorie Neuropathie zu Studienbeginn waren die Effekte gleichgerichtet. Lag zu Studienbeginn keine Neuropathie vor, war der Effekt statistisch signifikant zugunsten von KRd stärker ausgeprägt als wenn eine Neuropathie zu Studienbeginn vorlag (nicht signifikanter Effekt). Die Effekte sind insgesamt gleichgerichtet, daher ist eine Modifikation des Behandlungseffektes unwahrscheinlich.

Der Interaktionstest für die **Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie** ergab eine Interaktion in der Subgruppenanalyse nach Alter. Es lagen gleichgerichtete Effekte zugunsten von KRd für beide Altersgruppen (18 bis 64 Jahre, ≥ 65 Jahre) vor. Aufgrund dessen kann eine Modifikation des Behandlungseffektes ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-46: Detaildarstellung der Subgruppenanalysen – Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität und Symptomatik (Zeit bis zur Verschlechterung, post-hoc)

Subgruppen	KRd			Rd			KRd vs. Rd	
	N ^a	Ereignis (%)	Zeit bis zum Ereignis in Tagen	N ^a	Ereignis (%)	Zeit bis zum Ereignis in Tagen	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
„Physische Funktion“ (QLQ-C30)								
ORR-Responder								
ja	346	123 (35,5)	512	265	117 (44,2)	477	0,72 [0,56; 0,94]	0,0135
nein	50	18 (36,0)	79	131	29 (22,1)	484	1,90 [0,97; 3,73]	0,0583
„Rollenfunktion“ (QLQ-C30)								
Region								
Europa	302	140 (46,4)	310	288	110 (38,2)	475	1,18 [0,92; 1,52]	0,1981
Nordamerika	84	43 (51,2)	309	87	53 (60,9)	71	0,55 [0,36; 0,83]	0,0047
andere	10	3 (30,0)	n. b.	21	8 (38,1)	158	0,47 [0,11; 1,95]	0,2881
Symptomatik								
„Fatigue“ (QLQ-C30)								
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (ISS) ^c								
I	64	36 (56,3)	142	74	33 (44,6)	158	1,32 [0,81; 2,16]	0,2598
II	99	59 (59,6)	141	94	44 (46,8)	309	1,36 [0,91; 2,02]	0,1335
III	185	95 (51,4)	171	161	75 (46,6)	310	0,98 [0,72; 1,34]	0,9151
unbekannt	48	21 (43,8)	155	67	36 (53,7)	143	0,65 [0,36; 1,17]	0,1439
„Übelkeit/Erbrechen“ (QLQ-C30)								
Region								
Europa	302	85 (28,1)	639	288	59 (20,5)	n. b.	1,17 [0,84; 1,64]	0,3568
Nordamerika	84	21 (25,0)	n. b.	87	30 (34,5)	489	0,57 [0,32; 1,01]	0,0521
andere	10	2 (20,0)	n. b.	21	5 (23,8)	n. b.	0,55 [0,10; 3,01]	0,4805

Subgruppen	KRd			Rd			KRd vs. Rd	
	N ^a	Ereignis (%)	Zeit bis zum Ereignis in Tagen	N ^a	Ereignis (%)	Zeit bis zum Ereignis in Tagen	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
„Schmerz“ (QLQ-C30)								
Lenalidomid-Vortherapie								
ja	80	32 (40,0)	478	78	35 (44,9)	148	0,56 [0,34; 0,92]	0,0196
nein	316	127 (40,2)	492	318	105 (33,0)	489	1,10 [0,85; 1,42]	0,4798
Bortezomib-Vortherapie								
ja	261	114 (43,7)	476	261	84 (32,2)	484	1,16 [0,87; 1,54]	0,3126
nein	135	45 (33,3)	505	135	56 (41,5)	477	0,6 [0,43; 0,96]	0,0300
Datenschnitt 16.06.2014.								
a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT).								
b: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test und den zur Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren.								
c: Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (ISS): Stadium I entspricht Serum β_2 -Mikroglobulin <3,5 mg/l mit Serumalbumin $\geq 3,5$ g/dl; Stadium II entspricht weder Stadium I noch III; Stadium III entspricht Serum β_2 -Mikroglobulin $\geq 5,5$ mg/l.								
HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall;								
KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; n. b.: nicht berechenbar; ORR: Gesamtansprechrater;								
QLQ: Quality Of Life Questionnaire; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; vs.: versus.								
Quelle: (Amgen 2017g)								

Eine Interaktion lag für den Endpunkt **Symptomatik** (Skala „Fatigue“) abhängig vom Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (International Staging System (ISS)) der Patienten vor. Für die Krankheitsstadien III und unbekannt lag ein positiver Effekt zugunsten von KRd vor, der statistisch nicht signifikant war. Ein gegenläufiger Effekt zeigte sich für die Krankheitsstadien I und II – ebenfalls statistisch nicht signifikant. Der Großteil der Patienten, wies zum Zeitpunkt der Primärdiagnose ein Krankheitsstadium III auf. Aufgrund der Gruppenunterschiede ist davon auszugehen, dass keine Effektmodifikation für das Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (ISS) vorliegt.

Für die Skala „Übelkeit/Erbrechen“ lag eine Interaktion für die Subgruppe Region vor. Ein positiver Behandlungseffekt von KRd zeigte sich in allen Regionen, außer Europa. Allerdings sind alle Ergebnisse statistisch nicht signifikant. Aufgrund der Gruppenunterschiede in dieser Kategorie, ist davon auszugehen, dass es sich hier um Zufallseffekte handelt. Eine Effektmodifikation kann daher ausgeschlossen werden.

Für die Skala „Schmerz“ lag ein positiver, statistisch signifikanter Behandlungseffekt für Patienten mit Lenalidomid-Vortherapie für KRd im Vergleich zu Rd vor. Ein gegenläufiger Effekt zeigte sich für Patienten ohne Vortherapie. Da die Patientenzahlen zwischen den beiden Gruppen (mit/ohne Vortherapie) unausgewogen sind, kann davon ausgegangen werden, dass keine Behandlungsmodifikation vorliegt. Für Patienten, die nicht mit Bortezomib vorbehandelt wurden lag ein positiver Behandlungseffekt von KRd gegenüber Rd vor, der statistisch signifikant war. Ein gegenläufiger Effekt, der statistisch nicht signifikant war, zeigte sich für Patienten, die eine Bortezomib-Vortherapie erhalten haben. Da es sich um eine post-hoc Analyse handelt und die Studie nicht hierauf gepowert war, ist die Wahrscheinlichkeit eines Behandlungseffekts unwahrscheinlich und auszuschließen.

Für den Endpunkt **gesundheitsbezogene Lebensqualität** (Skala „physische Funktion“) lag für ORR-Ansprecher ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von KRd vor, für Patienten ohne ORR-Ansprechen zeigte sich ein gegenläufiger Effekt, der statistisch nicht signifikant war. Aufgrund der Unterschiede der Patientenzahl in den Gruppen ist eine Modifikation unwahrscheinlich und auszuschließen. Gleiches gilt, für die Subgruppe Region. In dieser lag ein positiver Behandlungseffekt zugunsten von KRd für Patienten aus Nordamerika (statistisch signifikant) und andere Länder (statistisch nicht signifikant) vor. Für Patienten aus Europa zeigte sich ein gegenläufiger Effekt, der statistisch nicht signifikant war. Aufgrund der starken Unterschiede in den Patientenzahlen der einzelnen Gruppe, kann eine Effektmodifikation ausgeschlossen werden.

Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass für die Skalen des QLQ-C30 des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität und Symptomatik keine Effektmodifikation vorliegt.

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

Tabelle 4-47: Detaildarstellung der Subgruppenanalysen – Endpunkt Sicherheit

Subgruppen	KRd		Rd		KRd vs. Rd			
	N ^a	Ereignisse (%)	N ^a	Ereignisse (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Tod ≤30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation								
ECOG Performance Status ^c								
0	164	11 (6,7)	174	14 (8,0)	0,822 [0,362; 1,866]	0,834 [0,390; 1,783]	-0,013 [-0,075; 0,048]	0,3194
1	189	23 (12,2)	181	13 (7,2)	1,791 [0,878; 3,653]	1,694 [0,886; 3,242]	0,050 [-0,015; 0,115]	0,0531
2	39	4 (10,3)	34	11 (32,4)	0,239 [0,068; 0,842]	0,317 [0,111; 0,904]	-0,221 [-0,432; -0,010]	0,0103
Datenschnitt 28.04.2017. UE (treatment-emergent) sind definiert, als jedwedes UE, das seit der ersten Gabe der Studienmedikation bis 30 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation auftrat. a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT). b: Einseitiger p-Wert basierend auf dem nicht-stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test. c: Werte zu Studienbeginn. ARR: absolute Risikoreduktion; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; OR: Odds Ratio; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; RR: relatives Risiko; vs.: versus. Quelle: (Amgen 2017d)								

Die Effekte in der Subgruppenanalyse für den Endpunkt „**Tod ≤30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation**“ waren nicht gleichgerichtet. Es zeigte sich für Patienten mit einem ECOG Performance Status von 1, die im KRd-Arm behandelt wurden, ein Nachteil gegenüber Patienten des Rd-Arms, der statistisch nicht signifikant war. Für Patienten mit einem ECOG Performance Status von 2 lag ein statistisch signifikanter Vorteil unter KRd im Vergleich zu Rd vor. Auch für Patienten mit einem ECOG Performance Status von 0 zu Studienbeginn war der Effekt zugunsten von KRd (statistisch nicht signifikant). Aufgrund der großen Unterschiede der Patientenzahl in den Gruppen ist nicht davon auszugehen, dass eine Effektmodifikation vorliegt, es ist daher als zufälliges Ergebnis zu interpretieren.

Zusammenfassend konnten in keiner der Subgruppen Belege für eine Effektmodifikation des Behandlungseffektes für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie, Gesamtansprechrates, Symptomatik, Lebensqualität und Sicherheit festgestellt werden.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

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

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

Tabelle 4-48: Zusammenfassung der Ergebnisse aus ASPIRE

Endpunkte	Ergebnisse (KRd vs. Rd)
Mortalität	
Gesamtüberleben ^a	Monate (Median): 48,3 vs. 40,4 HR [95 %-KI]: 0,79 [0,667; 0,945] p-Wert: 0,0046 ^b
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben ^c	Monate (Median): 26,3 vs. 17,6 HR [95 %-KI]: 0,690 [0,570; 0,834] p-Wert: <0,0001 ^b
Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie ^a	Monate (Median): 39,0 vs. 24,4 HR [95 %-KI]: 0,649 [0,531; 0,792] p-Wert: <0,0001 ^b
Ansprechen ^c	Gesamtansprechrates Ereignisse: 87,1 vs. 66,7 % RR [95 %-KI]: 1,308 [1,208; 1,415] p-Wert: <0,0001 ^b
	Tiefe der Remission: ≥CR (sCR+CR) Ereignisse: 31,8 vs. 9,3 % RR [95 %-KI]: 3,414 [2,432; 4,794] p-Wert: <0,0001 ^b
	Tiefe der Remission: ≥VGPR (sCR+CR+VGPR) Ereignisse: 69,9 vs. 40,4 % RR [95 %-KI]: 1,733 [1,515; 1,982] p-Wert: <0,0001 ^b
	Dauer der Remission Monate (Median): 28,6 vs. 21,2 p-Wert: <0,0001 ^b
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^c	Skala „Übelkeit/Erbrechen“ Zeit bis zur Verschlechterung um ≥10 Punkte Tage (Median): 639 vs. 515 HR [95 %-KI]: 0,93 [0,71; 1,23] p-Wert: 0,6301 ^b
	Skala „Schmerz“ Zeit bis zur Verschlechterung um ≥10 Punkte Tage (Median): 484 vs. 481 HR [95 %-KI]: 0,97 [0,77; 1,22] p-Wert: 0,790 ^b

Endpunkte	Ergebnisse (KRd vs. Rd)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^c	
Skala „Gesamtgesundheitszustand/ Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30)	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte Tage (Median): 498 vs. 358 HR [95 %-KI]: 0,79 [0,63; 0,99] p-Wert: 0,0388 ^d
Skala „physische Funktion“ (EORTC QLQ-C30)	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte Tage (Median): 512 vs. 477 HR [95 %-KI]: 0,79 [0,63; 1,00] p-Wert: 0,0503 ^d
Skala „Krankheitssymptome“ (EORTC QLQ-MY20)	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte Tage (Median): 526 vs. 499 HR [95 %-KI]: 0,86 [0,67; 1,11] p-Wert: 0,2436 ^d
Sicherheit^a	
Expositionszeit	Wochen (Median): 88 vs. 57
Mind. 1 UE	Ereignisse: 98,0 vs. 97,9 % RR [95 %-KI]: 1,0215 [0,8865; 1,1770] ^e p-Wert: 0,7691
Mind. 1 UE CTC-Grad ≥ 3	Ereignisse: 87,0 vs. 83,0 % RR [95 %-KI]: 0,9166 [0,7872; 1,0672] ^e p-Wert: 0,2619
Mind. 1 SUE	Ereignisse: 65,6 vs. 56,8 % RR [95 %-KI]: 0,9776 [0,8168; 1,1702] ^e p-Wert: 0,8054
Mind. 1 SUE CTC-Grad ≥ 3	Ereignisse: 59,4 % vs. 48,6 % RR [95 %-KI]: 1,0275 [0,8481; 1,2449] ^e p-Wert: 0,7815
≥ 1 zum dauerhaften Absetzen mind. eines Prüfpräparats der Studienmedikation führendes UE	Ereignisse: 33,4 vs. 30,1 % RR [95 %-KI]: 0,8796 [0,6855; 1,1287] ^e p-Wert: 0,3134
Tod ≤ 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation	Ereignisse: 9,7 vs. 9,8 % RR [95 %-KI]: 0,7699 [0,4911; 1,2069] ^e p-Wert: 0,2543
UE, die zum Tode führen	Ereignisse: 10,7 % vs. 9,0 % RR [95 %-KI]: 0,9351 [0,5971; 1,4645] ^e p-Wert: 0,7695
<p>a: Datenschnitt 28.04.2017. b: Einseitiger p-Wert basierend auf stratifiziertem Log-Rank-Test. c: Datenschnitt 16.06.2014. d: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem nicht-stratifizierten Log-Rank-Test. e: Relatives Risiko auf Grundlage der adjustierten Risikoschätzer.</p>	

Endpunkte	Ergebnisse (KRd vs. Rd)
CTC: Common Terminology Criteria; CR: komplette Remission; EORTC QLQ: European Organisation For Research And Treatment Of Cancer Quality Of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; mind.: mindestens; ORR: Gesamtansprechrates; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; RR: relatives Risiko; sCR: stringente komplette Remission; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VGPR: sehr gute partielle Remission; vs.: versus.	

Mortalität

Patienten unter KRd hatten im Vergleich zu Patienten unter Rd ein um 21 % signifikant reduziertes Risiko zu versterben (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,667; 0,945]; $p=0,0046$). Das mediane Gesamtüberleben war unter KRd um 7,9 Monate im Vergleich zu Rd verlängert (48,3 Monate im KRd-Arm und 40,4 Monate im Rd-Arm). Die mediane Dauer der Nachbeobachtung betrug 67,1 Monate in beiden Studienarmen.

Die deutliche, signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos durch KRd gegenüber der zVT stellt insbesondere vor dem Hintergrund der schwerwiegenden Therapiesituation (rezidiertes und/oder refraktäres multiples Myelom) eine eindeutige und bemerkenswerte Verbesserung der Prognose der Patienten dar.

Morbidität

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben zeigte sich eine signifikante Überlegenheit von KRd. Das mediane progressionsfreie Überleben lag im KRd-Arm bei 26,3 Monaten im Vergleich zu 17,6 Monaten im Rd-Arm. Dies ist eine bemerkenswerte Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um 8,7 Monate gegenüber der zVT und entspricht einer Verringerung des Risikos einer Krankheitsprogression oder des Todes um 31 % (HR [95 %-KI]: 0,690 [0,570; 0,834]; $p<0,0001$). KRd zeigte gegenüber Rd ebenfalls einen signifikanten Vorteil bezüglich der Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie. Patienten unter KRd hatten eine um 35 % statistisch signifikant reduzierte Wahrscheinlichkeit eine nachfolgende Therapie zu erhalten (HR [95 %-KI]: 0,649 [0,531; 0,792]; $p<0,0001$).

Die Überlegenheit von KRd gegenüber der zVT konnte auch für die Endpunkte zum Ansprechen gezeigt werden: Die Gesamtansprechrates lag im KRd-Arm bei 87,1 % im Vergleich zu 66,7 % im Rd-Arm (RR [95 %-KI]: 1,308 [1,208; 1,415]; $p<0,0001$). Eine stringente komplette oder komplette Remission (\geq CR) wurde unter KRd im Vergleich zu Rd mehr als dreimal häufiger erreicht (KRd: 31,8 %; Rd: 9,3 %; RR [95 %-KI]: 3,414 [2,432; 4,794]; $p<0,0001$). Auch eine mindestens sehr gute partielle Remission (\geq VGPR) wurde deutlich häufiger unter KRd erreicht (KRd: 69,9 %; Rd: 40,4 %; RR [95 %-KI]: 1,733 [1,515; 1,982]; $p<0,0001$). Die Behandlung mit KRd führte nicht nur zu einer besseren Qualität (Tiefe) der Remission, sondern sie konnte darüber hinaus auch die Remissionsdauer um 7,4 Monate verlängern (KRd: 28,6 Monate; Rd: 21,2 Monate; $p<0,0001$).

Zur Bewertung des Therapieeffekts auf die Symptomatik wurden die Ergebnisse der Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit/Erbrechen sowie Schmerz) des etablierten und validierten

krebsspezifischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 berücksichtigt. Hierbei konnte ebenfalls ein Vorteil zugunsten von Carfilzomib gezeigt werden: Eine patientenrelevante Verschlechterung in der Symptomskala „Übelkeit/Erbrechen“ trat unter KRd im Vergleich zu Rd deutlich später ein (Differenz: 124 Tage; HR [95 %-KI]: 0,93 [0,71; 1,23]; $p=0,6301$). Auch für die Symptomskala „Schmerz“ war die Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung unter KRd reduziert (HR [95 %-KI]: 0,97 [0,77; 1,22]; $p=0,7906$). Für die Symptomskala „Fatigue“ zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Eine Behandlung von Myelompatienten in der Rezidivsituation mit KRd erzielt gegenüber Rd eine bisher nicht erreichte Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Zeit bis zur nächsten Behandlung, eine Verbesserung der Qualität und Dauer der Remission sowie einen Aufschub einer Verschlechterung der Symptomatik.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der etablierten und validierten EORTC QLQ-C30 und -MY20 Fragebögen erhoben.

Die Überlegenheit von KRd gegenüber Rd zeigte sich in der Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um mindestens 10 Punkte gegenüber Studienbeginn. In der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 wurde die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung unter KRd statistisch signifikant verlängert (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,63; 0,99]; $p=0,0388$).

Diese Vorteile in der globalen Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ zugunsten von KRd wurden in den weiteren Symptom- und Funktionsskalen der Fragebögen QLQ-C30 und -MY20 bestätigt. Beispielsweise trat eine Verschlechterung der „physischen Funktion“ (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,63; 1,00]; $p=0,0503$) gemäß EORTC QLQ-C30 und der „Krankheitssymptome“ gemäß QLQ-MY20 (HR [95 %-KI]: 0,86 [0,67; 1,11]; $p=0,2436$) unter KRd später ein als unter Rd.

Unter der Behandlung mit KRd war zu beobachten, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter der zusätzlichen Behandlung mit Carfilzomib nicht nur erhalten, sondern das Risiko einer Verschlechterung der Lebensqualität im Behandlungsverlauf im Vergleich zur Zweifachkombination Rd sogar reduziert werden konnte.

Da die myelombedingte Symptomatik allgemein mit einer deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten einhergeht (Mols et al. 2012, Jordan et al. 2014), wird in der Therapie des multiplen Myeloms insbesondere der Erhalt der Lebensqualität angestrebt. Die Therapie mit KRd ermöglicht eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Behandlungsverlauf. Hierbei ist zu betonen, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter der zusätzlichen Behandlung mit Carfilzomib nicht nur erhalten, sondern das Risiko einer Verschlechterung der Lebensqualität im Behandlungsverlauf sogar reduziert werden konnte.

Sicherheit

Die mediane Expositionszeit lag bei 88 Wochen im KRd-Arm im Vergleich zu 57 Wochen im Rd-Arm. Um die unterschiedliche Expositionszeit bei der Betrachtung von unerwünschten Ereignissen zu berücksichtigen, wurden die Risikoschätzer nach Expositionszeit adjustiert. Mindestens ein unerwünschtes Ereignis trat bei 98,0 % der mit KRd behandelten Patienten beziehungsweise bei 97,9 % der Patienten unter Rd auf. Hinsichtlich (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse, Ereignisse mit CTC-Grad ≥ 3 (UE und SUE), unerwünschter Ereignisse, die zum dauerhaften Absetzen eines Prüfpräparats der Studienmedikation führten sowie für Ereignisse, die innerhalb von 30 Tagen nach Gabe der letzten Dosis zum Tode führten traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf.

Nach Expositionszeit adjustiert zeigte sich für den Vergleich der unerwünschten Ereignisse mit CTC-Grad ≥ 3 (UE und SUE), die mindestens in einem der Studienarme mit ≥ 5 % auftraten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen KRd und Rd. Ebenso zeigten sich keine Unterschiede von statistischer Signifikanz für a priori definierte unerwünschte Ereignissen von besonderem Interesse (CTC-Grad ≥ 3).

Insgesamt zeigte sich ein zwischen KRd und Rd vergleichbares Sicherheitsprofil.

Subgruppenanalysen

In den Subgruppenanalysen für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie, Gesamtansprechrate, Symptomatik, Lebensqualität und Sicherheit konnten keine Belege für eine Modifikation des Behandlungseffektes festgestellt werden.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-49: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-50: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-53: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-54: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-56: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind.

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Für die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurde die randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie ASPIRE herangezogen, die der Evidenzstufe Ib entspricht. ASPIRE vergleicht Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (KRd) mit der zVT Lenalidomid und Dexamethason (Rd).

ASPIRE wurde anhand des CONSORT-Statements und der Cochrane-Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität überprüft (Anhang 4-E, Anhang 4-F). Für die Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens wurden die dazugehörigen Dokumente zu ASPIRE (Studienprotokoll, statistischer Analyseplan, Studienbericht, Publikation) herangezogen und die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte im Dossier dargestellt. Die vorliegende Datenauswertung basierte auf dem Datenstand der präspezifizierten Interimsanalyse vom 16.06.2014 sowie der finalen Auswertung vom 28.04.2017.

Studienqualität

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

Validität der Endpunkte

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

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben ist als niedrig zu beurteilen, da das Ereignis Tod jeglicher Ursache objektiv bewertet werden kann. Die Endpunkte progressionsfreies Überleben und Ansprechen wurden durch ein IRC-Komitee verblindet und gemäß der IMWG-Kriterien erhoben. Der Endpunkt Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie wird durch den Moment des klinischen Krankheitsprogresses bestimmt, zu dem unmittelbar eine Folgetherapie eingeleitet werden muss, daher kann eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit weitgehend ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial der Ereignisse des Endpunktes Sicherheit ist als niedrig zu bewerten. Die Auswertung der Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben,

Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie, Ansprechen und Sicherheit sind daher mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert. Die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden unverblindet erhoben, weshalb für diese Datenauswertung ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegt.

Die Erhebungs- und Messinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind entsprechend validiert (Abschnitt 4.2.5.2).

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Die Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens von KRd bei erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, erfolgt auf Grundlage der Zulassungsstudie ASPIRE im Vergleich zur zVT Rd.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Ergebnisse anhand der das Ausmaß des Zusatznutzens von Carfilzomib nachfolgend beurteilt wird, sind in Tabelle 4-58 zusammengefasst.

Tabelle 4-58: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkte	Ergebnisse (KRd vs. Rd)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben ^a	Monate (Median): 48,3 vs. 40,4 HR [95 %-KI]: 0,794 [0,667; 0,945] p-Wert: 0,0046 ^b	beträchtlich
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben ^c	Monate (Median): 26,3 vs. 17,6 HR [95 %-KI]: 0,690 [0,570; 0,834] p-Wert: <0,0001 ^b	beträchtlich
Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie ^a	Monate (Median): 39,0 vs. 24,4 HR [95 %-KI]: 0,649 [0,531; 0,792] p-Wert: <0,0001 ^b	
Ansprechen ^c	Gesamtansprechrates Ereignisse: 87,1 vs. 66,7 % RR [95 %-KI]: 1,308 [1,208; 1,415] p-Wert: <0,0001 ^b	
	Tiefe der Remission: ≥CR (sCR+CR) Ereignisse: 31,8 vs. 9,3 % RR [95 %-KI]: 3,414 [2,432; 4,794] p-Wert: <0,0001 ^b	
	Tiefe der Remission: ≥VGPR (sCR+CR+VGPR) Ereignisse: 69,9 vs. 40,4 % RR [95 %-KI]: 1,733 [1,515; 1,982] p-Wert: <0,0001 ^b	
	Dauer der Remission Monate (Median): 28,6 vs. 21,2 p-Wert: <0,0001 ^b	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^c	Skala „Übelkeit/Erbrechen“ Zeit bis zur Verschlechterung um ≥10 Punkte Tage (Median): 639 vs. 515 HR [95 %-KI]: 0,93 [0,71; 1,23] p-Wert: 0,6301 ^d	
	Skala „Schmerz“ Zeit bis zur Verschlechterung um ≥10 Punkte Tage (Median): 484 vs. 481 HR [95 %-KI]: 0,97 [0,77; 1,22] p-Wert: 0,7906 ^d	

Endpunkte	Ergebnisse (KRd vs. Rd)	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^c		
Skala „Gesamtgesundheitszustand/ Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30)	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte Tage (Median): 498 vs. 358 HR [95 %-KI]: 0,79 [0,63; 0,99] p-Wert: 0,0388 ^d	beträchtlich
Skala „physische Funktion“ (EORTC QLQ-C30)	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte Tage (Median): 512 vs. 477 HR [95 %-KI]: 0,79 [0,63; 1,00] p-Wert: 0,0503 ^d	
Skala „Krankheitssymptome“ (EORTC QLQ-MY20)	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte Tage (Median): 526 vs. 499 HR [95 %-KI]: 0,86 [0,67; 1,11] p-Wert: 0,2436 ^d	
Sicherheit^a		
Expositionszeit	Wochen (Median): 88 vs. 57	
Mind. 1 UE	Ereignisse: 98,0 vs. 97,9 % RR [95 %-KI]: 1,0215 [0,8865; 1,1770] ^e p-Wert: 0,7691	kein zusätzlicher Schaden
Mind. 1 UE CTC-Grad ≥ 3	Ereignisse: 87,0 vs. 83,0 % RR [95 %-KI]: 0,9166 [0,7872; 1,0672] ^e p-Wert: 0,2619	
Mind. 1 SUE	Ereignisse: 65,6 vs. 56,8 % RR [95 %-KI]: 0,9776 [0,8168; 1,1702] ^e p-Wert: 0,8054	
Mind. 1 SUE CTC-Grad ≥ 3	Ereignisse: 59,4 % vs. 48,6 % RR [95 %-KI]: 1,0275 [0,8481; 1,2449] ^e p-Wert: 0,7815	
≥ 1 zum dauerhaften Absetzen mind. eines Prüfpräparats der Studienmedikation führendes UE	Ereignisse: 33,4 vs. 30,1 % RR [95 %-KI]: 0,8796 [0,6855; 1,1287] ^e p-Wert: 0,3134	
Tod ≤ 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation	Ereignisse: 9,7 vs. 9,8 % RR [95 %-KI]: 0,7699 [0,4911; 1,2069] ^e p-Wert: 0,2543	
UE, die zum Tode führen	Ereignisse: 10,7 % vs. 9,0 % RR [95 %-KI]: 0,9351 [0,5971; 1,4645] ^e p-Wert: 0,7695	

Endpunkte	Ergebnisse (KRd vs. Rd)	Ausmaß des Zusatznutzens
a: Datenschnitt 28.04.2017. b: Einseitiger p-Wert basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test. c: Datenschnitt 16.06.2014. d: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem nicht-stratifizierten Log-Rank-Test. e: Relatives Risiko auf Grundlage der adjustierten Risikoschätzer. CTC: Common Terminology Criteria; CR: komplette Remission; EORTC QLQ: European Organisation For Research And Treatment Of Cancer Quality Of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KRd: Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason; mind.: mindestens; ORR: Gesamtansprechrage; Rd: Lenalidomid und Dexamethason; RR: relatives Risiko; sCR: stringente komplette Remission; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VGPR: sehr gute partielle Remission; vs.: versus.		

Mortalität

Patienten unter KRd hatten im Vergleich zu Patienten unter Rd ein um 21 % signifikant reduziertes Risiko zu versterben (HR [95 %-KI]: 0,794 [0,667; 0,945]; p=0,0046). Das mediane Gesamtüberleben war unter KRd im Vergleich zu Rd um 7,9 Monate verlängert (48,3 Monate im KRd-Arm und 40,4 Monate im Rd-Arm).

Die deutliche, signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos um 21 % und die daraus resultierende Verlängerung des Überlebens um 7,9 Monate durch Carfilzomib gegenüber der zVT stellt insbesondere vor dem Hintergrund der schwerwiegenden Therapiesituation eine eindeutige und klinisch äußerst relevante Verbesserung der Prognose der Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem multiplem Myelom dar. Für die Nutzendimension Mortalität ist damit nach § 5 der AM-NutzenV Absatz 7 ein **beträchtlicher Zusatznutzen** belegt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das mediane progressionsfreie Überleben lag im KRd-Arm bei 26,3 Monaten im Vergleich zu 17,6 Monaten im Rd-Arm. Dies entspricht einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um 8,7 Monate gegenüber der zVT und stellt eine signifikante Verringerung des Risikos einer Krankheitsprogression oder des Todes um 31 % (HR [95 %-KI]: 0,690 [0,570; 0,834]; p<0,0001) dar. Die hier gezeigte Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens durch KRd auf über zwei Jahre ist für Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem multiplem Myelom von großer Bedeutung, da eine Krankheitsprogression in der Regel ein (Wieder-) Auftreten oder eine Verschlimmerung der teilweise stark beeinträchtigenden Symptomatik bedeutet und diese unter anderem in einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie einer Verkürzung der Lebenserwartung resultieren kann (Mols et al. 2012, Jordan et al. 2014, Ludwig et al. 2014a).

Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie

KRd zeigte gegenüber Rd ebenfalls einen signifikanten Vorteil bezüglich der Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie. Patienten unter KRd hatten eine um 35 % statistisch

signifikant reduzierte Wahrscheinlichkeit eine nachfolgende Therapie zu erhalten (HR [95 %-KI]: 0,649 [0,531; 0,792]; $p < 0,0001$). Ein Aufschub der nachfolgenden Therapie ist für den betroffenen Patienten relevant, da hierdurch das (Wieder-) Auftreten eines klinischen Krankheitsprogresses oder das Risiko daraus entstehender Endorganschäden verzögert werden kann. Darüber hinaus werden psychische Belastungen, die durch das Bewusstwerden des Erkrankungsprogresses auftreten können, aufgeschoben. Da nachfolgende Therapien zudem mit belastenden Nebenwirkungen verbunden sein können, ist die Verlängerung der Zeit bis zur nachfolgenden Therapie auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten von Bedeutung.

Ansprechen

Die Überlegenheit von Carfilzomib gegenüber der zVT konnte auch für die Endpunkte zum Ansprechen gezeigt werden: Die Gesamtansprechrate lag bei 87,1 % im Vergleich zu 66,7 % im Rd-Arm (RR [95 %-KI]: 1,308 [1,208; 1,415]; $p < 0,0001$). Eine stringente komplette oder komplette Remission (\geq CR) wurde unter KRd im Vergleich zu Rd mehr als dreimal häufiger erreicht (KRd: 31,8 %; Rd: 9,3 %; RR [95 %-KI]: 3,414 [2,432; 4,794]; $p < 0,0001$). Auch eine mindestens sehr gute partielle Remission (\geq VGPR) wurde deutlich häufiger unter KRd erreicht (KRd: 69,9 %; Rd: 40,4 %; RR [95 %-KI]: 1,733 [1,515; 1,982]; $p < 0,0001$). Die Tiefe der Remission war für Patienten insbesondere deshalb relevant, da sie mit einer günstigeren Prognose verbunden war: Eine tiefere Remission geht mit einem längeren Gesamtüberleben einher (Anderson et al. 2008, Niesvizky et al. 2008, Chanan-Khan et al. 2010, Harousseau et al. 2010, Straka et al. 2012, Lonial et al. 2014, Stewart et al. 2015b). Die Behandlung mit KRd führte nicht nur zu einer besseren Qualität (Tiefe) der Remission im Vergleich zu Rd, sondern sie konnte darüber hinaus auch die Remissionsdauer um 7,4 Monate verlängern (KRd: 28,6 Monate; Rd: 21,2 Monate; $p < 0,0001$). Die längere Remissionsdauer bedeutet für den Patienten eine Verzögerung des Wiederauftretens der Erkrankung, insbesondere auch möglicher psychischer Belastungen, die mit dem Bewusstwerden des Erkrankungsprogresses durch einen Rückfall assoziiert sind. Insgesamt sind daher die Tiefe und die Dauer des Ansprechens grundsätzliche Therapieziele und von besonderer Relevanz für die Patienten, da sie nachweislich mit einer Überlebensverlängerung assoziiert sind.

Symptomatik

Zur Bewertung des Therapieeffekts auf die Symptomatik wurden die Ergebnisse der Symptomskalen („Fatigue“, „Übelkeit/Erbrechen“ sowie „Schmerz“) des etablierten und validierten krebsspezifischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 berücksichtigt. Hierbei konnte ebenfalls ein Vorteil zugunsten von Carfilzomib gezeigt werden: Eine Verschlechterung in der Symptomskala „Übelkeit/Erbrechen“ konnte unter KRd um 124 Tage verzögert werden (HR [95 %-KI]: 0,93 [0,71; 1,23]; $p = 0,6301$). Auch für die Symptomskala „Schmerz“ trat eine Verschlechterung unter KRd im Vergleich zu Rd deutlich später ein (HR [95 %-KI]: 0,97 [0,77; 1,22]; $p = 0,7906$).

Gesamtschau Morbidität

Gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen u. a. bei einer Abschwächung schwerer Symptome und einer spürbaren Linderung der Erkrankung vor. Eine

Behandlung von Myelompatienten in der Rezidivsituation mit KRd erzielt gegenüber Rd eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Zeit bis zur nächsten Behandlung, eine Verbesserung der Qualität und Dauer der Remission sowie einen Aufschub einer Verschlechterung der Symptomatik. Im Hinblick auf die Nutzendimension Morbidität ist damit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand von zwei etablierten und validierten Fragebögen erhoben. Dem onkologiespezifischen EORTC QLQ-C30 und dem myelom-spezifischen EORTC QLQ-MY20.

Die Überlegenheit von KRd gegenüber Rd zeigte sich in einer Verlängerung der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um mindestens 10 Punkte gegenüber Studienbeginn. In der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ wurde im KRd-Arm die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung statistisch signifikant um 140 Tage verlängert (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,63; 0,99]; p=0,0388).

Diese Vorteile in der globalen Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ zugunsten von KRd wurden in den weiteren Symptom- und Funktionsskalen bestätigt. Beispielsweise trat eine Verschlechterung der „physischen Funktion“ (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,63; 1,00]; p=0,0503) und der „Krankheitssymptome“ (HR [95 %-KI]: 0,86 [0,67; 1,11]; p=0,2436) unter KRd später ein als unter Rd.

Gesamtschau gesundheitsbezogene Lebensqualität

Da die myelombedingte Symptomatik allgemein mit einer deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten einhergeht (Mols et al. 2012, Jordan et al. 2014), wird in der Therapie des multiplen Myeloms insbesondere der Erhalt der Lebensqualität angestrebt. Unter der Behandlung mit KRd war zu beobachten, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter der zusätzlichen Behandlung mit Carfilzomib nicht nur erhalten, sondern das Risiko einer Verschlechterung der Lebensqualität im Behandlungsverlauf im Vergleich zur Zweifachkombination Rd sogar reduziert werden konnte. Gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen u. a. bei einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung vor. Die durch Carfilzomib erreichte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt somit einen **beträchtlichen Zusatznutzen** dar.

Sicherheit

Die mediane Expositionszeit lag bei 88 Wochen im KRd-Arm im Vergleich zu 57 Wochen im Rd-Arm. Um die unterschiedliche Expositionszeit bei der Betrachtung von unerwünschten Ereignissen zu berücksichtigen, wurden daher die Risikoschätzer nach Expositionszeit adjustiert. Hinsichtlich (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse, Ereignisse mit CTC-Grad ≥ 3 (UE und SUE), unerwünschter Ereignisse, die zum dauerhaften Absetzen eines Prüfpräparats der Studienmedikation führte sowie für Ereignisse, die innerhalb von 30 Tagen nach Gabe der letzten Dosis zum Tode führten traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf.

Nach Expositionszeit adjustiert zeigte sich für den Vergleich der unerwünschten Ereignisse mit CTC-Grad ≥ 3 (UE und SUE), die mindestens in einem der Studienarme mit $\geq 5\%$ auftraten, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen KRd und Rd. Ebenso zeigten sich keine Unterschiede von statistischer Signifikanz für a priori definierte unerwünschte Ereignissen von besonderem Interesse (CTC-Grad ≥ 3).

Gesamtschau Sicherheit

Insgesamt zeigte Carfilzomib im Vergleich zur zVT kein höheres Schadenspotential, obwohl KRd eine Dreifachkombination im Vergleich zur Zweifachkombination Rd darstellt und mit einer längeren Expositionszeit verbunden war.

Subgruppenanalysen

In den Subgruppenanalysen für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie, Gesamtansprechrate, Symptomatik, Lebensqualität und Sicherheit konnten keine Belege für eine Modifikation des Behandlungseffektes festgestellt werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen

Zusatznutzen

Zusammenfassend ist der **Zusatznutzens von Carfilzomib** auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades des rezidivierten und/oder refraktären multiplen Myeloms und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung gegenüber der zVT Lenalidomid als **beträchtlich** einzustufen.

Die zusätzliche Gabe von Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (KRd) eröffnet Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, im Vergleich zu Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason Rd allein (Rd):

- Signifikant verlängertes Gesamtüberleben um 7,9 Monate und Erhöhung der Überlebenschancen um 21 %.
- Lang anhaltende Krankheitsfreiheit – progressionsfreies Überleben 26,3 vs. 17,6 Monate und Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Behandlung um 14,6 Monate.
- Verlängerung des Ansprechens und Verbesserung der Ansprechqualität.
- Klinisch relevante Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität.
- Insgesamt gute Verträglichkeit im Vergleich zur Zweifachkombination.

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

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

Tabelle 4-59: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

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

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁴, Molenberghs 2010¹⁵). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁶) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁷) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

¹⁴ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁵ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁶ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁷ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Tabelle 4-60: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Datenquellen
PX-171-009 (ASPIRE)	Studienbericht (präspezifizierten Interimsanalyse) Datenschnitt 16.06.2014 (Amgen 2014a) Summary OS (finale Analyse) Datenschnitt 28.04.2017 (Amgen 2017h)
	Studienprotokoll (Amgen 2011)
	Statistischer Analyseplan (Amgen 2014b)
	<u>clinicaltrials.gov</u> : NCT01080391 (CTGOV 2010)
	<u>clinicaltrialsregister.eu</u> : 2009-016839-35 (CTEU 2010)
	<u>ICTRP</u> : NCT01080391 (ICTRP 2010)
	Publikationen (Stewart et al. 2015a, Stewart et al. 2015b, Stewart et al. 2016, Dimopoulos et al. 2017a, Dimopoulos et al. 2017b)
Post-hoc Analysen (Amgen 2015, Amgen 2016c, Amgen 2017e, Amgen 2017f, Amgen 2017j, Amgen 2017l, Amgen 2017i, Amgen 2017c, Amgen 2017b, Amgen 2017d, Amgen 2017g, Amgen 2017a)	
ICTRP: International Clinical Trials Registry Search Portal; OS: Gesamtüberleben.	

4.7 Referenzliste

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

1. Amgen. 2011. Clinical Study Protocol (PX-171-009) Amendment 4: A Randomized, Multicenter, Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (CRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects with Relapsed Multiple Myeloma (ASPIRE).
2. Amgen. 2014a. Clinical Study Report (PX-171-009): A Randomized, Multicenter, Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (CRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects with Relapsed Multiple Myeloma (ASPIRE).
3. Amgen. 2014b. Statistical Analysis Plan (PX-171-009): A Randomized, Multicenter, Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (CRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects with Relapsed Multiple Myeloma (ASPIRE).
4. Amgen. 2015. Nachberechnungen zu PX-171-009 (ASPIRE): Endpunkt Ansprechen.
5. Amgen. 2016a. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Carfilzomib (Kyprolis®) - Modul 4 A. Stand: 29.07.2016. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1650/2016-07-29_Modul4A_Carfilzomib.pdf
6. Amgen. 2016b. Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V. Stellungnahme zu Carfilzomib (Kyprolis®) vom 05.04.2016.
7. Amgen. 2016c. Nachberechnungen zu PX-171-009 (ASPIRE): Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität.
8. Amgen. 2016d. Fachinformation zu Kyprolis® 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand der Information: Dezember 2016.
9. Amgen. 2017a. Nachberechnungen zu PX-171-009 (ASPIRE): Subgruppenanalysen Endpunkt Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie.
10. Amgen. 2017b. Nachberechnungen zu PX-171-009 (ASPIRE): Subgruppenanalysen Endpunkt progressionsfreies Überleben.
11. Amgen. 2017c. Nachberechnungen zu PX-171-009 (ASPIRE): Subgruppenanalysen Endpunkt Gesamtüberleben.
12. Amgen. 2017d. Nachberechnungen zu PX-171-009 (ASPIRE): Subgruppenanalysen Endpunkt Sicherheit.
13. Amgen. 2017e. Nachberechnungen zu PX-171-009 (ASPIRE): Endpunkt Sicherheit.
14. Amgen. 2017f. Nachberechnungen zu PX-171-009 (ASPIRE): Endpunkt Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie.
15. Amgen. 2017g. Nachberechnungen zu PX-171-009 (ASPIRE): Subgruppenanalysen Endpunkt Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität.
16. Amgen. 2017h. SUMMARY OF OS PRIMARY ANALYSIS FROM STUDY 20130395 (ASPIRE). A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Carfilzomib Plus Lenalidomide and Dexamethasone vs. Lenalidomide Plus Dexamethasone in Patients with Relapsed Multiple Myeloma (data cutoff date: 28.04.2017).
17. Amgen. 2017i. Nachberechnungen zu PX-171-009 (ASPIRE): Subgruppenanalysen Endpunkt Ansprechen.

18. Amgen. 2017j. Nachberechnungen zu PX-171-009 (ASPIRE): Folgetherapien.
19. Amgen. 2017k. Dexamethasone Dosing in Combination with Lenalidomide: Results from a Retrospective Chart Review Study in Germany (data on file).
20. Amgen. 2017l. Nachberechnungen zu PX-171-009 (ASPIRE): Interaktionstests Endpunkt Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität.
21. Anderson K.C., Kyle R.A., et al. 2008. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. *Leukemia*, 22(2): S231-239.
22. Augustson B.M., Begum G., et al. 2005. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002--Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol*, 23(36): S9219-9226.
23. Bell M.L., Kenward M.G., et al. 2013. Differential dropout and bias in randomised controlled trials: when it matters and when it may not. *Bmj* 346: e8668.
24. Bell M.L. & Fairclough D.L. 2014. Practical and statistical issues in missing data for longitudinal patient-reported outcomes. *Stat Methods Med Res* 23(5): 440-459.
25. Bladé J., Samson D., et al. 1998. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *Br J Haematol*, 102(5): S1115-1123.
26. Celgene. 2017. Fachinformation zu REVLIMID® Hartkapseln. Stand der Information: Februar 2017.
27. Chanan-Khan A.A. & Giralt S. 2010. Importance of achieving a complete response in multiple myeloma, and the impact of novel agents. *J Clin Oncol*, 28(15): S2612-2624.
28. Cocks K., King M., et al. 2011. Evidence based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *J Clin Oncol*, 29(1): S89-96.
29. clinicaltrialsregister.eu (CTEU). 2010. Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (CRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed Multiple Myeloma (2009-016839-35). Stand der Information: 23.05.2017. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-016839-35>
30. ClinicalTrials.gov (CTGOV). 2010. Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (CRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed Multiple Myeloma (NCT01080391). Stand der Information: 23.05.2017. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01080391?term=NCT01080391&rank=1>
31. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). 2013. Multiples Myelom Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (Druckfassung), Stand der Information September 2013.
32. Dimopoulos M.A., Kastritis E., et al. 2008. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia*, 22(8): S1485-1493.
33. Dimopoulos M.A., Stewart A.K., et al. 2017a. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma categorised by age: secondary analysis from the phase 3 ASPIRE study. *Br J Haematol* 177(3): 404-413.

34. Dimopoulos M.A., Stewart A.K., et al. 2017b. Carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone vs lenalidomide-dexamethasone in relapsed multiple myeloma by previous treatment. *Blood Cancer J* 7(4): e554.
35. Durie B.G., Harousseau J.L., et al. 2006. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 20(9): S1467-1473.
36. Durie B.G. 2011. Concise Review of the Disease and Treatment Options. Multiple Myeloma. 2011/2012 Edition. International Myeloma Foundation.
37. Ellis S., Carroll K.J., et al. 2008. Analysis of duration of response in oncology trials. *Contemp Clin Trials*, 29(4): S456-465.
38. European Medicines Agency (EMA). 2012. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2015. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2015-B-083. Wirkstoff: Carfilzomib.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016a. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35 SGB V - Elotuzumab. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4073/2016-12-01_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-232_TrG.pdf
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016b. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35 SGB V - Pomalidomid. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3670/2016-03-17_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-193_TrG.pdf
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016c. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35 SGB V - Panobinostat. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3666/2016-03-17_AM-RL-XII_Panobinostat_D-180_TrG.pdf
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016d. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35 SGB V - Carfilzomib. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3802/2016-06-02_AM-RL-XII_Carfilzomib_TrG.pdf
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2017. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35 SGB V - Carfilzomib (neues Anwendungsgebiet: in Kombination mit Dexamethason bei Multiplem Myelom). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4157/2017-01-19_AM-RL-XII_Carfilzomib_nAWG-Kombi-Dexamethason_D-255_TrG.pdf
45. Harousseau J.L., Dimopoulos M.A., et al. 2010. Better quality of response to lenalidomide plus dexamethasone is associated with improved clinical outcomes in

- patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Haematologica*, 95(10): S1738-1744.
46. Herrera G.A., Joseph L., et al. 2004. Renal pathologic spectrum in an autopsy series of patients with plasma cell dyscrasia. *Arch Pathol Lab Med*, 128(8): S875-879.
 47. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2010. Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (CRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed Multiple Myeloma (NCT01080391). Stand der Information: 23.05.2017.
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01080391>
 48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2017. IQWiG Methodenpapier Version 5.0: Allgemeine Methoden.
https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf
 49. Jordan K., Proskorovsky I., et al. 2014. Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study. *Support Care Cancer*, 22(2): S417-426.
 50. Kvam A.K., Fayers P.M., et al. 2011. Responsiveness and minimal important score differences in quality-of-life questionnaires: a comparison of the EORTC QLQ-C30 cancer specific questionnaire to the generic utility questionnaires EQ-5D and 15D in patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 87(4): S330-337.
 51. Kyriakou C., Murphy P., et al. 2015. Health-Related Quality of Life in Lenalidomide and Bortezomib Treated Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Session: 902 - Health Services and Outcomes Research – Malignant Diseases: Poster I. Abstract 2085. Conference: 57th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition (Orlando, USA)
 52. Lahuerta J.J., Paiva B., et al. 2017. Depth of Response in Multiple Myeloma: A Pooled Analysis of Three PETHEMA/GEM Clinical Trials. *J Clin Oncol*: Jco2016692517.
 53. Lefebvre C., Manheimer E., et al. 2011. Chapter 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011)*. In: Higgins, J.P.&Green, S. (editors). *The Cochrane Collaboration*. <http://handbook.cochrane.org/>
 54. Leleu X., Petrucci M.T., et al. 2013. Psychometric Performance Of The EORTC Quality-Of-Life Core Questionnaire (QLQ-C30) and QLQ-Multiple Myeloma (QLQ-MY20) In Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). Session: 901 - Health Services and Outcomes Research: Poster I. Abstract 1721. Conference: ASH Annual Meeting 2013 (New Orleans, USA).
 55. Lonial S. & Anderson K.C. 2014. Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma. *Leukemia*, 28(2): S258-268.
 56. Lonial S., Dimopoulos M., et al. 2015. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 373(7): S621-631.
 57. Lopez A., Mateos M.V., et al. 2015. Patterns of relapse and outcome of elderly multiple myeloma patients treated as front-line therapy with novel agents combinations. *Leuk Res Rep*, 4(2): S64-69.
 58. Ludwig H., Miguel J.S., et al. 2014a. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia*, 28(5): S981-992.

59. Ludwig H., Sonneveld P., et al. 2014b. European perspective on multiple myeloma treatment strategies in 2014. *Oncologist*, 19(8): S829-844.
60. Mols F., Oerlemans S., et al. 2012. Health-related quality of life and disease-specific complaints among multiple myeloma patients up to 10 yr after diagnosis: results from a population-based study using the PROFILES registry. *Eur J Haematol*. 89(4): S311-319.
61. Moreau P., Masszi T., et al. 2015. Ixazomib, an Investigational Oral Proteasome Inhibitor (PI), in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone (IRd), Significantly Extends Progression-Free Survival (PFS) for Patients (Pts) with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): The Phase 3 Tourmaline-MM1 Study (NCT01564537). *Blood*, 126(23): S727-727.
62. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 2016. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple Myeloma. Version 3.2016.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf
63. Niesvizky R., Richardson P.G., et al. 2008. The relationship between quality of response and clinical benefit for patients treated on the bortezomib arm of the international, randomized, phase 3 APEX trial in relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol*, 143(1): S46-53.
64. Oshima K., Kanda Y., et al. 2001. Clinical and pathologic findings in 52 consecutively autopsied cases with multiple myeloma. *Am J Hematol*, 67(1): S1-5.
65. Osoba D., Rodrigues G., et al. 1998. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*, 16(1): S139-144.
66. Palumbo A., Cavallo F., et al. 2014a. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*, 371(10): S895-905.
67. Palumbo A., Rajkumar S.V., et al. 2014b. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*, 32(6): S587-600.
68. Palumbo A., Dimopoulos M.A., et al. 2015. Twin randomized studies of daratumumab (DARA; D) plus standard of care (lenalidomide/dexamethasone or bortezomib/dexamethasone [DRd or DVd]) versus Rd or Vd alone in relapsed or refractory multiple myeloma (MM): 54767414MMY3003 (Pollux) and 54767414MMY3004 (Castor). Poster Session, Lymphoma and Plasma Cell Disorders. Abstract TPS8609. Conference: Conference: 2015 ASCO Annual Meeting (Chicago, USA).
69. Rajkumar S.V. 2011. Multiple myeloma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*, 86(1): S57-65.
70. Rajkumar S.V., Harousseau J.L., et al. 2011. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*, 117(18): S4691-4695.
71. Ralston S.H., Gallacher S.J., et al. 1990. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med*, 112(7): S499-504.
72. Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (RKI). 2015. Krebs in Deutschland 2011/2012 (10. Ausgabe).
http://www.gekid.de/Doc/krebs_in_deutschland_2015.pdf
73. Saad F., Lipton A., et al. 2007. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer*, 110(8): S1860-1867.

74. Schulz K.F., Altman D.G., et al. 2010. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Trials*, 11: S32.
75. Smith A., Wisloff F., et al. 2005. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol*, 132(4): S410-451.
76. Stewart A.K., Dimopoulos M.A., et al. 2015a. Superior Health-Related Quality of Life with Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone versus Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma: Results From the ASPIRE Trial. Conference: International Myeloma Workshop 2015 (Rome, Italy).
77. Stewart A.K., Rajkumar S.V., et al. 2015b. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 372(2): 142-152.
78. Stewart A.K., Dimopoulos M.A., et al. 2016. Health-Related Quality of Life Results From the Open-Label, Randomized, Phase III ASPIRE Trial Evaluating Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 34(32): 3921-3930.
79. Straka C., Oduncu F.S., et al. 2012. Kapitel: Therapeutisches Konzept. In: Straka, C. & Dietzfelbinger, H. (Hrsg.) *Multiple Myelom*, Germering/München: Zuckschwerdt.
80. Stringer S., Basnayake K., et al. 2011. Recent advances in the pathogenesis and management of cast nephropathy (myeloma kidney). *Bone Marrow Res*, 2011: S493697.
81. Wisloff F., Eika S., et al. 1996. Measurement of health-related quality of life in multiple myeloma. Nordic Myeloma Study Group. *Br J Haematol*, 92(3): S604-613.
82. Wong S.S., Wilczynski N.L., et al. 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*, 94(4): S451-455.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁸] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁸ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Datenbankname	CCTR93 (Cochrane Central Register of Controlled Trials)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	23.05.2017
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche
Suchfilter	-

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	carfilzomib.mp.	117
2	kyprolis.mp.	0
3	(CFZ or carfilzomibum).mp.	33
4	(PR-171 or PR171 or PX-171-007 or PX171007).mp.	2
5	"(2S)-4-methyl-N-[(2S)-1-[[[(2S)-4-methyl-1-[(2R)-2-methyloxiran-2-yl]-1-oxopentan-2-yl]amino]-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl]-2-[[[(2S)-2-[(2-morpholin-4-ylacetyl)amino]-4-phenylbutanoyl]amino]pentanamide".af.	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	135
7	exp Multiple Myeloma/	834
8	exp Plasmacytoma/	7
9	(multiple* adj1 myelom*).mp.	2.651
10	((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.	19
11	myelomatos#s.mp.	28
12	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	0
13	plasm##ytom*.mp.	82
14	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	2.715
15	6 and 14	108
16	exp Humans/ or human?.mp.	742.712
17	exp Animals/ or (animal? or non-human? or nonhuman? or mouse or mice or rat? or rabbit? or guinea pig?).mp.	583.299
18	(15 and 16) or (15 not 17)	108
19	remove duplicates from 18	97

ab: abstract; af: all fields; exp: explode; mp: multi-purpose (variiert nach Datenbank; CCTR: title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword; MEDLINE: title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier; EMBASE: title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading); pt: publication type; sh: subject heading.

Datenbankname	ME60 (MEDLINE)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	23.05.2017
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien: Wong- und Cochrane-Filter (Wong et al. 2006, Lefebvre et al. 2011)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	carfilzomib.mp.	620
2	kyprolis.mp.	17
3	(CFZ or carfilzomibum).mp.	144
4	(PR-171 or PR171 or PX-171-007 or PX171007).mp.	45
5	"(2S)-4-methyl-N-[(2S)-1-[[[(2S)-4-methyl-1-[(2R)-2-methyloxiran-2-yl]-1-oxopentan-2-yl]amino]-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl]-2-[[[(2S)-2-[(2-morpholin-4-ylacetyl)amino]-4-phenylbutanoyl]amino]pentanamide".af.	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	758
7	exp Multiple Myeloma/	36.922
8	exp Plasmacytoma/	8.471
9	(multiple* adj1 myelom*).mp.	45.332
10	((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.	2.168
11	myelomatos#s.mp.	766
12	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	222
13	plasm##ytom*.mp.	10.902
14	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	53.788
15	6 and 14	476
16	exp Humans/ or human?.mp.	17.396.922
17	exp Animals/ or (animal? or non-human? or nonhuman? or mouse or mice or rat? or rabbit? or guinea pig?).mp.	21.889.543
18	(15 and 16) or (15 not 17)	451
19	randomized controlled trial.pt.	463.048
20	controlled clinical trial.pt.	94.075
21	randomized.ab.	404.934
22	placebo.ab.	189.288
23	clinical trials as topic.sh.	185.994
24	randomly.ab.	281.198
25	trial.ti.	181.516
26	19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	1.138.262
27	exp animals/ not humans.sh.	4.402.948
28	26 not 27	1.050.028

#	Suchbegriffe	Ergebnis
29	randomized controlled trial.pt.	463.048
30	randomized.mp.	731.549
31	placebo:.mp.	209.721
32	29 or 30 or 31	800.549
33	18 and 28	69
34	18 and 32	33
35	33 or 34	77
36	limit 35 to (english or german)	72
37	remove duplicates from 36	67
ab: abstract; af: all fields; exp: explode; mp: multi-purpose (variiert nach Datenbank; CCTR: title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword; MEDLINE: title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier; EMBASE: title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading); pt: publication type; sh: subject heading.		

Datenbankname	EM74 (EMBASE)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	23.05.2017	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien: Wong-Filter (Wong et al. 2006)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	carfilzomib/	2.325
2	carfilzomib.mp.	2.421
3	kyprolis.mp.	151
4	(CFZ or carfilzomibum).mp.	420
5	(PR-171 or PR171 or PX-171-007 or PX171007).mp.	219
6	"(2S)-4-methyl-N-[(2S)-1-[[[(2S)-4-methyl-1-[(2R)-2-methyloxiran-2-yl]-1-oxopentan-2-yl]amino]-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl]-2-[[[(2S)-2-[(2-morpholin-4-ylacetyl)amino]-4-phenylbutanoyl]amino]pentanamide".af.	0
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	2.612
8	exp multiple myeloma/	63.807
9	exp plasmacytoma/	9.971
10	(multiple* adj1 myelom*).mp.	69.295
11	((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.	1.452
12	myelomatos#s.mp.	688
13	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	187
14	plasm##ytom*.mp.	12.513

#	Suchbegriffe	Ergebnis
15	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	77.522
16	7 and 15	1.888
17	exp human/ or human?.mp.	19.105.831
18	exp animal/ or (animal? or non-human? or nonhuman? or mouse or mice or rat? or rabbit? or guinea pig?).mp.	25.019.960
19	(16 and 17) or (16 not 18)	1.847
20	random*.tw.	1.189.189
21	placebo*.mp.	395.163
22	double-blind*.tw.	177.930
23	20 or 21 or 22	1.427.349
24	19 and 23	216
25	24 not Medline.cr.	214
26	limit 25 to (english or german)	213
27	remove duplicates from 26	171
ab: abstract; af: all fields; exp: explode; mp: multi-purpose (variiert nach Datenbank; CCTR: title, original title, abstract, mesh headings, heading words, keyword; MEDLINE: title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier; EMBASE: title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading); pt: publication type; sh: subject heading.		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

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

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.05.2017
Suchstrategie	Carfilzomib OR Kyprolis [Search Term] AND („Phase 2“ OR „Phase 3“ OR „Phase 4“) [Phase] Study Type: All Studies
Treffer	97

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	23.05.2017
Suchstrategie	Carfilzomib OR Kyprolis [Search Term]
Treffer	32

Studienregister	ICTRP Search Portal (WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	23.05.2017
Suchstrategie	Carfilzomib [Title] AND „All“ [Recruitment Status] Kyprolis [Title] AND „All“ [Recruitment Status]
Treffer	151
ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: World Health Organization.	

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	23.05.2017
Suchstrategie	Carfilzomib [Title] AND („Phase 2“ OR „Phase 3“ OR „Phase 4“) [Trial phase] Kyprolis [Title] AND („Phase 2“ OR „Phase 3“ OR „Phase 4“) [Trial phase] Carfilzomib [Product name/code] AND („Phase 2“ OR „Phase 3“ OR „Phase 4“) [Trial phase] Kyprolis [Product name/code] AND („Phase 2“ OR „Phase 3“ OR „Phase 4“) [Trial phase] Carfilzomib [Textfelder] AND („Phase 2“ OR „Phase 3“ OR „Phase 4“) [Trial phase] Kyprolis [Textfelder] AND („Phase 2“ OR „Phase 3“ OR „Phase 4“) [Trial phase] Carfilzomib [Active Substance] AND („Phase 2“ OR „Phase 3“ OR „Phase 4“) [Trial phase] Kyprolis [Active Substance] AND („Phase 2“ OR „Phase 3“ OR „Phase 4“) [Trial phase]
Treffer	10

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Ashaye A.O., Zhang J., et al. 2015. Mapping utility scores from European organization for treatment of cancer core-30 questionnaire scores (EORTC QLQ-C30) in relapsed multiple myeloma. <i>Value in Health</i> 18(3): 208.	Publikationstyp
2	Dimopoulos M.A., Kastritis E. 2008. The role of novel drugs in multiple myeloma. <i>Annals of Oncology</i> 19 Suppl 7: vii121-127.	Publikationstyp
3	Dimopoulos M.A., Stewart A.K., et al. 2015a. Effect of carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) vs lenalidomide and dexamethasone (Rd) in patients with relapsed multiple myeloma (RMM) by line of therapy: Secondary analysis from an interim analysis of the phase III study ASPIRE (NCT01080391). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 33(15).	Publikationstyp
4	Dimopoulos M.A., Stewart A.K., et al. 2015b. Effect of carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone vs lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma by line of therapy: Interim results from the phase 3 aspire study. <i>Haematologica</i> 100: 151-152.	Publikationstyp
5	Hari P.N., Song K., et al. 2016. Efficacy and safety of carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma after autologous stem cell transplantation: Secondary analysis from the phase 3 aspire study (NCT01080391). <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> S1083-8791(15)01868-6	Publikationstyp
6	Stewart A.K., Rajkumar S.V., et al. 2014. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone vs lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with relapsed multiple myeloma: Interim results from ASPIRE, a randomized, open-label, multicenter phase 3 study. <i>Blood</i> 124(21).	Publikationstyp
7	Stewart A.K., Rajkumar S.V., et al. 2015. Interim results from ASPIRE, a randomized, open-label, multicenter phase 3 study evaluating carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma. <i>British Journal of Haematology</i> 169 (20)	Publikationstyp
8	Sun Z., Zheng F., et al. 2017. Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials. <i>Critical Reviews in Oncology/Hematology</i> 113: 249-255.	Primärdaten vorhanden

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.GOV		
1	AbbVie Genentech IOTI. 2017 Apr 13. ClinicalTrials.gov: Study of Venetoclax in Combination With Carfilzomib and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02899052	Intervention
2	Academic Myeloma Consortium Criterium IACC. 2016 Jul 12. ClinicalTrials.gov: A Safety and Efficacy Study of Carfilzomib and Pomalidomide With Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01464034	Intervention
3	Ajai Chari Amgen Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2016 Sep 16. ClinicalTrials.gov: Study of High Dose Carfilzomib in Multiple Myeloma Patients Who Have Progressed On Standard Dose Carfilzomib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01775553	Intervention
4	Amgen. 2017 Apr 18. ClinicalTrials.gov: A Study in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Receiving Carfilzomib in Combination With Dexamethasone, Comparing Once-weekly Versus Twice-weekly Carfilzomib Dosing (ARROW). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412878	Intervention
5	Amgen. 2017 Apr 28. ClinicalTrials.gov: A Study of Carfilzomib vs Best Supportive Care in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01302392	Intervention
6	Amgen. 2017 Apr 18. ClinicalTrials.gov: A Study of Extended Carfilzomib Therapy in Subjects Previously Enrolled in Carfilzomib Treatment Protocols. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00884312	Intervention
7	Amgen. 2017 Apr 18. ClinicalTrials.gov: A Study of Weekly Carfilzomib in Combination With Dexamethasone for Progressive Multiple Myeloma (CHAMPION 1). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01677858	Intervention
8	Amgen. 2017 Apr 18. ClinicalTrials.gov: Phase 1b/2 Study of Carfilzomib in Relapsed Solid Tumors, Multiple Myeloma, or Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00531284	Intervention
9	Amgen. 2017 Apr 27. ClinicalTrials.gov: Phase 1b/2 Study of Carfilzomib, Carboplatin, and Etoposide in Subjects With Previously Untreated Extensive Stage Small-cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01987232	Studienpopulation
10	Amgen. 2017 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study of Carfilzomib in Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00530816	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
11	Amgen. 2017 Apr 27. ClinicalTrials.gov: Phase 3 Study of Carfilzomib, Melphalan, Prednisone vs Bortezomib, Melphalan, Prednisone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (CLARION). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01818752	Studienpopulation
12	Amgen. 2017 Apr 18. ClinicalTrials.gov: Phase 3 Study With Carfilzomib and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568866	Intervention
13	Amgen. 2017 May 16. ClinicalTrials.gov: Study of Carfilzomib, Daratumumab and Dexamethasone for Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03158688	Intervention
14	Amgen. 2017 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Study of the Safety and Pharmacokinetics of Carfilzomib in Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and Varying Degrees of Renal Function. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00721734	Intervention
15	Amgen Onyx Therapeutics I. 2017 May 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Carfilzomib in Combination With Dexamethasone (Kd) in Chinese Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029234	Studientyp
16	Arbeitsgemeinschaft medikamentöse Tumortherapie Amgen. 2017 May 16. ClinicalTrials.gov: Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Comparing Ktd vs. KRd Induction Therapy and Investigating a K-mono Maintenance Strategy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02891811	Studienpopulation
17	Array BioPharma. 2017 Feb 17. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Trial of Filanesib in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (AfFIRM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02092922	Intervention
18	Array BioPharma. 2016 Jul 27. ClinicalTrials.gov: A Study of Filanesib (ARRY-520) and Carfilzomib in Patients With Advanced Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01989325	Intervention
19	Attaya Suvannasankha National Cancer Institute (NCI) Indiana University. 2016 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib in Treating Patients With Multiple Myeloma in First Relapse or Refractory to First-Line Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02020941	Intervention
20	Canadian Cancer Trials Group Amgen Myeloma Canada Research Network. 2017 May 8. ClinicalTrials.gov: High-Dose Weekly Carfilzomib Plus Cyclophosphamide and Dexamethasone in the Treatment of Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02597062	Intervention
21	Cancer Research and Biostatistics Clinical Trials Consortium Lucille P.Markey Cancer Center at University of Kentucky Washington University School of Medicine. 2017 May 5. ClinicalTrials.gov: Study of Carfilzomib With Irinotecan in Irinotecan-Sensitive Malignancies and Small Cell Lung Cancer Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01941316	Studienpopulation
22	Case Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Apr 7. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Rituximab, and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073097	Studienpopulation
23	Changchun Deng Columbia University. 2017 May 18. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib and TGR-1202 in Treatment of R/R Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02867618	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
24	Dana-Farber Cancer Institute Amgen. 2017 Mar 20. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Rituximab and Dexamethasone in Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01470196	Studienpopulation
25	ECOG-ACRIN Cancer Research Group National Cancer Institute (NCI) Eastern Cooperative Oncology Group. 2016 Apr 14. ClinicalTrials.gov: Bortezomib or Carfilzomib With Lenalidomide and Dexamethasone in Treating Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863550	Studienpopulation
26	Emory University Onyx Therapeutics I. 2015 Oct 6. ClinicalTrials.gov: Study of Carfilzomib in Combination w/Dexamethasone in Patients w/Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01969565	Studienpopulation
27	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2016 Dec 20. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib in Treating Patients With Chronic Graft-Versus-Host Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02491359	Studienpopulation
28	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Novartis Amgen. 2017 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Induction Therapy for Multiple Myeloma With Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone, Panobinostat. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02802163	Intervention
29	Hackensack University Medical Center. 2015 Aug 20. ClinicalTrials.gov: A Study of Carfilzomib, Lenalidomide, Vorinostat, and Dexamethasone in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01297764	Intervention
30	Hackensack University Medical Center Onyx Therapeutics I. 2015 Aug 21. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Carfilzomib in Relapsed Waldenström's Macroglobulinemia (WM) IST-CAR-531. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01813227	Studienpopulation
31	Henrik Gregersen Nordic Myeloma Study Group Aalborg Universitetshospital. 2015 Oct 7. ClinicalTrials.gov: Study of Carfilzomib in Multiple Myeloma Relapsed After High-dose Melphalan With Autologous Stem Cell Support. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02572492	Intervention
32	Incyte Corporation. 2017 Apr 18. ClinicalTrials.gov: An Open-Label Study of a Novel JAK-inhibitor, INCB052793, Given to Patients With Advanced Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02265510	Intervention
33	John F. McDyer MUoP. 2017 Mar 3. ClinicalTrials.gov: Combination Therapy With Carfilzomib for the Antibody-Mediated Rejection Diagnosis in Lung Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02474927	Studienpopulation
34	Karyopharm Therapeutics Inc. 2017 Mar 31. ClinicalTrials.gov: Selinexor Treatment of Refractory Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336815	Intervention
35	Karyopharm Therapeutics Inc. 2017 Mar 28. ClinicalTrials.gov: Selinexor, Carfilzomib, and Dexamethasone Versus Placebo, Carfilzomib, and Dexamethasone in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02628704	Intervention
36	M.D. Anderson Cancer Center. 2014 Jul 9. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib/SAHA Combined With High-Dose Gemcitabine/Busulfan/Melphalan With Autologous Stem Cell Transplant in Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02114502	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
37	M.D.Anderson Cancer Center Celgene Onyx Therapeutics I. 2017 Jan 4. ClinicalTrials.gov: Phase I/II Carfilzomib Plus Lenalidomide and Rituximab in the Treatment of Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01729104	Studienpopulation
38	M.D.Anderson Cancer Center Onyx Therapeutics I. 2017 Apr 7. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Carfilzomib in the Treatment of Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02042950	Studienpopulation
39	M.D.Anderson Cancer Center Onyx Therapeutics I. 2016 Dec 5. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib in Refractory Renal Cell Carcinoma (RCC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01775930	Studienpopulation
40	M.D.Anderson Cancer Center Pharmacyclics LLC.Amgen. 2016 Dec 27. ClinicalTrials.gov: Trial of PCI-32765 (BTK Inhibitor) in Combination With Carfilzomib in Relapse/Refractory Mantle Cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269085	Intervention
41	Mayo Clinic. 2016 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Cyclophosphamide, Carfilzomib, Thalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Newly Diagnosed Active Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01057225	Studienpopulation
42	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2016 Dec 15. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib and Dexamethasone in Treating Patients With Multiple Myeloma Who Previously Underwent a Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01812720	Intervention
43	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2016 Aug 19. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib and Melphalan Before Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01842308	Intervention
44	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Amgen. 2017 Mar 15. ClinicalTrials.gov: Infusional Carfilzomib in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01351623	Intervention
45	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Onyx/Amgen Celgene. 2017 Jan 3. ClinicalTrials.gov: High Dose Carfilzomib for Newly Diagnosed Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02937571	Studienpopulation
46	Memorial Sloan Kettering Cancer Center University of Nebraska. 2017 Feb 8. ClinicalTrials.gov: Combination Therapy With Carfilzomib, Romidepsin, Lenalidomide in Patients With Relapsed or Refractory B- and T-cell Lymphomas. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02341014	Studienpopulation
47	Nantes University Hospital. 2016 Apr 12. ClinicalTrials.gov: Trial of Carfilzomib Plus Melphalan and Prednisone in Elderly Untreated Patients With Multiple Myeloma (CARMYSAP). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01279694	Studienpopulation
48	National Cancer Institute (NCI) Celgene Onyx Therapeutics INIoHCCC. 2017 Apr 14. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in New Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01402284	Studienpopulation
49	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2016 May 2. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib and Stem Cell Transplant for Plasma Cell Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01658904	Intervention
50	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2017 Mar 28. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Smoldering Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01572480	Studienpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
51	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2017 May 12. ClinicalTrials.gov: Genomic Based Assignment of Therapy in Advanced Urothelial Carcinoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02788201	Studienpopulation
52	National University Hospital SJLIMFI. 2017 May 3. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Thalidomide and Dexamethasone in Relapse and/or Refractory Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03143036	Studienpopulation
53	National University Hospital STAL&LGAIMFIC. 2017 May 3. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib Thalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140943	Indikation
54	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2016 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Panobinostat in Combination With Carfilzomib and Dexamethasone in Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756663	Intervention
55	Oncotherapeutics. 2017 Apr 6. ClinicalTrials.gov: Combination Study for High Risk Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03104270	Intervention
56	Oncotherapeutics Amgen. 2017 Feb 27. ClinicalTrials.gov: Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of a 60-Minute Infusion of Carfilzomib for Progressive Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01792102	Intervention
57	Oncotherapeutics Amgen. 2017 Feb 27. ClinicalTrials.gov: Study of Carfilzomib for Multiple Myeloma Patients Who Are Relapsed/Refractory to Bortezomib-containing Treatments. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01365559	Intervention
58	Oncotherapeutics Celgene Corporation. 2016 Mar 8. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide for Lenalidomide for Failures. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02188368	Intervention
59	Oncotherapeutics Millennium: The Takeda Oncology Company. 2017 Feb 27. ClinicalTrials.gov: Ixazomib as a Replacement for Carfilzomib and Bortezomib for Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02206425	Intervention
60	Oncotherapeutics Onyx Therapeutics I. 2016 Nov 17. ClinicalTrials.gov: Weekly 70 mg/m ² Carfilzomib for Multiple Myeloma Patients Refractory to 27 mg/m ² Carfilzomib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02294357	Intervention
61	Onyx Therapeutics IA. 2013 Oct 11. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study of Carfilzomib in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00511238	Intervention
62	PETHEMA Foundation Celgene Corporation Amgen. 2016 Nov 10. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib in Treatment Patients Under 65 Years With High Risk Smoldering Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02415413	Studienpopulation
63	Pharmacyclics LLC.. 2016 Dec 6. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Combination With Carfilzomib (Kyprolis®) in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01962792	Intervention
64	Raija Silvennoinen Amgen Bristol-Myers Squibb Hospital District of Helsinki and Uusimaa Helsinki University Central Hospital. 2017 May 14. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib + Elotuzumab + Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma After 1-3 Prior Treatment Lines. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03155100	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
65	Roswell Park Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2017 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Rituximab, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Stage I-IV Diffuse Large B-cell Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01959698	Intervention
66	SCRI Development Innovations LA. 2017 Apr 18. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib for the Treatment of Patients With Advanced Neuroendocrine Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318784	Studienpopulation
67	SCRI Development Innovations LOTIN. 2017 Apr 18. ClinicalTrials.gov: Study of the Combination of Panobinostat and Carfilzomib in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01496118	Intervention
68	Silvio Aime University of Turin I. 2016 Oct 24. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Safety and the Efficacy of Carfilzomib Combined With Cyclophosphamide and Dexamethasone (CCyd) or Lenalidomide and Dex (CRd) Followed by ASCT or 12 Cycles of Carf Combined With Dex and Len for Patients Eligible for ASCT With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02203643	Studienpopulation
69	Singapore General Hospital. 2014 Oct 8. ClinicalTrials.gov: A Single Arm Study of Carfilzomib in Transplant Eligible High Risk Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02217163	Intervention
70	Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2017 Feb 23. ClinicalTrials.gov: S1304, Carfilzomib and Dexamethasone for Treating Patients With Relapsed or Refractory Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01903811	Intervention
71	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland Fondazione Neoplasie Sangue Onlus. 2016 May 9. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib In Combination With Bendamustine And Dexamethasone In Refractory Or Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02056756	Intervention
72	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland Fondazione Neoplasie Sangue Onlus. 2016 May 9. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone In Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01346787	Studienpopulation
73	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland Fondazione Neoplasie Sangue Onlus. 2016 May 9. ClinicalTrials.gov: Study of Carfilzomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02204241	Studienpopulation
74	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland Fondazione Neoplasie Sangue Onlus. 2016 May 9. ClinicalTrials.gov: Study of Weekly Carfilzomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone In Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients (wCCyd). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01857115	Studienpopulation
75	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland University of Turin I. 2016 May 9. ClinicalTrials.gov: Phase I/II Study of Carfilzomib, Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed And/Or Refractory Multiple Myeloma Patients (CPD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02185820	Intervention
76	Suzanne Lentzsch MCU. 2017 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib With Bendamustine and Dexamethasone in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02002598	Studienpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
77	Triphase Research and Development I Corporation. 2014 Dec 20. ClinicalTrials.gov: Phase 1/2 Clinical Trial of NPI-0052 in Patients With Relapsed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00461045	Intervention
78	University College L. 2015 Sep 7. ClinicalTrials.gov: A Dose Escalation Study of Carfilzomib Taken With Thalidomide and Dexamethasone in Relapsed AL Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02545907	Studienpopulation
79	University College LA. 2016 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib/Cyclophosphamide/Dexamethasone With Maintenance Carfilzomib in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02315716	Studienpopulation
80	University Hospital LA. 2017 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Study of Carfilzomib Weekly Plus Melphalan and Prednisone in Untreated Symptomatic Elderly Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302495	Studienpopulation
81	University Hospital TOTIC. 2017 Feb 21. ClinicalTrials.gov: Front-line Therapy With Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Induction. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02405364	Studienpopulation
82	University Hospital Tuebingen. 2017 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Evaluation iNduction, Consolidation and Maintenance Treatment With Isatuximab , Carfilzomib, LEnalidomide and Dexamethasone. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03104842	Intervention
83	University of Alabama at Birmingham Amgen. 2017 Mar 17. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib + High Dose Melphalan as Preparative Regimen for Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01690143	Intervention
84	University of Alabama at Birmingham Amgen. 2017 May 19. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Trial of Carfilzomib for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Following Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02047253	Studienpopulation
85	University of Arkansas Amgen. 2016 Oct 6. ClinicalTrials.gov: UARK 2012-02 Trial For High-Risk Myeloma Evaluating Accelerating and Sustaining Complete Remission. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02128230	Intervention
86	University of Arkansas Janssen L. 2017 May 15. ClinicalTrials.gov: 2015-12: A Study Exploring the Use of Early and Late Consolidation/Maintenance Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03004287	Studienpopulation
87	University of Birmingham Bloodwise Celgene Amgen. 2017 May 2. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Combination of Romidepsin and Carfilzomib in Relapsed/Refractory Peripheral T Cell Lymphoma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03141203	Studienpopulation
88	University of Chicago. 2016 Nov 14. ClinicalTrials.gov: Trial of Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone Versus Lenalidomide Alone After Stem-cell Transplant for Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02659293	Intervention
89	University of Chicago Bristol-Myers Squibb Amgen. 2017 Apr 18. ClinicalTrials.gov: Study of Initial Treatment With Elotuzumab, Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02969837	Studienpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
90	University of Chicago National Cancer Institute (NCI). 2017 Jan 9. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Before and After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01816971	Studienpopulation
91	University of Chicago National Cancer Institute (NCI) Multiple Myeloma Research Foundation. 2016 Aug 5. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01665794	Intervention
92	University of Leeds Celgene Merck Sharp & Dohme Corp.Amgen. 2016 Jun 10. ClinicalTrials.gov: Use of Thalidomide, Lenalidomide, Carfilzomib, Bortezomib and Vorinostat in the Initial Treatment of Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01554852	Intervention
93	University of Michigan Cancer Center. 2017 May 3. ClinicalTrials.gov: Phase 1/2 Study of Carfilzomib for the Prevention of Relapse and GVHD in Allo-HCT for Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02145403	Intervention
94	University of Michigan Cancer Center Onyx Therapeutics IC. 2016 Dec 1. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib and Lenalidomide With Dexamethasone Combination in Newly Diagnosed, Previously Untreated Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029054	Studienpopulation
95	Washington University School of Medicine. 2017 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01246063	Intervention
96	Weill Medical College of Cornell University Onyx Therapeutics I. 2017 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Clarithromycin (Biaxin $\text{T}\llcorner$), Lenalidomide (Revlimid $\text{T}\llcorner$), and Dexamethasone (Decadron $\text{T}\llcorner$) [Car-BiRD] Therapy for Subjects With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01559935	Intervention
EU Clinical Trials Register		
97	Array BioPharma Inc.. 2014 Nov 2. ClinicalTrialsRegister.eu: The FACTOR Study (Filanesib and Carfilzomib Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma): A Multinational, Randomized, Open-label Phase 3 Study of Filanesib (ARRY-520) + Carfilzomib Versus ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001052-39	Intervention
98	Bayer AG. 2016 Nov 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase 1b/2 trial to evaluate the safety and efficacy of radium-223 dichloride (BAY 88-8223) in combination with bortezomib and dexamethasone in early relapsed multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002438-58	Intervention
99	CHU de Nantes. 2010 Jun 17. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase I/II trial of Carfilzomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019462-92	Studienpopulation
100	CHU de Toulouse. 2013 May 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Front-line therapy with Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (CRd) induction followed by autologous stem cell transplantation, CRd consolidation and Lenalidomide maintenance in Newly Diagn... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005804-16	Studienpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
101	Erasmus MC. 2010 Jul 7. ClinicalTrialsRegister.eu: Carfilzomib in combination with Thalidomide and Dexamethasone for remission induction and consolidation of Multiple Myeloma at first presentation. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014922-40	Studienpopulation
102	HOVON Foundation. 2015 Aug 6. ClinicalTrialsRegister.eu: Carfilzomib and lenalidomide-based treatment for younger and elderly newly diagnosed primary plasma cell leukemia patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005157-75	Studienpopulation
103	HOVON Foundation. 2015 May 21. ClinicalTrialsRegister.eu: Pomalidomide combined with Carfilzomib and Dexamethasone (PCd) for induction and consolidation followed by Pomalidomide combined with Dexamethason vs Pomalidomide maintenance for patients with Mult... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003265-34	Intervention
104	Merck Sharp & Dohme Corp. asoM&CI. 2016 Feb 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase III study of Pomalidomide and low dose Dexamethasone with or without Pembrolizumab (MK3475) in refractory or relapsed and refractory Multiple Myeloma (rrMM) (KEYNOTE 183). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002509-13	Intervention
105	Onyx Therapeutics I. 2015 Jan 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 1b/2 Study of Carfilzomib in Combination with Dexamethasone, Mitoxantrone, PEG-asparaginase, and Vincristine (UK R3 Induction Backbone) in Children with Relapsed or Refractory Acute Lymphobla... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001633-84	Studienpopulation
106	Pharmacyclics LLC. 2016 Mar 31. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Multicenter Study of Ibrutinib in Combination with Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002191-25	Intervention
107	Polish Myeloma Consortium. 2016 Oct 31. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 3 Randomized trial of carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone versus lenalidomide alone after stem-cell transplant for multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002380-42	Vergleichstherapie
108	Sanofi-aventis recherche & développement. 2017 Feb 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Randomized, Open-label, Multicenter Study Comparing Isatuximab (SAR650984) in Combination with Pomalidomide and Low-dose Dexamethasone versus Pomalidomide and Low-dose Dexamethasone in Pa... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003097-41	Intervention
109	University of Leeds. 2012 Aug 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II randomised trial of carfilzomib, cyclophosphamide and dexamethasone (CCD) vs cyclophosphamide, velcade and dexamethasone (CVD) for first relapse or primary refractory multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001320-36	Intervention
110	Vivolux AB. 2017 Mar 15. ClinicalTrialsRegister.eu: VLX1570 and Low-Dose Dexamethasone in Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: A Clinical and Correlative Phase 1/2 Study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004282-31	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
International Clinical Trials Registry Platform (WHO)		
111	Academic Myeloma Consortium. 2016 Aug 8. WHO ICTRP: A Safety Study of Carfilzomib in Patients With Previously-Treated Systemic Light Chain Amyloidosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01789242	Intervention
112	Academic Myeloma Consortium. 2016 Aug 8. WHO ICTRP: A Safety Study of Carfilzomib, Cyclophosphamide & Dexamethasone Prior to ASCT in Patients With Newly Diagnosed Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01660750	Studienpopulation
113	Amgen. 2017 May 8. WHO ICTRP: Carfilzomib Multiple Myeloma Expanded Access Protocol for Patients With Relapsed and Refractory Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01410500	Intervention
114	Amgen. 2017 May 8. WHO ICTRP: Phase 1b Study of Carfilzomib Administered Once Weekly in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02335983	Vergleichstherapie
115	Amgen. 2017 May 8. WHO ICTRP: Real-world Use of Carfilzomib Among Patients With Relapsed MM in Europe. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03091127	Studientyp
116	Amgen. 2017 May 8. WHO ICTRP: Safety Study of the Proteasome Inhibitor PR-171 (Carfilzomib for Injection) in Patients With Hematological Malignancies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00150462	Studienpopulation
117	Amgen. 2017 May 8. WHO ICTRP: Study of the Pharmacokinetics and Safety of Carfilzomib in Patients With Advanced Malignancies and Hepatic Impairment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01949545	Intervention
118	Amgen. 2017 May 8. WHO ICTRP: Study of the Pharmacokinetics and Safety of Carfilzomib in Patients With Multiple Myeloma and Renal Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01949532	Intervention
119	Anderson Cancer Center MD. 2016 Jul 11. WHO ICTRP: Carfilzomib Consolidation Therapy After Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) for Mantle Cell Lymphoma (MCL), T-cell Lymphoma (TCL), and Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01926665	Studienpopulation
120	Anderson Cancer Center MD. 2017 Mar 13. WHO ICTRP: Carfilzomib Plus Panobinostat in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (MM). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01301807	Intervention
121	Anderson Cancer Center MD. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Carfilzomib, Bendamustine, Dexamethasone in Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02095834	Intervention
122	Anderson Cancer Center MD. 2017 Jan 9. WHO ICTRP: Study of Arry-520 and Carfilzomib in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01372540	Intervention
123	Baylor Research Institute. 2017 Jan 9. WHO ICTRP: Lintuzumab-Ac225 for Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02998047	Intervention
124	Emory University. 2017 Feb 13. WHO ICTRP: Extended Infusion Carfilzomib on a Weekly Schedule in Patients With Advanced Solid Tumors. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02257476	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
125	Emory University. 2016 Dec 12. WHO ICTRP: Study of the Combination of Panobinostat & Carfilzomib in Patients With Relapsed &/or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01549431	Intervention
126	Erasmus Medical Center. 2017 Apr 30. WHO ICTRP: The Carthadex trial. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR2422	Studienpopulation
127	iOMEDICO AG. 2016 Dec 5. WHO ICTRP: Non-interventional Study of Kyprolis« in Combination With Revlimid« and Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02970747	Endpunkte
128	Kyoto Prefectural University of Medicine. 2017 Jan 9. WHO ICTRP: Multi-institutional observational study for the efficacy and safety of Carfilzomib for multiple myeloma in Kyoto Clinical Hematology Study Group (KOTOSG). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025108	Studientyp
129	National Cancer Institute (. 2017 May 8. WHO ICTRP: MDM2 Inhibitor AMG-232, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03031730	Intervention
130	National Cancer Institute (. 2017 May 8. WHO ICTRP: Wild-type Reovirus in Combination With Carfilzomib and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02101944	Intervention
131	North Shore Haematology Clinical Trial Unit. 2017 Feb 20. WHO ICTRP: KIWI Study- Kyprolis based Induction in untreated Myeloma with Kyprolis post Transplant Consolidation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000188538	Studienpopulation
132	Northwestern University. 2015 Nov 23. WHO ICTRP: Dose-Escalation Trial of Carfilzomib With and Without Romidepsin in Cutaneous T-Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01738594	Studienpopulation
133	Novartis. 2016 May 17. WHO ICTRP: A Study Conducted in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (MM); to Determine Dose of Afulresertib in Combination With Carfilzomib (Part 1) and to Investigate the Safety, Pharmacokinetic and Clinical Activity of the Combination Compared With Carfilzomib Alone (Part 2). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02235740	Intervention
134	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2016 May 17. WHO ICTRP: Study of Carfilzomib in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL), Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) or Prolymphocytic Leukemia (PLL). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01212380	Studienpopulation
135	Onyx Therapeutics I. 2016 May 30. WHO ICTRP: A Multicenter, Open-label, Phase 1b Study of Carfilzomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01980589	Studienpopulation
136	Onyx Therapeutics I. 2016 Apr 11. WHO ICTRP: Phase 1b Multicenter Study of Carfilzomib With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00603447	Vergleichstherapie

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
137	Other Collaborative groups Australiasian Leukaemia and Lymphoma Group. 2015 Sep 14. WHO ICTRP: A multicentre single arm study of carfilzomib-thalidomide-dexamethasone (CarTD) for newly diagnosed transplant-eligible multiple myeloma (MM) patients refractory to initial bortezomib-based induction therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000934549	Studienpopulation
138	Other Collaborative groups Australiasian Leukaemia and Lymphoma Group. 2015 Aug 17. WHO ICTRP: Single arm, multicentre study of Carfilzomib in combination with Thalidomide and Dexamethasone (CaTD) in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000818538	Intervention
139	Other Collaborative groups Australiasian Leukemia and Lymphoma Group. 2014 Mar 24. WHO ICTRP: Phase II study assessing the effect of carfilzomib treatment on early free light chain kinetics in myeloma patients with renal impairment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000301662	Intervention
140	Phoenix CH. 2016 Apr 18. WHO ICTRP: Carfilzomib in Combination With Cyclophosphamide and Etoposide for Children. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02512926	Intervention
141	Sheba Medical Center. 2015 Dec 14. WHO ICTRP: Carfilzomib for the Prevention of Graft Versus Host Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01991301	Studienpopulation
142	Spectrum HH. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Phase I: Melphalan, Bendamustine and Carfilzomib for Autologous Transplant in Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02148913	Intervention
143	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON). 2017 Apr 30. WHO ICTRP: Carfilzomib and lenalidomide-based treatment for younger and elderly newly diagnosed primary plasma cell leukemia patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5350	Studienpopulation
144	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON). 2017 Apr 30. WHO ICTRP: Pomalidomide combined with Carfilzomib and Dexamethasone (PCd) for. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5349	Intervention
145	University College London. 2017 May 8. WHO ICTRP: CATALYST: Carfilzomib-Thal-Dex in relapsed AL Amyloidosis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN16308011	Studienpopulation
146	University of Arkansas. 2015 Nov 2. WHO ICTRP: UARK 2009-32 Compassionate Use Study of Carfilzomib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00999414	Intervention
147	University of California D. 2016 Aug 22. WHO ICTRP: Carfilzomib and Hyper-CVAD in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02293109	Studienpopulation
148	University of California SF. 2016 Jan 18. WHO ICTRP: Carfilzomib With Bendamustine and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02187133	Intervention
149	University of California SF. 2015 Aug 3. WHO ICTRP: SAR650984 in Combination With Carfilzomib for Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02332850	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
150	University of Chicago. 2016 Dec 12. WHO ICTRP: Selinexor, Carfilzomib, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02199665	Intervention
151	University of Leeds (UK). 2015 Jan 13. WHO ICTRP: Carfilzomib in combination with doxorubicin and dexamethasone (CAD) therapy in transplant eligible relapsed myeloma patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN81151751	Intervention
152	University of Nebraska. 2015 Aug 24. WHO ICTRP: Carfilzomib in Treating Patients With Relapsed or Refractory T-Cell Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01336920	Studienpopulation
153	University of Rochester. 2015 Dec 14. WHO ICTRP: Study of Carfilzomib and Vorinostat for Relapsed or Refractory Lymphoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01276717	Intervention
154	Washington University School of Medicine. 2016 Jun 27. WHO ICTRP: Carfilzomib in Patients With Relapsed Acute Myeloid or Acute Lymphoblastic Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01137747	Studienpopulation
155	Washington University School of Medicine. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Filgrastim in Treating Patients With Bortezomib-, Carfilzomib-, or IMiD-Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01537861	Intervention
156	Woodle ES. 2017 Jan 9. WHO ICTRP: B-Cell Targeted Carfilzomib Desensitization. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02442648	Studienpopulation
Pharm Net Bund		
-	-	-
<p>a: Wird eine Studie in mehreren Registern identifiziert, wird diese hier nur einmal gelistet. Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: Clinical Trials.GOV: Last updated EU Clinical Trials Register: Start Date International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on PharmNet.Bund: Bescheiddatum Bundesbehörde</p>		

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-61 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-61 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-61 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ASPIRE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Wirksamkeit und Sicherheit von Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason (KRd) im Vergleich zu Lenalidomid und Dexamethason (Rd) bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem multiplem Myelom.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Allokation: Randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1, Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer) Verblindung: Offen Studienhorizont: n. a., da ereignisgesteuert Design: Zweiarmlig, parallel, aktiv-kontrolliert Studienorganisation: Multizentrisch Phase: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 3 (04.03.2011): <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der Definition der DCR (von ORR+SD \geq 8 Wochen in ORR+MR+SD \geq 8 Wochen). • Ergänzung der Einschlusskriterien um IgA-Kriterium (quantitatives Immunglobulin im Serum \geq 750 mg/dl), um Konsistenz in Carfilzomib Studienprogramm zu gewährleisten. • Patienten-Screening: hämatologische Laboruntersuchung innerhalb von 21 Tagen statt 14 Tage vor Randomisierung, um größere Flexibilität bei der Leukozyten-Zählung zu gewährleisten. Amendment 4 (19.12.2011): <ul style="list-style-type: none"> • Korrektur der Stichprobengröße von 700 auf ca. 780 Studienteilnehmer. Ergebnis der ersten Interimsanalyse.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptomatisches MM • Messbare Erkrankung (innerhalb 21 Tagen vor Randomisierung), definiert als mindestens eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ M-Protein im Serum $\geq 0,5$ g/dl ○ Bence-Jones-Protein im Urin ≥ 200 mg/24 h ○ Patienten mit Immunglobulin A (IgA) Myelom: quantitatives Immunglobulin im Serum ≥ 750 mg/dl • 1-3 multiples Myelom-Vorbehandlungen • Dokumentiertes Rezidiv oder Krankheitsprogression während oder nach einer Vorbehandlung (Einschluss von Patienten mit Refraktärität auf die letzte Therapielinie erlaubt) • Remission auf ≥ 1 Vorbehandlung, definiert als ≥ 25 % Rückgang des M-Proteins (oder des Gesamt-Proteins, falls Elektrophorese nicht routinemäßig verfügbar) • ≥ 18 Jahre • Lebenserwartung ≥ 3 Monate • ECOG Performance-Status 0-2 • Innerhalb 21 Tagen vor Randomisierung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Adäquate Leberfunktion mit Serum Alanin-Aminotransferase \leq das 3,5-fache des oberen Normwerts und direktes Bilirubin im Serum ≤ 2 mg/dl ○ Absolute Anzahl neutrophiler Granulozyten $\geq 1,0 \times 10^9/l$ ○ Hämoglobin ≥ 8 g/dl ○ Thrombozyten-Anzahl $\geq 50 \times 10^9/l$ ($\geq 30 \times 10^9/l$, falls Plasmazellen im Knochenmark > 50 %) ○ Kreatinin-Clearance ≥ 50 ml/min • Schriftliche Gabe einer Einverständniserklärung • Einverständnis zur Durchführung von Kontrazeptionsmaßnahmen (Frauen im gebärfähigen Alter und Männer) und Schwangerschaftstests (Frauen im gebärfähigen Alter) gemäß entsprechender Vorgaben <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsprogression unter einer Vorbehandlung mit Bortezomib • Krankheitsprogression innerhalb der ersten 3 Monate nach Beginn einer Vorbehandlung mit Lenalidomid+Dexamethason

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Jegliche Krankheitsprogression während der Gabe von Lenalidomid+Dexamethason, falls dies die jüngste Vorbehandlung war • Abbruch von Lenalidomid+Dexamethason aufgrund von Unverträglichkeit; Patienten mit Unverträglichkeit gegenüber Bortezomib wurden nicht ausgeschlossen • Vorgegangene Behandlung mit Carfilzomib • POEMS-Syndrom (Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, Monoklonales Protein und Hautveränderungen) • Waldenström-Makroglobulinämie oder IgM-Myelom • Plasmazell-Leukämie • Chemotherapie oder Gabe von Prüfarzneimitteln innerhalb 3 Wochen oder Antikörpern innerhalb 6 Wochen vor Randomisierung • Strahlentherapie an multiplen Stellen oder Immunotherapie/Antikörpertherapie innerhalb 28 Tage bzw. Strahlentherapie an einer Stelle innerhalb 7 Tagen vor Randomisierung • Gabe von Kortikosteroiden (Dosisäquivalent mit >4 mg Dexamethason/Tag) innerhalb 21 Tagen vor Randomisierung • Schwangere oder stillende Frauen • Aufwendige Operation innerhalb 21 Tagen vor Randomisierung • Akute aktive, eine Behandlung mit systemischen Antibiotika, Antiviralia oder Antimykotika erfordernde Infektion innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung • Bekannte HIV-Infektion • Aktive Hepatitis B oder C-Infektion • Myokardinfarkt innerhalb 4 Monate vor Randomisierung oder Herzinsuffizienz NYHA Klasse III oder IV, unkontrollierte Angina pectoris, schwere Erkrankung der Koronararterien in der Anamnese, schwere unkontrollierte ventrikuläre Arrhythmien, Sick Sinus-Syndrom, Nachweis akuter Ischämie oder Anomalien des Erregungsleitsystems des Herzens Grad 3 im EKG (außer Patienten mit Herzschrittmacher) • Unkontrollierte Hypertonie oder unkontrollierter Diabetes innerhalb 14 Tagen vor Randomisierung • Andere maligne Erkrankung, inklusive myelodysplastisches Syndrom innerhalb der vergangenen 3 Jahre, außer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ adäquat behandeltes Basalzell-Karzinom, Plattenepithelzell-Karzinom der Haut oder Schilddrüsenkrebs ○ in situ Zervix- oder Brustkarzinome ○ Prostatakrebs Gleason Score ≤6 mit stabilen Prostata-spezifischen Antigen spiegeln ○ durch chirurgische Entfernung als geheilt eingestufte Krebserkrankung, oder Krebserkrankungen, die das Überleben während der Studie wahrscheinlich nicht beeinflussen ● Signifikante Neuropathie (Grad 3-4, oder Grad 2 mit Schmerz) innerhalb 14 Tagen vor Randomisierung ● Bekannte Allergie gegenüber Captisol® ● Kontraindikation gegenüber jeglicher erforderlichen gleichzeitigen Gabe von Arzneimitteln oder unterstützenden Behandlung. Inkl. Überempfindlichkeit gegenüber allen Antikoagulantien-Optionen, Antiviralia oder Unverträglichkeit gegenüber Hydrierung aufgrund bestehender eingeschränkter Lungen- oder Herzfunktion ● Bestehende graft versus host-Erkrankung ● Punktion erfordernder Pleuraerguss oder Aszites innerhalb 14 Tagen vor Randomisierung ● Jegliche klinisch relevante Erkrankung, die nach Einschätzung des Prüfarztes die Einhaltung des Protokolls beeinflusst oder die Abgabe der Einverständniserklärung behindern könnte
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	129 Studienzentren in den Ländern Belgien, Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Israel, Italien, Kanada, Niederlande, Österreich, Polen, Rumänien, Russland, Schweden, Serbien, Spanien, Tschechien, Ungarn, USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>KRd</p> <p><u>Zyklus 1-12 (Zykluslänge: 28 Tage)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Carfilzomib (i.v.): 20 mg/m² an Tag 1,2 des Zyklus 1, 27 mg/m² an Tag 8,9,15,16 des Zyklus 1 und Tag 1,2,8,9,15,16 der Zyklen 2-12 ● Lenalidomid (p.o.): 25 mg an Tag 1-21 ● Dexamethason (p.o. oder i.v.): 40 mg an Tag 1,8,15,22 <p><u>Zyklus 13-18 (Zykluslänge: 28 Tage)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Carfilzomib (i.v.): 27 mg/m² an Tag 1,2,15,16 ● Lenalidomid (p.o.): 25 mg an Tag 1-21 ● Dexamethason (p.o. oder i.v.): 40 mg an Tag 1,8,15,22

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Ab Zyklus 19 (Zykluslänge: 28 Tage)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lenalidomid (p.o.): 25 mg an Tag 1-21 • Dexamethason (p.o. oder i.v.): 40 mg an Tag 1,8,15,22 <p>Rd</p> <p><u>Alle Zyklen (Zykluslänge: 28 Tage):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lenalidomid (p.o.): 25 mg an Tag 1-21 • Dexamethason (p.o. oder i.v.): 40 mg an Tag 1,8,15,22
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ PFS <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ OS ○ ORR ○ DOR ○ DCR ○ DDC ○ Lebensqualität (Veränderung der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30) ○ Sicherheit <p>Explorative Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ TTP ○ CBR ○ ZBnT ○ Lebensqualität (Subskalen des EORTC QLQ-C30 und -MY20) <p>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS: Langzeit-follow up • Progression und Ansprechen: an Tag 1 jedes Zyklus^c, bei Studienende und während des Langzeit-follow up alle 3 Monate während des ersten Jahres, anschließend alle 6 Monate; Beurteilung anhand der IMWG-Kriterien (bzw. MR anhand EBMT-Kriterien) durch die lokalen Prüfer und zentrales Review durch ein verblindetes IRC • Lebensqualität: an Tag 1 der Zyklen 1, 3, 6, 12, 18 und bei Studienende; Erhebung anhand des EORTC QLQ-C30 und des QLQ-MY20-Fragebogens • Sicherheit: kontinuierlich bis ca. 30 Tage nach Studienende; Erhebung anhand der NCI-CTCAE-Kriterien Version 4.0 und Codierung anhand der MedDRA Version 15.1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Definitionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS: Zeit in Monaten ab Randomisierung bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache • OS: Zeit in Monaten ab Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache • ORR: sCR, CR, VGPR oder PR • DOR: Zeit in Monaten ab dem ersten dokumentierten und im Anschluss bestätigten Remission bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache • DCR: sCR+CR+VGPR+PR+MR oder StD ≥ 8 Wochen • DDC: Zeit in Monaten ab Randomisierung bis dokumentierter Krankheitsprogression oder Tod (für Studienteilnehmer mit bester Remission $\geq MR$ oder StD ≥ 8 Wochen) • TTP: Zeit in Monaten ab Randomisierung bis dokumentierter Krankheitsprogression • CBR: Anteil Studienteilnehmer mit sCR, CR, VGPR, PR oder MR • ZBnT: Zeit in Monaten ab Randomisierung bis zur nachfolgenden nicht im Protokoll vorgesehenen MM-Therapie
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Amendment 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung der sekundären Endpunkte Veränderung der QoL (EROTC QLQ-C30 und -MY20) und CBR aus Konsistenzgründen
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<ul style="list-style-type: none"> • Es wurde geschätzt, dass 526 PFS-Ereignisse erforderlich sind, um einen 33 % Anstieg des medianen PFS (HR=0,75) in der Interventions-Gruppe gegenüber dem Kontroll-Arm nachzuweisen (zweiseitiges Signifikanzniveau: 0,05; Teststärke: 90 %) • Die Berechnung der Stichprobengröße erfolgte auf Basis der Schoenfeld-Formel
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Interimsanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. Bestimmung der Hazard Ratio der Krankheitsprogression im Rd-Arm zur Bestimmung und Überprüfung der Anpassung der Fallzahlen oder Dauer des follow up Zeitpunkt: ca. 3 Monate vor Ende der geplanten Rekrutierung. • 2. Prüfung der Unterschiede des PFS zwischen den Behandlungsgruppen und auf Hinweise für bedeutsamen Nutzen im KRd-Arm. Zeitpunkt: Nach Erreichen von ca. 80 % Progressions-Ereignisse.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Interimsanalyse für OS zum Zeitpunkt eines statistisch signifikanten Unterschieds für PFS zwischen den Gruppen
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung durch ein Interactive Voice Recognition-System
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung innerhalb der Strata: <ul style="list-style-type: none"> • β_2-Mikroglobulinspiegel (<2,5 mg/l versus \geq2,5 mg/l) • Vortherapie mit Bortezomib (ja versus nein) • Vortherapie mit Lenalidomid (ja versus nein)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Randomisierung durch ein Interactive Voice Recognition-System
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Aufnahme der Teilnehmer durch Studienpersonal in den einzelnen Studienzentren
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nicht verblindet b) Nicht verblindet c) Verblindet: Remission nicht verblindet: OS, QOL, Sicherheit
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant, da offenes Studiendesign
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> • PFS und OS: <ul style="list-style-type: none"> ○ Stopping Boundary: Adjustierung für multiples Testen anhand der Lan-DeMets-Implementation nach O'Brien-Fleming ○ Schätzung der Dauer des PFS und OS anhand Kaplan-Meier-Methode ○ Vergleich zwischen den Armen durch Log Rank-Test, stratifiziert nach β_2-Mikroglobulinspiegel, Bortezomib-Vortherapie und Lenalidomid-Vortherapie ○ Schätzung des HR und des 95 %-KI durch ein Cox-Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach β_2-Mikroglobulinspiegel, Bortezomib-Vortherapie und Lenalidomid-Vortherapie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • ORR, DCR und CBR: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vergleich zwischen den Armen durch Cochran-Mantel-Haenszel-Chi-Square-Test, stratifiziert nach β_2-Mikroglobulinspiegel, Bortezomib-Vortherapie und Lenalidomid-Vortherapie ○ Schätzung des OR und des 95 %-KI durch Cochrane-Mantel-Haenszel-Methode • DOR und ZBnT: <ul style="list-style-type: none"> ○ Schätzung der Verteilung anhand Kaplan-Meier-Methode • Lebensqualität: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vergleich zwischen den Gruppen anhand eines Linear-Mixed-Modells
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Zusätzliche Subgruppen-Analysen für PFS, OS und ORR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (18 - 64 Jahre, ≥ 65 Jahre; 18 - 74 Jahre, ≥ 75 Jahre) • Geschlecht (m, w) • Rasse (weiß, farbig, andere) • Region (Europa, Nordamerika, andere) • ECOG Performance-Status zum Studienbeginn (0, 1, 2) • Neuropathie zum Studienbeginn (nein, ja (Grad 1, \geqGrad 2)) • Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (ISS) (I, II, III, unbekannt) • β_2-Mikroglobulinspiegel bestimmt durch Interactive Voice Response System (IVRS) (<2,5 mg/l, $\geq 2,5$ mg/l) • Zytogenetische Risikogruppe bestimmt mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) (hoch, standard, unbekannt) • Anzahl Vortherapien (1, 2, 3) • Bortezomib-Vortherapie (nein, ja) • Lenalidomid-Vortherapie (nein, ja)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ul style="list-style-type: none"> a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums 	<ul style="list-style-type: none"> a) Gesamt: n=792 KRd: n=396 Rd: n=396 b) Gesamt: n=781 KRd: n=392 Rd: n=389 c) Gesamt: n=792

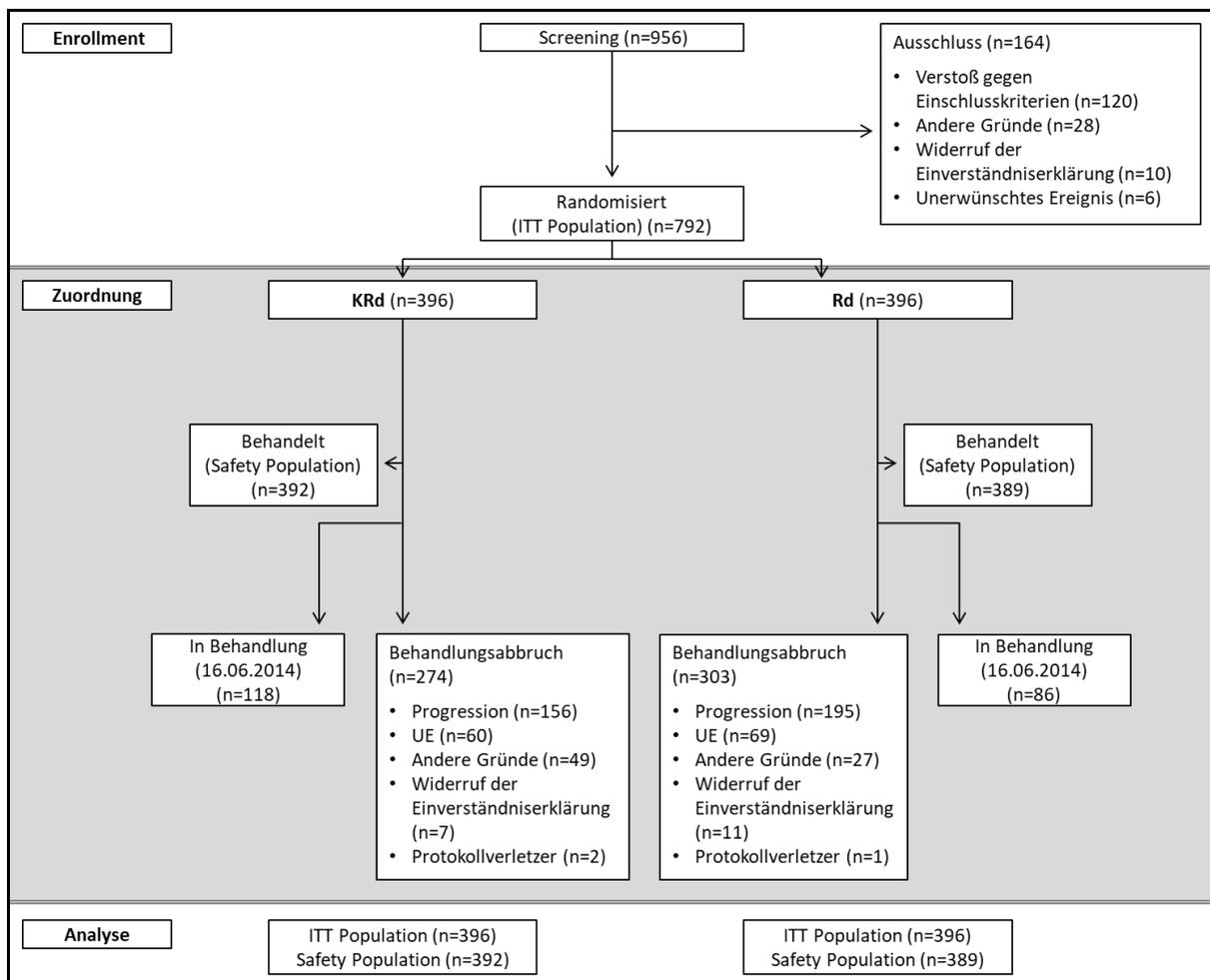
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	berücksichtigt wurden	KRd: n=396 Rd: n=396
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><u>Datenschnitt 16.06.2014</u></p> <p>KRd</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert, aber nicht behandelt: n=4 • Behandlungsabbruch: n=274 <ul style="list-style-type: none"> ○ Progression: n=156 ○ Unerwünschtes Ereignis: n=60 ○ Andere Gründe: n=49 ○ Widerruf der Einverständniserklärung: n=7 ○ Protokollverletzer: n=2 <p>Rd</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert, aber nicht behandelt: n=7 • Behandlungsabbruch: n=303 <ul style="list-style-type: none"> ○ Progression: n=195 ○ Unerwünschtes Ereignis: n=69 ○ Andere Gründe: n=27 ○ Widerruf der Einverständniserklärung: n=11 ○ Protokollverletzer: n=1 <p><u>Datenschnitt 28.04.2017</u></p> <p>KRd</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert, aber nicht behandelt: n=4 • Behandlungsabbruch: n=340 <ul style="list-style-type: none"> ○ Progression: n=188 ○ Unerwünschtes Ereignis: n=79 ○ Andere Gründe: n=61 ○ Widerruf der Einverständniserklärung: n=10 ○ Protokollverletzer: n=2 ○ Lost-to-follow-Up: n=0 <p>Rd</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert, aber nicht behandelt: n=7 • Behandlungsabbruch: n=358 <ul style="list-style-type: none"> ○ Progression: n=224 ○ Unerwünschtes Ereignis: n=85 ○ Andere Gründe: n=35 ○ Widerruf der Einverständniserklärung: n=12 ○ Protokollverletzer: n=1 ○ Lost-to-follow-Up: n=1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: 14.07.2010 bis März 2012 Nachbeobachtung: Datenschnitt am 16.06.2014 (präspezifizierte Interimsanalyse) und 28.04.2017 (finale Analyse)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ASPIRE wurde noch nicht beendet.

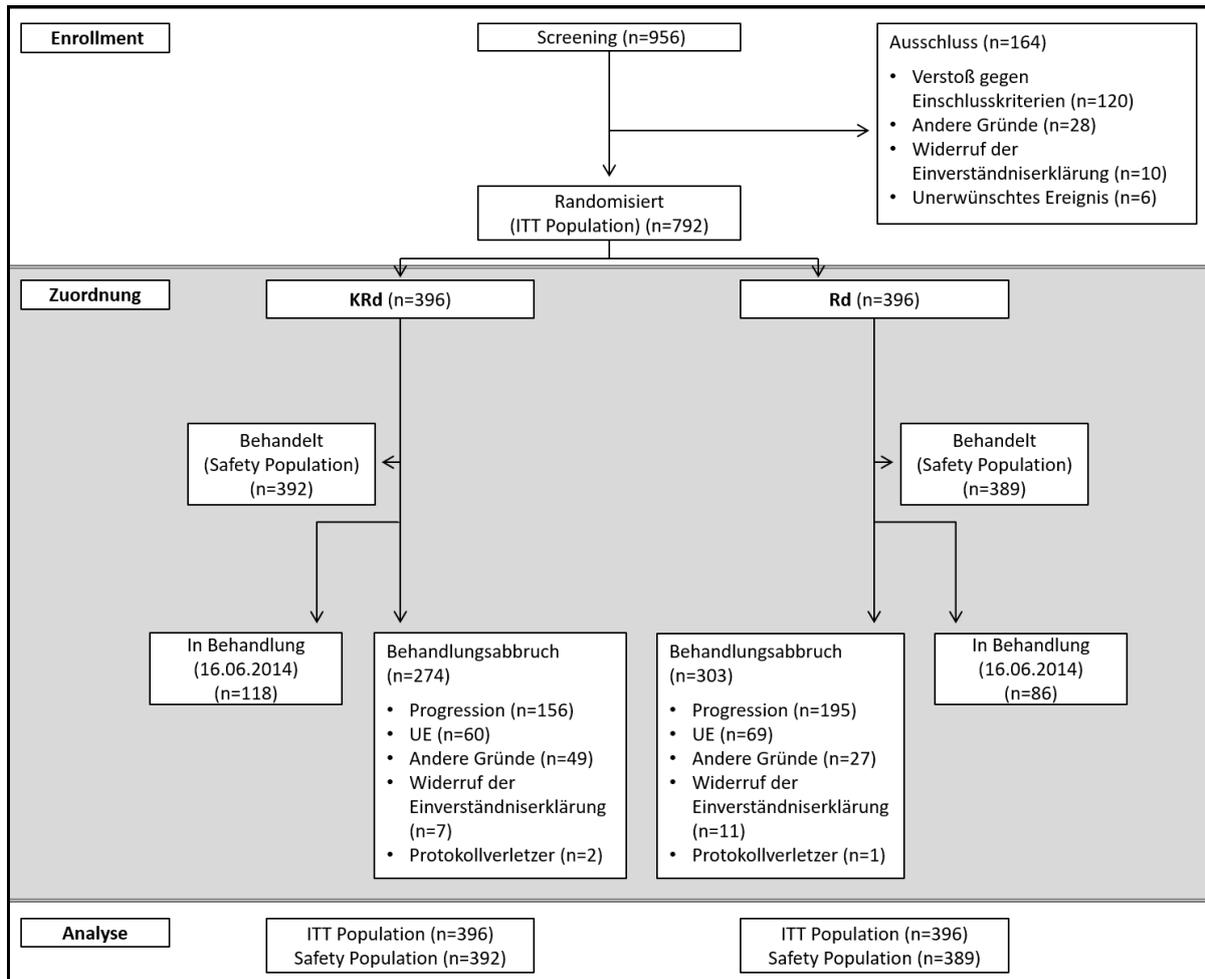
a: nach CONSORT 2010.

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

Datenschnitt 16.06.2014:



Datenschnitt 28.04.2017:



Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

Tabelle 4-62 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie ASPIRE

Studie: ASPIRE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll ASPIRE (Amgen 2011), Statistischer Analyseplan (Amgen 2014b)	A
Studienbericht ASPIRE (Amgen 2014a), Summary OS (finale Analyse) (Amgen 2017h)	B
Studienregister clinicaltrials.gov NCT01080391 (CTGOV 2010)	C
Studienregister EU Clinical Trials Register NCT01080391 (CTEU 2010)	D
Studienregister ICTRP Search Portal (WHO) NCT01080391 (ICTRP 2010)	E

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikationen (Stewart et al. 2015a, Stewart et al. 2015b, Stewart et al. 2016, Dimopoulos et al. 2017a, Dimopoulos et al. 2017b)	G

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

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

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

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

A, B, G

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

A, B, G

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

ja **unklar** **nein**

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

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

Die Studie ASPIRE ist eine offene Phase-III-Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

Die Studie ASPIRE ist eine offene Phase-III-Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

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

ja nein

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

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

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

ja unklar nein

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

Die Studie ASPIRE ist eine offene Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie**5. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, G

Die Studie ASPIRE ist eine offene Phase-III-Studie.

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

Begründung für die Einstufung:

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität & Symptomatik**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

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

Die Studie ASPIRE ist eine offene Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

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

ja unklar nein

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

Die Studie ASPIRE ist eine offene Phase-III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkte zur Sicherheit wurden unverblindet erhoben und gemäß MedDRA kodiert. Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrechen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Insgesamt wird daher das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

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

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

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

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
