

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Carfilzomib (Kyprolis®)

Amgen GmbH

Modul 4 B

Kombination mit [...] Dexamethason allein 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	23
4.2.1 Fragestellung	23
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	23
4.2.3 Informationsbeschaffung	24
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	25
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	25
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	26
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	27
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	28
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	29
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	29
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	30
4.2.5.3 Meta-Analysen	45
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	46
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	48
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	50
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	52
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	52
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	54
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	56
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	58
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	64
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	65
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT	66
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT	67
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT	69
4.3.1.3.1.3 Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie – RCT	73
4.3.1.3.1.4 Ansprechen – RCT	76

4.3.1.3.1.5	Symptomatik – RCT.....	80
4.3.1.3.1.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	83
4.3.1.3.1.7	Sicherheit – RCT	87
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	104
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	122
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	129
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	129
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	129
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	129
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	130
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	130
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	132
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	132
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	132
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	133
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	134
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	134
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	135
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	135
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	135
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	135
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	136
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	136
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	136
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	137
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	137
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	137
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	138
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	147
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	147
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	147
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	148
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	148
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	148
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	149
4.7	Referenzliste.....	150
	Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	158
	Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	163
	Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)	165

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)..... 167
Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 180
Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 192

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	18
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung	24
Tabelle 4-3: Einteilung der Schweregrade 1 bis 5 der peripheren Neuropathie	45
Tabelle 4-4: A priori und post-hoc ausgewertete Subgruppen für patientenrelevante Endpunkten.....	49
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-14: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	67
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-16: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-17: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben	69
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-19: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie	73
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74

Tabelle 4-23: Nachfolgende Therapien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Ansprechen.....	76
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	78
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Dauer der Remission aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-28: Operationalisierung von Symptomatik	80
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomatik aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-31: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 und -MY20.....	83
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-33: Rücklaufquoten der Lebensqualitätserhebung.....	84
Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-35: Operationalisierung von Sicherheit	87
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Sicherheit – Übersicht über unerwünschte Ereignisse – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Sicherheit – Detailübersicht über UE bzw. SUE CTC-Grad ≥ 3 , die bei ≥ 5 % der Patienten in einem der Studienarmen auftraten (Preferred Terms) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse CTC-Grad ≥ 3 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-40: Operationalisierung von peripherer Neuropathie.....	101
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für periphere Neuropathien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-42: Ergebnisse für periphere Neuropathien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-43: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie und Gesamtansprechrate	106
Tabelle 4-44: Ergebnisse der Interaktionstests der Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-C30, post-hoc).....	108

Tabelle 4-45: Ergebnisse der Interaktionstests der gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-MY20 und FACT/GOG-Ntx Skala, post-hoc)	110
Tabelle 4-46: Ergebnisse der Interaktionstests der Sicherheit	112
Tabelle 4-47: Detaildarstellung der Subgruppenanalysen – Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie.....	114
Tabelle 4-48: Detaildarstellung der Subgruppenanalysen – Endpunkt Gesamtansprechrate	116
Tabelle 4-49: Detaildarstellung der Subgruppenanalysen – Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Zeit bis zur Verschlechterung, post-hoc)	117
Tabelle 4-50: Detaildarstellung Ergebnisse der Subgruppenanalysen – Endpunkt Sicherheit.....	121
Tabelle 4-51: Zusammenfassung der Ergebnisse aus ENDEAVOR	123
Tabelle 4-52: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	130
Tabelle 4-53: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	130
Tabelle 4-54: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	131
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	131
Tabelle 4-56: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	131
Tabelle 4-57: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	133
Tabelle 4-58: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	134
Tabelle 4-59: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	134
Tabelle 4-60: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen	136
Tabelle 4-61: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	139
Tabelle 4-62: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	147
Tabelle 4-63: Liste der eingeschlossenen Studien	149
Tabelle 4-64 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ENDEAVOR	180
Tabelle 4-65 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie ENDEAVOR.....	192

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben.....	69
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben	72
Abbildung 4-4: Gesamtüberleben nach Tiefe der Remission im Kd-Arm.....	79

Abkürzungsverzeichnis

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

Abkürzung	Bedeutung
FLC	freie Leichtketten (Free Light-Chains)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GOG	Gynecologic Oncology Group
h	Stunde (Hour)
HHS	U.S. Department Of Health And Human Services
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HLT	High Level Term
HR	Hazard Ratio
Hz	Hertz
ICTRP	International Clinical Trials Registry Search Portal
i. d. R.	in der Regel
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
Kd	Carfilzomib (Kyprolis®) und Dexamethason
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
m	männlich
m ²	Quadratmeter
MedDRA	Medical Dictionary For Regulatory Activities
mg	Milligramm

Abkürzung	Bedeutung
min	Minute
mind.	mindestens
ml	Milliliter
MM	multiples Myelom
mmol	Millimol
MMRM	Likelihood-Based-Mixed-Modell für wiederholte Messungen
MR	minimale Remission (Minimal Response)
MRD	minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
MRU	Medical Resource Utilization
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	Gesamtansprechrte (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
p.o.	oral (per os)
PD	Progressive Disease
PFS	progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PharmNet.Bund	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
PN	periphere Neuropathie
POEMS	Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonales Protein, Hautveränderungen (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal Protein, And Skin Changes)
PR	partielle Remission (Partial Response)
PS	Performance-Status
PT	Preferred Term
qd	täglich

Abkürzung	Bedeutung
QLQ	Quality Of Life Questionnaire
QoL	gesundheitsbezogene Lebensqualität
RCT	Randomized Controlled Trial
RKI	Robert Koch-Institut
RR	relatives Risiko
s.c.	subkutan
sCR	stringente komplette Remission (Stringent Complete Response)
SD	stabiler Erkrankungszustand (Stable Disease)
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
UK	United Kingdom
USA	United States Of America
Vd	Bortezomib (Velcade®) und Dexamethason
VerfO	Verfahrensordnung
VGPR	sehr gute partielle Remission (Very Good Partial Response)
vs.	versus
w	weiblich
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
ZBnT	Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie
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 Dexamethason (kurz Kd) bei erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, basierend auf den Daten geeigneter Studie im Vergleich zu Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (kurz Vd) zu bewerten?

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

Datenquellen

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde die Zulassungsstudie ENDEAVOR herangezogen. Bei ENDEAVOR handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Phase III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Kd) im direkten Vergleich zu Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (Vd) 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 ENDEAVOR weitere relevante Studien mit Carfilzomib bei erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom zu identifizieren. Die Ein-/Ausschlusskriterien dieser Recherche sind in Tabelle 4-2 dargestellt. Durch die Suche in Studienregistern und die bibliographische Literaturrecherche wurden keine weiteren relevanten Studien identifiziert.

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

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

In einem ersten Schritt wurden die methodische Qualität und das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studie auf Studienebene untersucht. Im 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 Behandlung mit Kd lebten im Vergleich zu Patienten unter Vd um 7,6 Monate länger (medianes Gesamtüberleben 47,6 Monate im Kd-Arm und 40,0 Monate im Vd-Arm). Dies entspricht einer 21 % signifikant höheren Überlebenschance (Hazard Ratio (HR) [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,791 [0,648; 0,964]; $p=0,0100$).

Die deutliche, signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos um 21 % und die Verlängerung des medianen Überlebens um 7,6 Monate durch Kd im direkten Vergleich zu Vd stellt eine eindeutige und klinisch äußerst relevante Verbesserung für 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 Kd-Arm bei 18,7 Monaten im Vergleich zu 9,4 Monaten im Vd-Arm. Dies entspricht einer signifikanten Verringerung des Risikos einer Krankheitsprogression oder des Todes um 47 % (HR [95 %-KI]: 0,533 [0,437; 0,651]; $p<0,0001$). Das unter Kd erreichte progressionsfreie Überleben von 18,7 Monaten stellt ein unter Zweifachkombination bisher nicht erreichtes Therapieergebnis in der Rezidivsituation dar. Diese Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ist für rezidierte Myelompatienten von großer Bedeutung, da eine Krankheitsprogression in der Regel ein (Wieder-) Auftreten oder eine Verschlimmerung der teilweise stark beeinträchtigenden Symptomatik bedeutet und diese unter anderem in einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie einer Verkürzung der Lebenserwartung resultieren kann (Mols et al. 2012, Jordan et al. 2014, Ludwig et al. 2014a).

Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie

Kd zeigte gegenüber Vd ebenfalls einen signifikanten Vorteil bezüglich der Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie. Patienten unter Kd hatten eine um 45 % statistisch signifikant reduzierte Wahrscheinlichkeit eine nachfolgende Therapie zu erhalten (HR [95 %-KI]: 0,552 [0,464; 0,658]; $p<0,0001$). Ein Aufschub der nachfolgenden Therapie ist für den betroffenen Patienten relevant, da hierdurch das (Wieder-) Auftreten eines klinischen Krankheitsprogresses und 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 des Patienten von Bedeutung.

Ansprechen

Die Überlegenheit von Kd gegenüber Vd konnte auch für die Endpunkte zum Ansprechen gezeigt werden: Die Gesamtansprechrate lag im Kd-Arm bei 76,9 % im Vergleich zu 62,6 % im Vd-Arm. Dies entsprach einer Verbesserung des Gesamtansprechens um 14 Prozentpunkte (relatives Risiko (RR) [95 %-KI]: 1,229 [1,129; 1,339]; $p < 0,0001$). Eine stringente komplette oder komplette Remission (\geq CR) wurde unter Kd im Vergleich zu Vd mehr als doppelt so häufig erreicht (Kd: 12,5 %; Vd: 6,2 %; RR [95 %-KI]: 2,006 [1,307; 3,081] $p = 0,0005$). Diese Tiefe der Remission war für Patienten insbesondere deshalb relevant, da sie mit einer günstigeren Prognose verbunden war; denn 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. 2015). Die Behandlung mit Kd führte nicht nur zu einer besseren Qualität (Tiefe) der Remission, sondern sie konnte darüber hinaus auch die Remissionsdauer um 10,9 Monate verlängern (Kd: 21,3 Monate; Vd: 10,4 Monate; $p < 0,0001$). Die Verdopplung der Remissionsdauer bedeutet für den Patienten eine Verzögerung des (Wieder-) Auftretens der Erkrankung, insbesondere auch möglicher psychischer Belastungen, die mit dem Bewusstwerden des Erkrankungsprogresses durch einen Rückfall assoziiert sind sowie möglicher Nebenwirkungen nachfolgender Behandlungen. Insgesamt sind daher die Tiefe und die Dauer des Ansprechens grundsätzliche Therapieziele und von besonderer Relevanz für die Patienten, zudem sie mit einem verlängerten Überleben verbunden sind.

Symptomatik

Zur Bewertung der Symptomatik wurden die Ergebnisse der Symptomskalen („Fatigue“, „Übelkeit/Erbrechen“ sowie „Schmerz“) des etablierten und validierten krebsspezifischen Fragebogens der European Organisation For Research And Treatment Of Cancer Quality Of Life Questionnaire (EORTC QLQ)-C30 ausgewertet. Hierbei konnte ebenfalls ein Vorteil zugunsten von Carfilzomib gezeigt werden. Für die Symptomskala „Übelkeit/Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 wurde die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung unter Kd statistisch signifikant um 286 Tage verlängert (HR [95 %-KI]: 0,78 [0,62; 0,98]; $p = 0,0271$). Darüber hinaus trat unter Kd sowohl eine Verschlechterung der Symptomatik „Schmerz“ (HR [95 %-KI]: 0,87 [0,72; 1,05]; $p = 0,1266$) als auch von „Fatigue“ (HR [95 %-KI]: 0,91 [0,77; 1,07]; $p = 0,2363$) tendenziell später ein.

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 Kd erzielt gegenüber Vd eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Zeit bis zur nachfolgenden Therapie, 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 drei etablierten und validierten Fragebögen erhoben: Dem onkologiespezifischen EORTC QLQ-C30, dem myelom-spezifischen EORTC QLQ-MY20 sowie dem neurotoxizitätsspezifischen Fragebogen Functional Assessment Of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx).

Die Überlegenheit von Kd gegenüber Vd zeigte sich in einer Verlängerung der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Für die Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ wurde die Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten Verschlechterung im Kd-Arm statistisch signifikant um 22 % reduziert (HR [95 %-KI]: 0,78 [0,65; 0,93]; p=0,0041). Ebenso wurde die Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung der „physischen Funktion“ signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,82 [0,68; 1,00]; p=0,0401).

Die in der Gesamtskala des EORTC QLQ-C30 gezeigte Überlegenheit von Kd wurde durch die weiteren Symptom- und Funktionsskalen bestätigt. So wurde die Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten Verschlechterung der Skala „Nebenwirkungen der Behandlung“ unter Kd im Vergleich zu Vd statistisch signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,54; 0,79]; p<0,0001). Diese Ergebnisse stehen im Einklang zu dem unter Kd beobachteten geringeren Auftreten unerwünschter Ereignisse sowie dem selteneren dauerhaften Absetzen der Therapie. Die Überlegenheit von Kd im Vergleich zur zVT wurde ebenso durch die FACT/GOG-Ntx Skala „Neurotoxizität“ (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,56; 0,85]; p=0,0003) bestätigt. Dies unterstreicht den Vorteil von Carfilzomib bezüglich des deutlich reduzierten Auftretens peripherer Neuropathien im Vergleich zu Bortezomib.

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. Die Therapiekombination Kd kann im direkten Vergleich zur zVT eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Behandlungsverlauf über einen längeren Zeitraum aufschieben. Gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen u. a. bei einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung ohne zusätzliche therapiebedingten Nebenwirkungen vor. Die durch Carfilzomib erreichte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt somit einen **beträchtlichen Zusatznutzen** dar.

Sicherheit

Die mediane Expositionszeit lag bei 48 Wochen im Kd-Arm im Vergleich zu 27 Wochen im Vd-Arm. Um die unterschiedliche Expositionszeit bei der Betrachtung von unerwünschten Ereignissen zu berücksichtigen, wurden daher die Risikoschätzer nach Expositionszeit adjustiert. Die Wahrscheinlichkeit eines unerwünschten Ereignisses war nach Expositionszeit adjustiert unter Behandlung mit Kd signifikant reduziert (RR [95 %-KI]: 0,7819 [0,6865; 0,8905]; p=0,0002). Das Risiko ein unerwünschtes Ereignis zu erleiden, das zum dauerhaften

Absetzen einer Studienmedikation bzw. Bortezomib oder Carfilzomib führte, war unter Behandlung mit Kd im Vergleich zu Vd signifikant reduziert (RR [95 %-KI]: 0,7233 [0,5645; 0,9268]; $p=0,0104$ bzw. 0,7466 [0,5710; 0,9763]; $p=0,0327$). Für unerwünschte Ereignisse (UE) mit Common Terminology Criteria (CTC)-Grad ≥ 3 war das relative Risiko von Kd im Vergleich zu Vd geringer (RR [95 %-KI]: 0,9092 [0,7838; 1,0547]; $p=0,2090$). Keine signifikanten Unterschiede traten sowohl für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit CTC-Grad ≥ 3 sowie unerwünschte Ereignisse, die innerhalb von 30 Tagen nach letzter Dosis der Studienmedikation zum Tod führten, auf.

Nach Expositionszeit adjustiert zeigte sich für unerwünschte Ereignisse mit CTC-Grad ≥ 3 , die mindestens in einem der Studienarme bei ≥ 5 % der Patienten auftraten, ein signifikant reduziertes Risiko folgende Ereignisse unter Behandlung mit Kd im Vergleich zur zVT zu erleiden: Thrombozytopenie, Fatigue, verminderte Thrombozytenzahl, Diarrhoe und periphere Neuropathie. Dagegen bestand ein höheres Risiko für das Auftreten einer Hypertonie oder verminderten Lymphozytenzahl unter Behandlung mit Kd im Vergleich zu Vd.

Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit CTC-Grad ≥ 3 , die mindestens in einem der Studienarme bei ≥ 5 % der Patienten auftraten, konnte ein signifikanter Unterschied, nach Expositionszeit adjustiert, zugunsten von Kd im Vergleich zu Vd für gastrointestinale Erkrankungen gezeigt werden. Für alle anderen Ereignisse konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

Bei den a priori definierten unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (CTC-Grad ≥ 3) traten Gruppenunterschiede von mehr als fünf Prozentpunkten zwischen den Behandlungsarmen bei den Ereignissen Erythrozytopenie, Leukozytopenie, Infektionen und Befall sowie Hypertonie auf. Unter Berücksichtigung der Expositionszeit war das relative Risiko unter Behandlung mit Kd im Vergleich zu Vd für das Auftreten von kardialen Arrhythmien, einer Torsade de pointes-QT-Verlängerung, Thrombozytopenie als auch einer vaskulären hypotensiven Erkrankung signifikant reduziert, wohingegen es für das Auftreten einer Hypertonie erhöht war.

Periphere Neuropathien

Periphere Neuropathien mit CTC-Grad ≥ 2 (mäßige Symptome; eingeschränkte instrumentelle Alltagsaktivitäten) oder Grad ≥ 3 (schwere Symptome; eingeschränkte Selbstversorgung) traten signifikant seltener unter Kd im Vergleich zu Vd auf. Im Kd-Arm wurden periphere Neuropathien mit CTC-Grad ≥ 2 fünfmal seltener als im Vd-Arm beobachtet (Kd: 6,9 %; Vd: 34,9 %), schwergradige periphere Neuropathien mit CTC-Grad ≥ 3 traten viermal seltener auf (Kd: 2,4 %; Vd: 9,6 %). Der Vorteil für Carfilzomib im Hinblick auf eine Vermeidung schwergradiger peripherer Neuropathien fiel, adjustiert nach Expositionszeit, noch deutlicher aus: Hier lag das relative Risiko für periphere Neuropathien mit CTC Grad ≥ 2 bei 0,1076 (95 %-KI: 0,0736; 0,1573; $p<0,0001$) und mit CTC Grad ≥ 3 bei 0,1579 (95 %-KI: 0,0816; 0,3058; $p<0,0001$) im Vergleich zu Vd.

Insgesamt mussten lediglich 0,4 % der Kd-Patienten (vs. 8,8 % der Vd-Patienten) ihre Therapie aufgrund einer peripheren Neuropathie abbrechen. Damit gehörte die periphere Neuropathie im Vd-Arm zu den häufigsten toxisch bedingten Ursachen, die zu einem Abbruch der Therapie führten. Der gezeigte statistisch signifikante Unterschied im Auftreten der peripheren Neuropathie ist besonders beeindruckend, da 84,6 % der Patienten im Vd-Arm Bortezomib subkutan erhielten und es bekannt ist, dass periphere Neuropathien bei subkutaner Anwendung von Bortezomib im Vergleich zur intravenösen Anwendung deutlich seltener auftreten (Moreau et al. 2011). Auch im Vergleich zur subkutanen Bortezomibgabe entwickelten sich unter Carfilzomib signifikant weniger periphere Neuropathien vom CTC-Grad ≥ 2 (Kd: 7,6 %; Vd: 36,8 %; Odds Ratio (OR) [95 %-KI]: 0,142 [0,090; 0,222]; $p < 0,0001$).

Periphere Neuropathien sind teilweise irreversibel und für Patienten sehr belastend: Sie können mit starken Schmerzen und erheblichen Einschränkungen der Alltagsaktivitäten einhergehen und zu einer kompletten Unselbstständigkeit/Pflegebedürftigkeit führen (Cavaletti et al. 2010, Mohty et al. 2010). Dies bedeutet für die Patienten eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verschlechterung der Lebensqualität (Beijers et al. 2016). Viele Patienten mit einer Bortezomib-induzierten peripheren Neuropathie benötigen eine Dosisreduktion oder gar Behandlungsunterbrechungen (Palumbo et al. 2011, Jakubowiak 2012, Martin et al. 2013), die sich allerdings negativ auf die Wirksamkeit der Behandlung auswirken (Jagannath et al. 2004). Das hier gezeigte signifikant deutlich reduzierte Auftreten peripherer Neuropathien mit CTC-Grad ≥ 2 und Grad ≥ 3 stellt daher eine bisher nicht erreichte, klinisch hoch relevante Verbesserung der Therapiesicherheit für Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem multiplem Myelom dar. Dies wird überdies durch die Verbesserung der Lebensqualität (FACT/GOG-Ntx) bestätigt.

Gesamtschau Sicherheit

Insgesamt zeigte Kd im Vergleich zur zVT ein überlegenes Sicherheitsprofil. Bezüglich der Reduktion der Neurotoxizität konnte ein signifikanter, klinisch hoch relevanter Vorteil zugunsten von Carfilzomib gezeigt werden, der einen erheblichen Zusatznutzen darstellt. Daher ist unter Abwägung der einzelnen Endpunkte für die Nutzendimension Sicherheit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Kd im Vergleich zu Vd belegt.

Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkte	Ergebnisse (Kd vs. Vd)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben ^a	Monate (Median): 47,6 vs. 40,0 HR [95 %-KI]: 0,791 [0,648; 0,964] p-Wert: 0,0100 ^b	beträchtlich

Endpunkte	Ergebnisse (Kd vs. Vd)	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben ^c	Monate (Median): 18,7 vs. 9,4 HR [95 %-KI]: 0,533 [0,437; 0,651] p-Wert: <0,0001 ^b	beträchtlich
Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie ^a	Monate (Median): 26,3 vs. 14,4 HR [95 %-KI]: 0,552 [0,464; 0,658] p-Wert: <0,0001 ^b	
Ansprechen ^c	Gesamtansprechrate Ereignisse: 76,9 vs. 62,6 % RR [95 %-KI]: 1,229 [1,129; 1,339] p-Wert: <0,0001 ^b	
	Tiefe der Remission: ≥CR (sCR+CR) Ereignisse: 12,5 vs. 6,2 % RR [95 %-KI]: 2,006 [1,307; 3,081] p-Wert: 0,0005 ^b	
	Tiefe der Remission: ≥VGPR (sCR+CR+VGPR) Ereignisse: 54,3 vs. 28,6 % RR [95 %-KI]: 1,899 [1,612; 2,238] p-Wert: <0,0001 ^b	
	Dauer der Remission Monate (Median): 21,3 vs. 10,4 p-Wert: <0,0001 ^b	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^c	Skala „Übelkeit/Erbrechen“ Zeit bis zur Verschlechterung um ≥10 Punkte Tage (Median): 537 vs. 251 HR [95 %-KI]: 0,78 [0,62; 0,98] p-Wert: 0,0271 ^d	
	Skala „Schmerz“ Zeit bis zur Verschlechterung um ≥10 Punkte Tage (Median): 169 vs. 121 HR [95 %-KI]: 0,87 [0,72; 1,05] p-Wert: 0,1266 ^d	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^c		
Skala „Gesamtgesundheitszustand/ Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30)	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥10 Punkte Tage (Median): 113 vs. 85 HR [95 %-KI]: 0,78 [0,65; 0,93] p-Wert: 0,0041 ^d	beträchtlich
Skala „physische Funktion“ (EORTC QLQ-C30)	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥10 Punkte Tage (Median): 169 vs. 114 HR [95 %-KI]: 0,82 [0,68; 1,00] p-Wert: 0,0401 ^d	

Endpunkte	Ergebnisse (Kd vs. Vd)	Ausmaß des Zusatznutzens
Skala „Nebenwirkungen der Behandlung“ (EORTC QLQ-MY20)	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte Tage (Median): 196 vs. 113 HR [95 %-KI]: 0,65 [0,54; 0,79] p-Wert: $<0,0001^d$	
Skala „Neurotoxizität“ (FACT/GOG-Ntx)	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte Tage (Median): 337 vs. 168 HR [95 %-KI]: 0,69 [0,56; 0,85] p-Wert: 0,0003 ^d	
Sicherheit^a		
Expositionszeit	Wochen (Median): 48 vs. 27	
Mind. 1 UE	Ereignisse: 98,7 vs. 98,9 % RR [95 %-KI]: 0,7819 [0,6865; 0,8905] ^e p-Wert: 0,0002	beträchtlich
Mind. 1 UE CTC-Grad ≥ 3	Ereignisse: 81,4 vs. 71,1 % RR [95 %-KI]: 0,9092 [0,7838; 1,0547] ^e p-Wert: 0,2090	kein zusätzlicher Schaden
Mind. 1 SUE	Ereignisse: 59,0 vs. 39,9 % RR [95 %-KI]: 1,0321 [0,8556; 1,2450] ^e p-Wert: 0,7411	
Mind. 1 SUE CTC-Grad ≥ 3	Ereignisse: 52,1 vs. 36,0 % RR [95 %-KI]: 1,0069 [0,8257; 1,2278] ^e p-Wert: 0,9462	
≥ 1 zum dauerhaften Absetzen mind. eines Prüfpräparats der Studienmedikation führendes UE	Ereignisse: 28,7 vs. 25,9 % RR [95 %-KI]: 0,7233 [0,5645; 0,9268] ^e p-Wert: 0,0104	beträchtlich
≥ 1 zum dauerhaften Absetzen von Bortezomib oder Carfilzomib führendes UE	Ereignisse: 25,1 vs. 21,7 % RR [95 %-KI]: 0,7466 [0,5710; 0,9763] ^e p-Wert: 0,0327	
Tod ≤ 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation	Ereignisse: 5,2 vs. 3,5 % RR [95 %-KI]: 0,9776 [0,5193; 1,8404] ^e p-Wert: 0,9442	kein zusätzlicher Schaden
UE, die zum Tode führten	Ereignisse: 6,5 vs. 3,9 % RR [95 %-KI]: 1,0825 [0,6035; 1,9418] ^e p-Wert: 0,7903	
Periphere Neuropathie	Periphere Neuropathie mit CTC-Grad ≥ 2 Ereignisse: 6,9 vs. 34,9 % RR [95 %-KI]: 0,1076 [0,0736; 0,1573] ^e p-Wert: $<0,0001$	erheblich

Endpunkte	Ergebnisse (Kd vs. Vd)	Ausmaß des Zusatznutzens
	Periphere Neuropathie mit CTC-Grad ≥ 3 Ereignisse: 2,4 vs. 9,6 % RR [95 %-KI]: 0,1579 [0,0816; 0,3058] ^e p-Wert: <0,0001	
a: Datenschnitt 03.01.2017. b: Einseitiger p-Wert. c: Datenschnitt 10.11.2014. b: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem nicht-stratifizierten Log-Rank-Test. e: Relatives Risiko auf Grundlage der adjustierten Risikoschätzer. CR: komplette Remission; CTC: Common Terminology Criteria; EORTC QLQ: European Organisation For Research And Treatment Of Cancer Quality Of Life Questionnaire; FACT/GOG-Ntx: Functional Assessment Of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; mind.: mindestens; n. e.: nicht erreicht; ORR: Gesamtansprechrte; RR: relatives Risiko; sCR: stringente komplette Remission; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib und Dexamethason; VGPR: sehr gute partielle Remission; vs.: versus.		

Subgruppenanalysen

In den Subgruppenanalysen für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie, Gesamtansprechrte, 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 **Zusatznutzen von Carfilzomib** auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades des rezidierten und/oder refraktären multiplen Myeloms und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung gegenüber der zVT Bortezomib als **beträchtlich** einzustufen.

Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Kd) eröffnet Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, im Vergleich zu Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (Vd):

- Signifikant verlängertes Überleben um 7,6 Monate und Erhöhung der Überlebenschancen um 21 %.
- Verdoppelung der krankheitsfreien Zeit und Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Behandlung um 11,9 Monate.
- Verlängerung des Ansprechens und Verbesserung der Ansprechqualität.

- Klinisch relevante Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität.
- Erhebliche Minimierung des Risikos für eine periphere Neuropathie um mehr als 80 %.
- Insgesamt gute Verträglichkeit:
 - Reduktion des Auftretens unerwünschter Ereignisse.
 - Weniger Therapieabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses.

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 Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, basierend auf den Daten der randomisierten kontrollierten Zulassungsstudie (ENDEAVOR) im Vergleich zur zVT Bortezomib 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+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 Ergebnisse zu patientenrelevanten 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^c	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 B, Abschnitt 3.1, (G-BA 2015).</p> <p>b: Operationalisierungen siehe Tabelle 4-14, Tabelle 4-17, Tabelle 4-20, Tabelle 4-24, Tabelle 4-28, Tabelle 4-31, Tabelle 4-35 und Tabelle 4-40.</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

Suchoberfläche 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 und Abstract eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ. In nachfolgenden Schritten wurde bei Unklarheiten der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt waren. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden Reviewer wurden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung eines dritten Reviewers. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-8) eingeschlossen. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert.

Suche in Studienregistern

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studienebene wie auch auf Endpunktebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F gemäß der 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 ENDEAVOR in Anhang 4-E des Dossiers aufgeführt. Die Methodik der Studie ENDEAVOR, die Interventionen sowie die Patientencharakteristika wurden in Tabelle 4-9, Tabelle 4-10 und Tabelle 4-11 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Patientencharakteristika

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

Demographische Charakteristika:

- Alter
- Geschlecht

Krankheitsspezifische Charakteristika:

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

- β_2 -Mikroglobulinspiegel
- Kreatinin-Clearance
- Anzahl der Vortherapien
- Behandlungsverlauf (Vortherapie) des multiplen Myeloms
- Vorherige periphere Neuropathien
- Bestehende periphere Neuropathien mit CTC-Grad 1 bzw. 2 beim Screening

Die Charakterisierung der Studienpopulation ist in Tabelle 4-11 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 ENDEAVOR 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 präspezifizierten Analyse mit Datenschnitt vom 3. Januar 2017, der bei Vorliegen von 80 % der Ereignisse (496 Todesfälle) durchgeführt wurde. Da der Schwellenwert erreicht wurde, handelt es sich hierbei um die finale Analyse des Gesamtüberlebens.

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 ENDEAVOR gegeben, die Toxizität und Verträglichkeit des zu prüfenden Wirkstoffes betrachtet wird (EMA 2012). Folglich wird das progressionsfreie Überleben in der Mehrzahl der aktuell durchgeführten Zulassungsstudien beim multiplen Myelom als primärer Endpunkt benannt (Lonial et al. 2015, Moreau et al. 2015, Palumbo et al. 2015).

Beim Endpunkt progressionsfreies Überleben handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus den Ereignissen Tod und Krankheitsprogression zusammensetzt. Die Patientenrelevanz des Ereignisses Tod ist unbestritten gegeben. Das Ereignis Krankheitsprogression ist für den betroffenen Patienten ebenfalls schwerwiegend und relevant. Eine klinische Krankheitsprogression zieht in der Regel ein (Wieder-) Auftreten oder eine Verschlimmerung von Symptomen, eine dadurch bedingte Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und eine Verkürzung der Lebenserwartung nach sich (Mols et al. 2012, Jordan et al. 2014, Ludwig et al. 2014a). Die Verlängerung der Zeit bis zur Progression ist klinisch dem Zeitraum der Erkrankungskontrolle gleichzusetzen und bedeutet für den Myelompatienten eine Ausweitung der symptomfreien Zeit mit dem Ziel, die Lebensqualität zu steigern oder zu erhalten. In kürzlich publizierten Studien wurde entsprechend berichtet, dass bei Patienten ohne Krankheitsprogression die Lebensqualität stabilisiert oder sogar verbessert wurde (Stewart et al. 2015). 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 multiplem 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. 2014b). Aber selbst bei Patienten mit „indolentem“ Rezidiv, charakterisiert durch einen asymptomatischen Anstieg des M-Proteins im Serum und Urin, progressive Anämie oder wenige, kleine Knochenläsionen kann eine sofortige Behandlung mit aktuellen Therapiestandards 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
 - nur bei Patienten ohne messbares M-Protein:
 - des Unterschieds zwischen beteiligten und unbeteiligten freien Leichtketten (FLC)-Werten (absoluter Anstieg > 10 mg/dl)
 - der Plasmazellen im Knochenmark (absolute Zahl $\geq 10\%$)
- 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, an dem unmittelbar eine Folgetherapie eingeleitet werden muss. Laut der aktuellen validierten IMWG-Konsensus-Empfehlungen ist eine nachfolgende Therapie indiziert, wenn mindestens eines der CRAB-Kriterien (klinischer Progress: Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenläsion), d. h. ein Endorganschaden, auftritt (Durie et al. 2006, Rajkumar et al. 2011, Ludwig et al. 2014b, Palumbo et al. 2014c). Insbesondere eine krankheitsbedingte Schädigung der Niere erfordert eine umgehende und schnell wirksame Therapie, um ein Nierenversagen zu vermeiden. Darüber hinaus wird bei hoher Tumormasse und rascher Verdopplung der M-Proteinkonzentration ein Therapiebeginn bereits vor dem Nachweis der CRAB-Kriterien empfohlen (signifikanter M-Protein-Rückfall ohne Symptomatik), da eine starke Zunahme der Tumormasse schnell zu Endorganschäden führen kann (Rajkumar et al. 2011).

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

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

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 ENDEAVOR 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 Knochenschmerzen können dadurch aufgelöst oder zumindest deutlich vermindert werden.

Ein tiefes Ansprechen ermöglicht zudem eine lange Remission. Beides Faktoren die auch in der Rezidivsituation mit einer verbesserten Prognose für das Gesamtüberleben einhergehen (Anderson et al. 2008, Niesvizky et al. 2008, Chanan-Khan et al. 2010, Harousseau et al. 2010, Straka et al. 2012, Lonial et al. 2014, Stewart et al. 2015, 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
 - ≥ 90 % Reduktion der M-Proteinkonzentration im Serum und im Urin auf <100 mg/24 h
- Partielle Remission (PR)
 - ≥ 50 % Reduktion der M-Proteinkonzentration im Serum und um >90 % oder auf <200 mg/24 h im Urin und
 - ohne messbares M-Protein: Reduktion des Unterschieds zwischen beteiligten und unbeteiligten FLC-Werten um ≥ 50 %
 - falls Weichteilplasmozytome bei Studienbeginn vorhanden, Rückgang der Größe von Weichteilplasmozytomen ≥ 50 %

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

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

Dauer der Remission

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 2016d, 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.

a. Operationalisierung und Validität:

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20

In der Studie ENDEAVOR 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 den QLQ-C30 Skalen „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 anschließend vierwöchentlich bis zum Krankheitsprogress, Studienabbruch oder Beginn einer Nachfolgetherapie ausgefüllt. Die Fragebögen wurden nur von Patienten ausgefüllt, die die Studienmedikation in einem der Studienarme erhalten haben. Da das Studienende für jeden Patienten individuell unterschiedlich ist und der Wert zum Behandlungsende in der Regel mit dem Grund des Behandlungsabbruchs zusammenhängt, werden im vorliegenden Dossier gemäß a priori festgelegtem Analyseplan nur die Fragebögen bis einschließlich Woche 72 ausgewertet. Zu späteren Behandlungszeitpunkten wurden nur noch wenige Patienten (unter 5 %) mit der Studienmedikation behandelt, sodass eine Auswertung wenig aussagekräftig ist.

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

Die Skalen der EORTC Fragebögen QLQ-C30 und -MY20 wurden zwischen den Behandlungsgruppen mithilfe von Responderanalysen verglichen. Hierzu wurde jeweils die Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung der im Studienbericht enthaltenen Skalen des EORTC QLQ-C30 und -MY20 untersucht. Für diese Analysen wurde eine individuelle Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber Studienbeginn festgelegt (Osoba et al. 1998, Cocks et al. 2011, Kvam et al. 2011). Dieser als klinisch relevant angesehene Schwellenwert ist anerkannt (G-BA 2016b, G-BA 2016c, G-BA 2016d, 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 2016d, G-BA 2017).

FACT/GOG-Ntx Skala „Neurotoxizität“

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

Die „Neurotoxizität“ des FACT/GOG-Ntx Fragebogens wurde zwischen den Behandlungsgruppen mithilfe von Responderanalysen verglichen. Hierzu wurde jeweils die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung untersucht. Für diese Analyse wurde eine individuelle Verschlechterung um mindestens 5 Punkte gegenüber Studienbeginn festgelegt.

Die Validität der Skala „Neurotoxizität“ des FACT/GOG-Ntx wurde für Patienten mit Ovarialkarzinom bestätigt (Calhoun et al. 2003) und wurde in klinischen Studien für Patienten mit multiplem Myelom eingesetzt (Dubois et al. 2006, Lee et al. 2008). Darüber hinaus wurde dieser Fragebogen zur Messung der Lebensqualität bei Patienten mit multiplem Myelom durch den G-BA anerkannt (G-BA 2014, G-BA 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 4.03)-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.

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

Folgende Häufigkeiten zu unerwünschten Ereignissen werden im vorliegenden Dossier dargestellt:

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

- Tod innerhalb von ≤ 30 Tagen nach letzter Dosis der Studienmedikation
- UE, 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
 - Hämorrhagische UE
 - Hepatische UE
 - Infektionen
 - Maligne oder nicht spezifizierte Tumore
 - Neuropathien
 - Pulmonale UE
 - Renale UE
 - Thromboembolische UE
 - Thrombotische mikroangiopathische UE
 - Vaskuläre UE

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

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

Endpunkt periphere Neuropathie

a. Patientenrelevanz:

Myelompatienten erfahren häufig während ihrer Therapie Medikamenten-induzierte periphere Neuropathien. Diese Ereignisse sind nicht nur potenziell invalidisierend und haben einen negativen Effekt auf die Lebensqualität der Patienten, sie wirken darüber

hinaus vielfach dosislimitierend und vermindern dadurch die Chance auf eine wirksame Therapie. Es ist bekannt, dass Rezidivpatienten unter Bortezomib-Therapie oft an einer teilweise irreversiblen peripheren Neuropathie leiden (Mohty et al. 2010, Richardson et al. 2012). Auch andere neurotoxische Arzneimittel, beispielsweise Thalidomid, verursachen periphere Neuropathien und erhöhen somit den Leidensdruck der Patienten (Richardson et al. 2012). Die Verringerung der Dosierung oder im schlimmsten Fall das komplette Absetzen des verursachenden Medikaments stellen in der Regel die Maßnahmen der Gegensteuerung dar. Dosis und Dauer der Medikation sind hierbei nach Möglichkeit auf das niedrigste Maß zu reduzieren. Bei Patienten mit peripheren Neuropathien, die im Zusammenhang mit einer Bortezomib- oder Thalidomid-Behandlung stehen, muss die Dosis dieser Medikamente entsprechend der Intensität der Schweregrade nach NCI-CTCAE reduziert werden (Janssen-Cilag 2016, Celgene 2017). Ab Schweregrad 1 mit Schmerzen oder Schweregrad 2 (mäßige Symptome; eingeschränkte instrumentelle Alltagsaktivitäten (ADL) [Instrumentelle ADL: bezieht sich auf die Zubereitung von Speisen, den Einkauf von Lebensmitteln oder Kleidung, das Benutzen des Telefons, den Umgang mit Geld, usw.]) muss z. B. die Bortezomibdosis auf 1,0 mg/m² angepasst oder das Behandlungsschema auf einmal wöchentlich reduziert werden. Neuropathien mit Schweregrad 2 mit Schmerzen oder Schweregrad 3 (schwere Symptome; eingeschränkte Selbstversorgung bezüglich Baden, das An- und Entkleiden, die selbständige Nahrungsaufnahme, die Toilettenbenutzung, die Einnahme von Arzneimitteln; keine Bettlägerigkeit) erfordern das Absetzen der Therapie, bis die Toxizitätssymptome abgeklungen sind. Die nachfolgende Wiederaufnahme der Therapie erfolgt in der Regel mit deutlich verringerter Dosierung (0,7 mg/m² einmal wöchentlich). Bei Schweregrad 4 muss die Therapie endgültig abgebrochen werden.

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

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

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

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

b. Operationalisierung und Validität:

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

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

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

a: Instrumentelle ADL: bezieht sich auf die Zubereitung von Speisen, den Einkauf von Lebensmitteln oder Kleidung, das Benutzen des Telefons, den Umgang mit Geld, usw.
b: Selbstversorgung ADL: bezieht sich auf das Baden, das An- und Entkleiden, die selbständige Nahrungsaufnahme, die Toilettenbenutzung, die Einnahme von Arzneimitteln und nicht bettlägerig zu sein.
ADL: Alltagsaktivitäten; z. B.: zum Beispiel.
Quelle: (HHS 2010)

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

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

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

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.

4.2.5.4 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.

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.

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

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

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

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

Progressionsfreies Überleben

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

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ des Lebensqualitätsfragebogens EORTC QLQ-C30 wurde zur Überprüfung der Robustheit ein Pattern-Mixture-Modell mit einer Hilfsvariablen zur Berücksichtigung von fehlenden Daten durchgeführt (Bell et al. 2013, Bell et al. 2014). In einer zweiten Sensitivitätsanalyse wurden alle Daten zensiert, nachdem zum ersten Mal mehr als 60 % der randomisierten Patienten ausgeschieden waren.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

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

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

Subgruppenmerkmale	Kategoriale Operationalisierung	Patientenrelevante Endpunkte		
		OS, PFS, ORR, ZBnT	Symptomatik, Lebensqualität	Sicherheit
Alter	65 Jahre, 65-74 Jahre, ≥ 75 Jahre	OS, PFS, ORR: a priori ZBnT: post-hoc	-	post-hoc
	18-65 Jahre, > 65 Jahre	-	QLQ-C30 Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“: a priori Weitere Subskalen des QLQ-C30 und -MY20 sowie der FACT/GOG-Ntx Skala „Neurotoxizität“: 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 sowie der FACT/GOG-Ntx Skala „Neurotoxizität“: post-hoc	post-hoc
Ethnie	weiß, farbige, asiatisch, andere			
Region	Osteuropa, Westeuropa, Nordamerika, Südamerika, Asien-Pazifik			
ECOG PS zum Studienbeginn	0, 1, ≥ 2			
Periphere Neuropathie in Anamnese	nein, ja (Grad 1, \geq Grad 2, unbekannt)			
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (ISS)	I, II, III			
β_2 -Mikroglobulinspiegel (IVRS)	$< 2,5$ mg/l, $\geq 2,5$ mg/l			
Zytogenetische Risikogruppe bestimmt mittels FISH	hoch, standard, unbekannt, fehlend			
Anzahl Vortherapien (IVRS)	1, 2-3			
Anzahl Vortherapien	1, 2, ≥ 3			
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie	ja, nein			
Bortezomib-Vortherapie	ja, nein			
Lenalidomid-Vortherapie	ja, nein			
Thalidomid-Vortherapie	ja, nein			

Subgruppenmerkmale	Kategoriale Operationalisierung	Patientenrelevante Endpunkte		
		OS, PFS, ORR, ZBnT	Symptomatik, Lebensqualität	Sicherheit
Bortezomib	s.c., i.v.			
ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status; FACT/GOG-Ntx: Functional Assessment Of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; ISS: Internationales Staging-System; IVRS: Interactive Voice Response System; i.v.: intravenös; l: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; QLQ: Quality Of Life Questionnaire; s.c.: subkutan; 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 Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

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

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

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

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

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

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

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

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.*
- *Genaue 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.

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

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

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 4-5: 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 4-5 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 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: 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.
ASPIRE (NCT01080391) ^b	Intervention (Carfilzomib+Lenalidomid+Dexamethason vs. Lenalidomid+Dexamethason) entspricht nicht den Einschlusskriterien.
CLARION (NCT01818752)	Studienpopulation (Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom) entspricht nicht den Einschlusskriterien.
FOCUS (NCT01302392)	Intervention (Carfilzomib vs. Kortikosteroid/Cyclophosphamid/Best Supportive Care) entspricht nicht den Einschlusskriterien.
CANDOR (NCT03158688)	Vergleichstherapie (Carfilzomib+Daratumumab+Dexamethason) entspricht nicht den Einschlusskriterien.
<p>a: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung sind in Abschnitt 4.2.2 erläutert. b: Die Studie ASPIRE wird in der Nutzenbewertung zu AWG A herangezogen (siehe Modul 4 A). vs.: versus.</p>	

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.

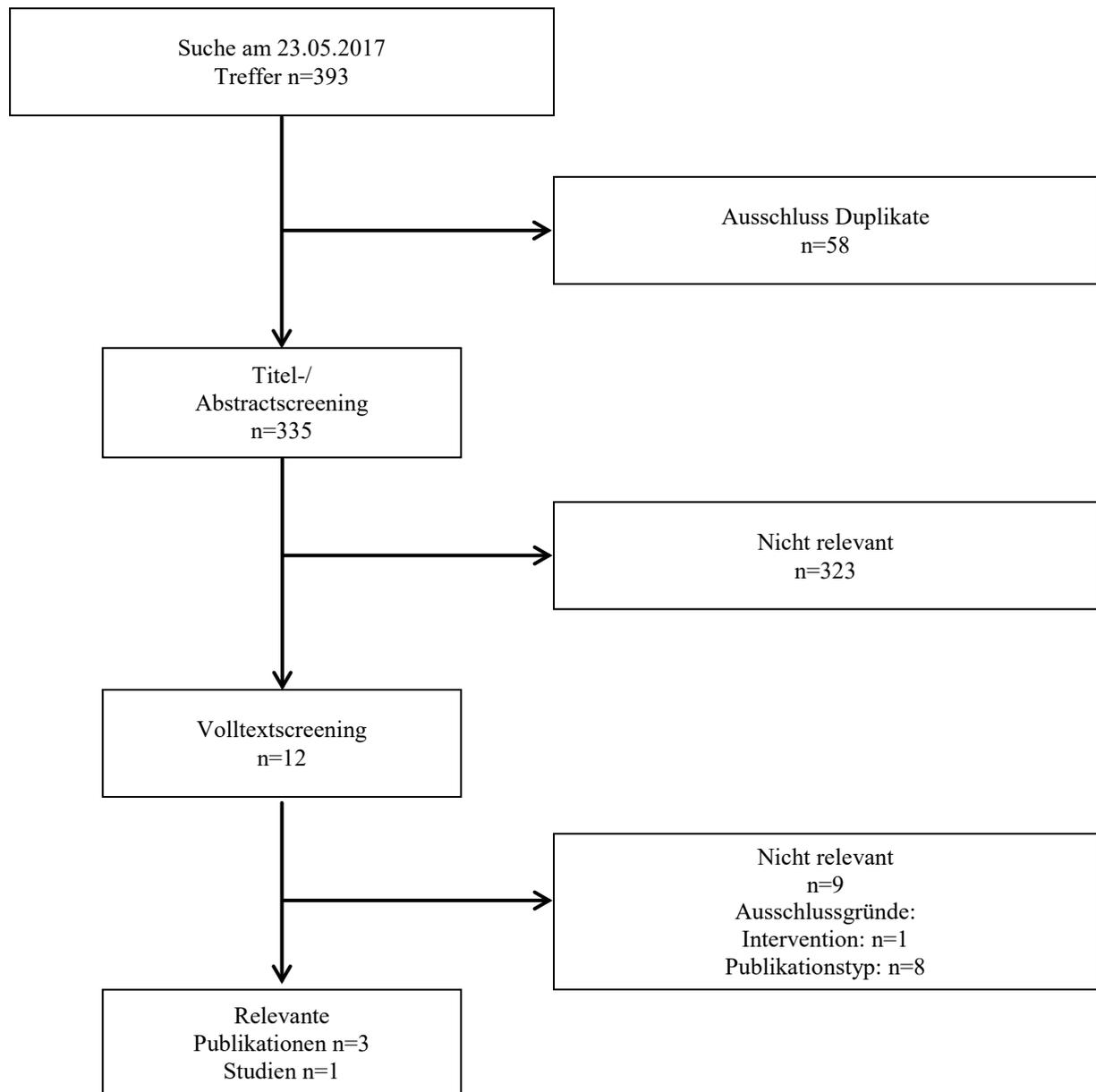


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 drei relevante Publikationen identifiziert:

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

„Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR“ (Chng et al. 2017).

„Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study“ (Moreau et al. 2017).

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 4-5) 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 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ENDEAVOR	clinicaltrials.gov : NCT01568866 (CTGOV 2012)	ja	ja	laufend

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)
	<u>clinicaltrialsregister.eu</u> : 2012-000128-16 (CTEU 2012) <u>ICTRP</u> : NCT01568866 (ICTRP 2012) <u>Klinische Prüfungen PharmNet.Bund</u> : 2012-000128-16 (PharmNet.Bund 2012)			
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 4-7 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 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 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gespon-serte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien-bericht (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)						
ENDEAVOR	ja	ja	nein	ja (Amgen 2015c)	clinicaltrials.gov : NCT01568866 (CTGOV 2012) clinicaltrialsregister.eu : 2012-000128-16 (CTEU 2012) ICTRP : NCT01568866 (ICTRP 2012) Klinische Prüfungen PharmNet.Bund : 2012-000128-16 (PharmNet.Bund 2012)	ja (Dimopoulos et al. 2015, Chng et al. 2017, Moreau et al. 2017)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Keine weiteren Zitate in den Registereinträgen vorhanden.</p> <p>ggf.: gegebenenfalls; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal; z. B.: zum Beispiel.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

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

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

Studie	Kd	Vd	Begleitmedikation
ENDEAVOR	Zykluslänge: 28 d: Carfilzomib (i.v.): 20 mg/m ² an d 1, 2 des Zyklus 1; 56 mg/m ² an d 8, 9, 15, 16 des Zyklus 1 und d 1, 2, 8, 9, 15, 16 der folgenden Zyklen + Dexamethason (p.o. oder i.v.): 20 mg an d 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23	Zykluslänge: 21 d: Bortezomib (i.v. oder s.c.): 1,3 mg/m ² an d 1, 4, 8, 11 + Dexamethason (p.o. oder i.v.): 20 mg an d 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	Begleitmedikation ab d 1 des Zyklus 1 (alle Studienteilnehmer): <ul style="list-style-type: none"> • Valaciclovir (p.o.): 500 mg qd • Lansoprazol (p.o.): 15 mg qd Optionale/erlaubte Begleit- medikation (alle Studienteilnehmer) <ul style="list-style-type: none"> • Allopurinol bei hohem Risiko für Tumorlyse-Syndrom • Nystatin oder Fluconazol zur Prävention oraler Candidosen • Antiemetika und Antidiarrhoika • Wachstumsfaktoren bei Neutropenie • Erythrozyten-, Thrombozyten- transfusion oder Erythropoese- stimulierende Faktoren • Palliative Bestrahlung zur Schmerztherapie bei Vorliegen einer schriftlichen Zustimmung des Medical Monitors • Bisphosphonate
d: Tag; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; i.v.: intravenös; m ² : Quadratmeter; mg: Milligramm; p.o.: oral; qd.: täglich; s.c.: subkutan; Vd: Bortezomib und Dexamethason; z. B.: zum Beispiel. Quelle: (Amgen 2015c)			

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

Tabelle 4-11: 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 (%)	β ₂ -Mikroglobulinspiegel n (%)
ENDEAVOR						
Kd	464	Median (Spanne): 65,0 (35,0; 89,0) <65 J.: 223 (48,1) 65-74 J.: 164 (35,3) ≥75 J.: 77 (16,6)	w: 224 (48,3) m: 240 (51,7)	0: 221 (47,6) 1: 211 (45,5) 2: 32 (6,9)	Hoch: 97 (20,9) Standard: 284 (61,2) Unbekannt: 55 (11,9) Fehlend: 28 (6,0)	<3,5 mg/l: 220 (47,4) ≥3,5 mg/l: 244 (52,6)
Vd	465	Median (Spanne): 65,0 (30,0; 88,0) <65 J.: 210 (45,2) 65-74 J.: 189 (40,6) ≥75 J.: 66 (14,2)	w: 236 (50,8) m: 229 (49,2)	0: 232 (49,9) 1: 203 (43,7) 2: 30 (6,5)	Hoch: 113 (24,3) Standard: 291 (62,6) Unbekannt: 30 (6,5) Fehlend: 31 (6,7)	<3,5 mg/l: 216 (46,5) ≥3,5 mg/l: 249 (53,5)
Studie Gruppe	N ^a	Kreatinin-Clearance n (%)	Anzahl Vortherapien n (%)	Vortherapie n (%)	Vorherige PN n (%)	Bestehende PN beim Screening n (%)
ENDEAVOR						
Kd	464	Median (Spanne): 73,0 (14,0; 185,0) <30 ml/min: 28 (6,0) 30 bis <50 ml/min: 57 (12,3) 50 bis <80 ml/min: 186 (40,1) ≥80 ml/min: 193 (41,6)	1: 232 (50,0) 2: 157 (33,8) 3: 75 (16,2) 4: 0 (0,0)	Carfilzomib: 2 (0,4) Bortezomib: 250 (53,9) Lenalidomid: 177 (38,1) Thalidomid: 211 (45,5)	Nein: 249 (53,7) Ja: 215 (46,3)	Grad 1: 133 (28,7) Grad 2: 10 (2,2)
Vd	465	Median (Spanne): 72,0 (12,0; 208,0) <30 ml/min: 28 (6,0) 30 bis <50 ml/min: 71 (15,3)	1: 232 (49,9) 2: 145 (31,2) 3: 87 (18,7) 4: 1 (0,2)	Carfilzomib: 1 (0,2) Bortezomib: 252 (54,2) Lenalidomid: 177 (38,1) Thalidomid: 247 (53,1)	Nein: 221 (47,5) Ja: 244 (52,5)	Grad 1: 159 (34,2) Grad 2: 10 (2,2)

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

50 bis <80 ml/min: 177 (38,1)

≥80 ml/min: 189 (40,6)

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

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; ITT: Intention To Treat; J.: Jahre; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; l: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; ml: Milliliter; min: Minuten; PN: periphere Neuropathie; Vd: Bortezomib und Dexamethason; w: weiblich.

Quelle: (Amgen 2015c)

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

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

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

Patientenpopulation

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

Intervention und Vergleichstherapie

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

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

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

Endpunkte

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

Analysezeitraum

Für die Studie ENDEAVOR war bei (Wieder-) Auftreten von ca. 75 % der geplanten 526 PFS-Ereignisse eine Zwischenauswertung präspezifiziert. Zu dieser a priori festgelegten Interimsanalyse vom 10.11.2014 lagen 414 (78,7 %) durch das IRC bestätigte PFS-Ereignisse vor und der präspezifizierte Schwellenwert für einen vorzeitigen Studienabbruch war erreicht. Somit stellt diese Analyse die finale Auswertung für das progressionsfreie Überleben dar. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde am 3. Januar 2017, nach Erreichen von 80 % der Ereignisse, eine weitere Analyse des Gesamtüberlebens durchgeführt. Da der Schwellenwert für die vorzeitige Beendigung erreicht wurde, handelt es sich hierbei um die finale Analyse des Gesamtüberlebens.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

Zum einen sind die Patientencharakteristika mit den epidemiologischen Daten in Deutschland vergleichbar (siehe auch Modul 3 B, Abschnitt 3.2.3) (RKI 2015). Zum anderen wurde ENDEAVOR an insgesamt 198 Studienzentren in Europa, Amerika und Asien durchgeführt. Die Studienzentren lagen vorwiegend in Europa (69,7 %), darunter zehn (5,1 %) in Deutschland. Darüber hinaus lagen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen einzelnen Bevölkerungsgruppen vor, die sich insbesondere in Bezug auf Deutschland auf die Studienergebnisse auswirken könnten.

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

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Studie	Mortalität	Morbidität							QoL	Sicherheit (einschl. PN)
		PFS	ZBnT	ORR	≥CR (sCR+ CR)	≥VGPR (sCR+CR+ VGPR)	DOR	Symptomatik		
CR: komplette Remission; DOR: Dauer der Remission; ORR: Gesamtansprechrates; PFS: progressionsfreies Überleben; PN: periphere Neuropathie; QoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität; sCR: stringente komplette Remission; VGPR: sehr gute partielle Remission; ZBnT: Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie										

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

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

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende

Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

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

Tabelle 4-14: Operationalisierung von Gesamtüberleben

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

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial 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 Intention To Treat (ITT)-Prinzip, welches adäquat umgesetzt wurde. Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig anzusehen ist.

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

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

Studie	Kd			Vd			Kd vs. Vd	
	N ^a	Ereignis (%)	OS (Monate, Median) [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	OS (Monate, Median) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
ENDEAVOR	464	189 (40,7)	47,6 [42,5; n. e.]	465	209 (44,9)	40,0 [32,6; 42,3]	0,791 [0,648; 0,964]	0,0100

Datenschnitt 03.01.2017.

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 Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein), Anzahl vorheriger Therapielinien (1, 2 oder 3), ISS-Stadium (1, 2 oder 3) und Wahl der Bortezomib-Administration (i.v., s.c.).

HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; ITT: Intention To Treat; i.v.: intravenös; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben; s.c.: subkutan;

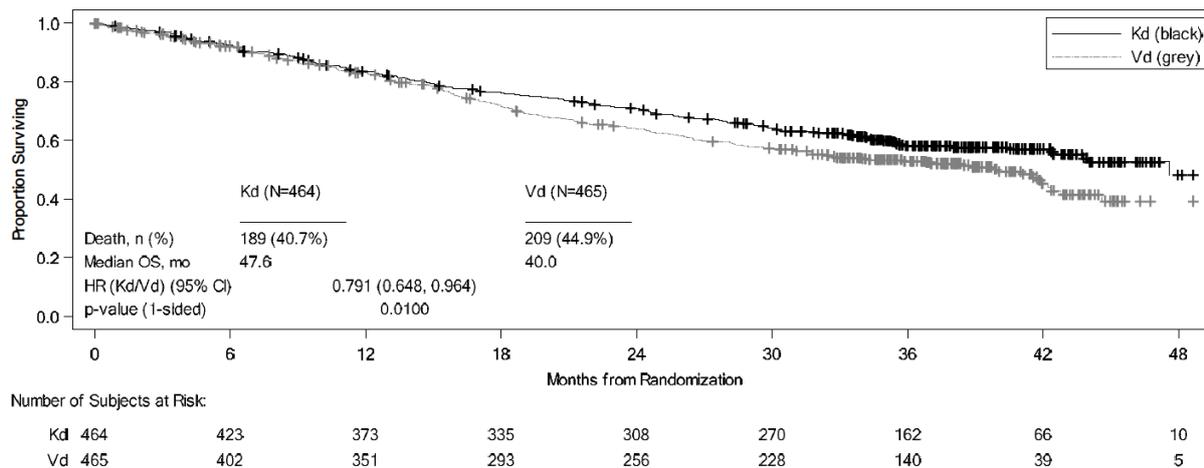
Vd: Bortezomib und Dexamethason; vs.: versus.

Quelle: (Amgen 2017d)

Patienten, die mit Carfilzomib behandelt wurden, hatten ein um 21 % signifikant erhöhte Überlebenschancen bei 189 Ereignissen im Kd-Arm und 209 im Vd-Arm (HR [95 %-KI]: 0,791 [0,648; 0,964]; p=0,0100). Insgesamt verlängerte sich das Gesamtüberleben um 7,6 Monate unter Kd im Vergleich zu Vd. Die mediane Zeit der Nachbeobachtung lag bei 37,5 Monaten unter Behandlung mit Kd und 36,9 Monaten bei Vd.

Die signifikante Überlegenheit von Kd im Vergleich zu Vd wird auch durch die Zeit bis zur nachfolgenden Therapie bekräftigt. Diese sowie nachfolgende Therapien sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.3 dargestellt.

Die Kaplan-Meier-Kurven bestätigen die signifikante Überlegenheit von Carfilzomib im Vergleich zur zVT (Abbildung 4-2).



Quelle: (Amgen 2017d), Datenschnitt 03.01.2017

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

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; OS: Gesamtüberleben; Vd: Bortezomib und Dexamethason.

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
ENDEAVOR	Zeit in Monaten ab Randomisierung bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Definition der Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien. Für eine Krankheitsprogression muss mind. eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Anstieg um ≥ 25 % gegenüber dem niedrigsten gemessenen Wert <ul style="list-style-type: none"> ○ der M-Proteinkonzentration im Serum (absoluter Anstieg $\geq 0,5$ g/dl) und/oder ○ der M-Proteinkonzentration im Urin (absoluter Anstieg ≥ 200 mg/24 h) und/oder ○ <u>nur</u> bei Patienten ohne messbares M-Protein: <ul style="list-style-type: none"> des Unterschieds zwischen beteiligten und unbeteiligten FLC-Werten (absoluter Anstieg > 10 mg/dl) ○ Plasmazellen im Knochenmark (absoluter Anstieg ≥ 10 %) • Entstehung neuer oder Vergrößerung bestehender Knochenläsionen oder Weichteilplasmozytome • Entwicklung einer Hyperkalzämie (korrigierter Calciumspiegel im Serum $> 11,5$ mg/dl oder $2,65$ mmol/l), die ausschließlich der Störung in der Plasmazellproliferation zugeschrieben werden kann
dl: Deziliter; FLC: freie Leichtketten; g: Gramm; h: Stunde; IMWG: International Myeloma Working Group; l: Liter; mind. mindestens; mg: Milligramm; mmol: Millimol.	

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial 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 durch eine Beurteilung der Prüfarzte sowie durch eine zentrale

Beurteilung mittels eines Computeralgorithmus des Sponsors, zusätzlich wurden verschiedene statistische Auswertungsmethoden angewendet.

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

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

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

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

Datenschnitt 10.11.2014.

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 Proteasom-Inhibitor-Vorthherapie (ja, nein), Anzahl vorheriger Therapielinien (1, 2 oder 3), ISS-Stadium (1, 2 oder 3) und Wahl der Bortezomib-Administration (i.v., s.c.).

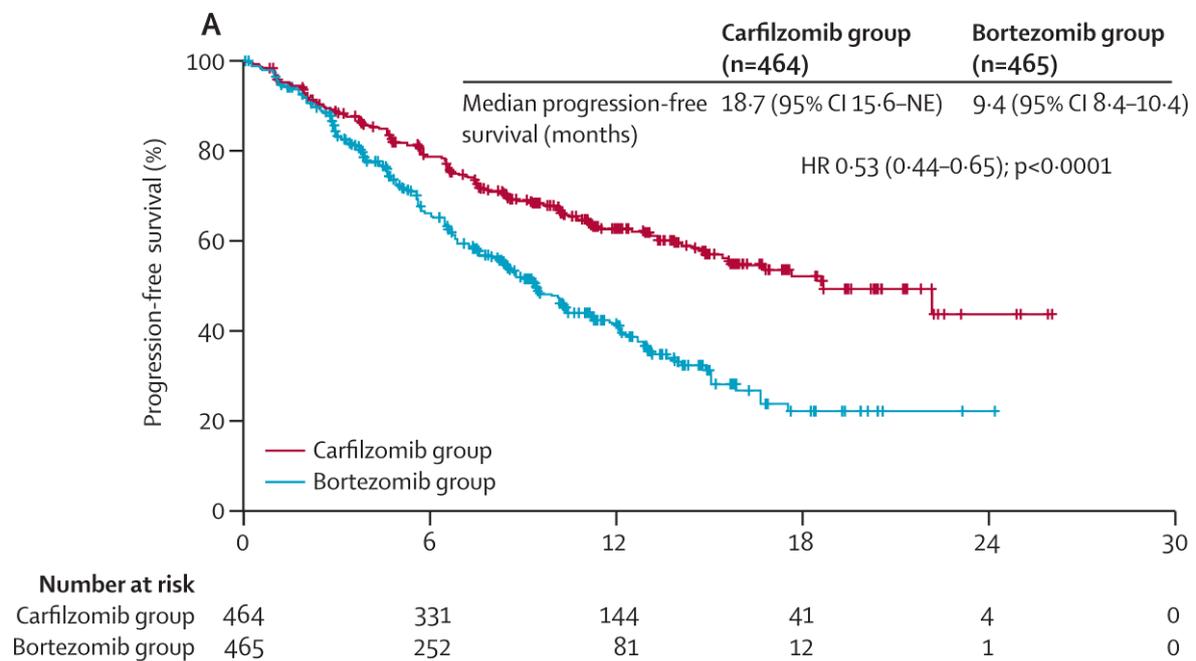
HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; ITT: Intention To Treat; i.v.: intravenös; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; PFS: progressionsfreies Überleben; s.c.: subkutan; Vd: Bortezomib und Dexamethason; vs.: versus.

Quelle: (Amgen 2015c)

Die Analyse des progressionsfreien Überlebens zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung im Kd-Arm gegenüber dem Vd-Arm. Unter Kd wurde ein medianes progressionsfreies Überleben von 18,7 Monaten erreicht, im Vergleich zu 9,4 Monaten in der Vd-Gruppe. Patienten unter Kd profitierten somit von einer Verdoppelung ihres medianen progressionsfreien Überlebens und damit einhergehender Verringerung des Risikos einer Krankheitsprogression oder des Todes um 47 % (HR [95 %-KI]: 0,533 [0,437; 0,651]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-19).

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt progressionsfreies Überleben für die Therapiekombinationen Kd und Vd sind in Abbildung 4-3 dargestellt. Der Verlauf der

Kurven zeigt einen früh einsetzenden und sich im Zeitverlauf verstärkenden klaren Unterschied zugunsten von Carfilzomib.



Quelle: (Dimopoulos et al. 2015)

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.3 Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie – RCT

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

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

Studie	Operationalisierung
ENDEAVOR	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
ENDEAVOR	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 abbrachen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Bericht-

erstattung. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Aspekte identifiziert, sodass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie als niedrig anzusehen ist.

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

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

Studie	Kd			Vd			Kd vs. Vd	
	N ^a	Ereignis (%)	ZBnT (Monate, Median) ^b [95 %-KI]	N ^a	Ereignis (%)	ZBnT (Monate, Median) ^b [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert ^c
ENDEAVOR	464	253 (54,5)	26,3 [24,2; 30,6]	465	286 (61,5)	14,4 [12,6; 16,6]	0,552 [0,464; 0,658]	<0,0001

Datenschnitt 03.01.2017.

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 Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein), Anzahl vorheriger Therapielinien (1, 2 oder 3), ISS-Stadium (1, 2 oder 3) und Wahl der Bortezomib-Administration (i.v., s.c.).

HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; ITT: Intention To Treat; i.v.: intravenös; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; s.c.: subkutan; Vd: Bortezomib und Dexamethason; vs.: versus; ZBnT: Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie.

Quelle: (Amgen 2017c)

Die mediane Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie war im Kd-Arm 26,3 Monate und im Vd-Arm bei 14,4 Monaten. Insgesamt hatten weniger Patienten im Kd-Arm (54,5 %) als im Vd-Arm (61,5 %) eine nachfolgende Therapie erhalten (Tabelle 4-22). Dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarmen lässt sich dadurch erklären, dass Patienten unter Kd deutlich später eine Krankheitsprogression erfuhren, das wiederum ermöglichte einen späteren Beginn der nachfolgenden Therapie.

Mit Kd behandelte Patienten hatten eine um 45 % statistisch signifikant reduzierte Wahrscheinlichkeit eine nachfolgende Therapie zu erhalten (HR [95 %-KI]: 0,552 [0,464; 0,658]; p<0,0001). Tabelle 4-23 listet eine Auswahl der am häufigsten als Folgetherapie eingesetzten Wirkstoffe.

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

Wirkstoffe ^a	Kd		Vd	
	N ^b	(%)	N ^b	(%)
Dexamethason	184	39,7 %	218	46,9 %
Lenalidomid	123	26,5 %	150	32,2 %
Bortezomib	96	20,7 %	50	10,8 %
Cyclophosphamid	80	17,2 %	97	20,9 %
Pomalidomid	63	13,6 %	99	21,3 %
Melphalan	44	9,5 %	49	10,5 %
Thalidomid	36	7,8 %	53	11,4 %
Doxorubicin	24	5,2 %	19	4,1 %
Prednison	20	4,3 %	30	6,5 %
Bendamustin	20	4,3 %	34	7,3 %
Prednisolon	18	3,9 %	12	2,6 %
Daratumumab	14	3,0 %	18	3,9 %
Etoposid	13	2,8 %	13	2,8 %
Cisplatin	11	2,4 %	13	2,8 %
Vincristin	11	2,4 %	7	1,5 %
Prüfpräparat	7	1,5 %	11	2,4 %
Carfilzomib	3	0,6 %	33	7,1 %

Datenschnitt 03.01.2017.

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; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib und Dexamethason; vs.: versus.

Quelle: (Amgen 2017a)

Bei der Bewertung des Einflusses von Folgetherapien auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem Myelom sind vor allem solche Therapien zu betrachten, die zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlich häufig eingesetzt werden und einen potentiellen Effekt auf das Gesamtüberleben haben.

Insgesamt ist ein verzerrender Effekt auf die Ergebnisse zum Gesamtüberleben aufgrund der Verteilung der nachfolgenden Therapien als gering anzusehen und – wenn vorhanden –

möglicherweise zuungunsten von Carfilzomib wirksam. Damit unterstreichen diese Daten den beträchtlichen Zusatznutzen von Carfilzomib bezüglich der Mortalität.

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
ENDEAVOR	<p><u>Gesamtansprechrte (ORR)</u>: Anteil der Patienten, die mindestens eine sCR, CR, VGPR oder PR erreicht haben.</p> <p><u>Tiefe der Remission</u>: Mindestens komplette Remission (\geqCR (sCR+CR)) bzw. mindestens sehr gute partielle Remission (\geqVGPR (sCR+CR+VGPR)).</p> <p><u>Remissionsdauer</u>: Zeit in Monaten ab der ersten dokumentierten und im Anschluss bestätigten Remission bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Festlegung der Remission durch ein verblindetes IRC basierend auf den IMWG-Kriterien (sCR, CR, 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 ○ ≥ 90 % Reduktion der M-Proteinkonzentration im Serum und im Urin auf <100 mg/24 h

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • PR <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ 50 % Reduktion der M-Proteinkonzentration im Serum und um >90 % oder auf <200 mg/24 h im Urin und ○ ohne messbares M-Protein: Reduktion des Unterschieds zwischen beteiligten und unbeteiligten FLC-Werten um ≥ 50 % ○ falls Weichteilplasmozytome bei Studienbeginn vorhanden, Rückgang der Größe von Weichteilplasmozytomen ≥ 50 %
bzw.: beziehungsweise; CR: komplette Remission; FLC: freie Leichtketten; h: Stunde; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Review Committee; mg: Milligramm; ORR: Gesamtansprechrate; PR: partielle Remission; sCR: stringente komplette Remission; VGPR: sehr gute partielle Remission.	

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
ENDEAVOR	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.

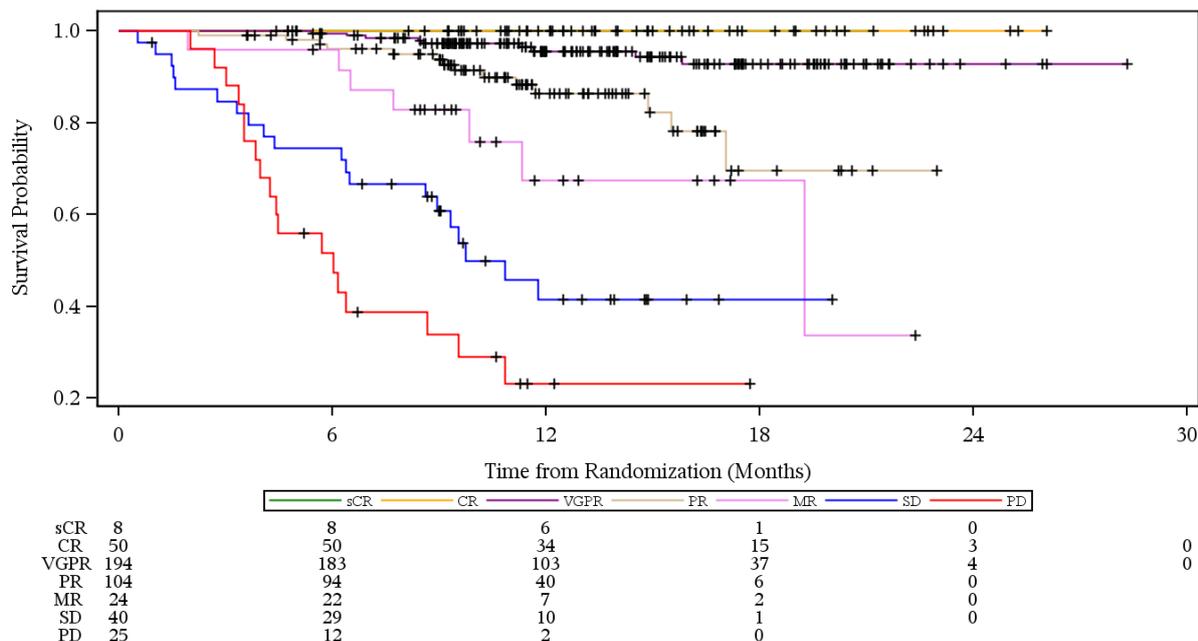
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Ansprechen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Studie	Kd		Vd		Kd vs. Vd			
	N ^a	Ereignis (%)	N ^a	Ereignis (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert ^b
ORR (sCR+CR+VGPR+PR)								
ENDEAVOR	464	357 (76,9)	465	291 (62,6)	2,032 [1,519; 2,718]	1,229 [1,129; 1,339]	0,144 [0,083; 0,204]	<0,0001
Tiefe der Remission: ≥CR (sCR+CR)								
ENDEAVOR	464	58 (12,5)	465	29 (6,2)	2,140 [1,344; 3,408]	2,006 [1,307; 3,081]	0,063 [0,023; 0,102]	0,0005
Tiefe der Remission: ≥VGPR (sCR+CR+VGPR)								
ENDEAVOR	464	252 (54,3)	465	133 (28,6)	3,063 [2,322; 4,040]	1,899 [1,612; 2,238]	0,257 [0,194; 0,320]	<0,0001
Datenschnitt 10.11.2014.								
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 Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein), Anzahl vorheriger Therapielinien (1, 2 oder 3), ISS-Stadium (1, 2 oder 3) und Wahl der Bortezomib-Administration (i.v., s.c.).								
ARR: absolute Risikoreduktion; CR: komplette Remission; ISS: International Staging System; ITT: Intention To Treat; i.v.: intravenös; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrate; PR: partielle Remission; RR: relatives Risiko; s.c.: subkutan; sCR: stringente komplette Remission; Vd: Bortezomib und Dexamethason; VGPR: sehr gute partielle Remission; vs.: versus.								
Quelle: (Amgen 2015c, Amgen 2016b)								

Die Analyse des Ansprechens zeigte für die Therapiekombination Kd eine deutliche Überlegenheit gegenüber der Behandlung mit Vd (Tabelle 4-26). Basierend auf den IMWG-Kriterien wurde unter Kd bei 76,9 % der Studienteilnehmer ein Ansprechen erreicht im Vergleich zu 62,6 % unter Vd. Dies entsprach einer Verbesserung der Gesamtansprechrate von 14 Prozentpunkten durch die Therapiekombination Kd gegenüber der Therapiekombination Vd (RR [95 %-KI]: 1,229 [1,129; 1,339]; p<0,0001). Die Analyse der Tiefe der Remission zeigte unter Carfilzomib mehr als doppelt so häufig eine stringente komplette oder komplette Remission (≥CR) (Kd: 12,5 %; Vd: 6,2 %; RR [95 %-KI]: 2,006 [1,307; 3,081]; p=0,0005). Zudem wurde mindestens eine sehr gute partielle Remission (≥VGPR) bei 54,3 % der Patienten im Kd-Arm gegenüber nur 28,6 % der Patienten im Vd-Arm erreicht (RR [95 %-KI]: 1,899 [1,612; 2,238]; 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.



Quelle: (Amgen 2016b)

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

CR: komplette Remission; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; MR: minimale Remission; PD: Progressive Disease; PR: partielle Remission; sCR: stringente komplette Remission; SD: stabiler Erkrankungszustand; VGPR: sehr gute partielle Remission.

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

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

Datenschnitt 10.11.2014.

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]: 2,353 [1,776; 3,117]; p<0,0001.

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

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

Quelle: (Amgen 2015c, Amgen 2016b)

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 21,3 Monaten unter Kd gegenüber 10,4 Monaten unter Vd auf. Die höhere Ansprechrate unter Carfilzomib ging somit mit einer doppelt so langen Remissionsdauer einher ($p < 0,0001$).

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

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

4.3.1.3.1.5 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
ENDEAVOR	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
ENDEAVOR	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 Prüfärzte über die Gruppenzugehörigkeit kann eine Verzerrung der Ereignisse, die auf Patientenberichten 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 mehr als 75 % 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	Kd			Vd			Kd vs. Vd	
	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)								
ENDEAVOR	464	301 (64,9)	57	465	280 (60,2)	57	0,91 [0,77; 1,07]	0,2363

Studie	Kd			Vd			Kd vs. Vd	
	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
„Übelkeit/Erbrechen“ (QLQ-C30)								
ENDEAVOR	464	153 (33,0)	537	465	152 (32,7)	251	0,78 [0,62; 0,98]	0,0271
„Schmerz“ (QLQ-C30)								
ENDEAVOR	464	227 (48,9)	169	465	210 (45,2)	121	0,87 [0,72; 1,05]	0,1266
Datenschnitt 10.11.2014. 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 nicht-stratifizierten Log-Rank-Test. HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; QLQ: Quality Of Life Questionnaire; Vd: Bortezomib und Dexamethason; vs.: versus. Quelle: (Amgen 2016a)								

Die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der Symptomatik um mindestens 10 Punkte gegenüber Studienbeginn wurde unter Carfilzomib deutlich verlängert (Tabelle 4-30). In der Skala „Übelkeit/Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 wurde die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung unter Kd statistisch signifikant verlängert im Vergleich zur zVT (HR [95 %-KI]: 0,78 [0,62; 0,98]; p=0,0271). Darüber hinaus trat unter Kd eine Verschlechterung der Symptomatik „Schmerz“ 48 Tage später ein. Für die Symptomskala „Fatigue“ zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, allerdings war das HR bei 0,91 zugunsten von Kd (95 %-KI: 0,77; 1,07; p=0,2363).

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 dargestellt wurde (Amgen 2015b, Amgen 2015c).

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
ENDEAVOR	<p><u>EORTC QLQ-C30:</u> Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität bei Krebserkrankungen. Im vorliegenden Dossier werden die a priori festgelegten Skalen „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“, „physische Funktion“ und „Rollenfunktion“, dargestellt. 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 <p><u>EORTC QLQ-MY20:</u> Fragebogen zur Erhebung der erkrankungsspezifischen Lebensqualität beim multiplen Myelom. Im vorliegenden Dossier werden die a priori festgelegten Skalen „Krankheitssymptome“ und „Nebenwirkungen der Behandlung“ dargestellt. 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 <p><u>FACT/GOG-Ntx Skala „Neurotoxizität“:</u> Fragebogen zur Erhebung der Schwere und Auswirkung von Neurotoxizitäten bei der Behandlung von Krebserkrankungen. Es wurde folgende Auswertungsmethode gewählt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zu einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 5 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn
<p>EORTC QLQ: European Organisation For Research And Treatment Of Cancer Quality Of Life Questionnaire; FACT/GOG-Ntx: Functional Assessment Of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity.</p>	

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial 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, EORTC QLQ-MY20 und FACT/GOG-Ntx erhoben. Die Auswertung basierte auf dem ITT-Prinzip, welches adäquat umgesetzt wurde. Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund der Kenntnis der Studienteilnehmer und Prüfarzte über die Gruppenzugehörigkeit kann eine Verzerrung der Ereignisse, die auf Patientenberichten basieren, nicht ausgeschlossen werden, weshalb das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität als hoch einzuschätzen ist.

Um die Aussagekraft der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einzuschätzen, wurde die Rücklaufquote der Lebensqualitätserhebung untersucht. Die Rücklaufquote wurde definiert als die Anzahl von beantworteten Fragebögen geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie befindlichen Patienten. Die Rücklaufquoten der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und der Skala „Neurotoxizität“ des FACT/GOG-Ntx Fragebogens sind in Tabelle 4-33 dargestellt. Unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung, sind die Rücklaufquoten von mehr als 75 % als sehr hoch anzusehen.

Tabelle 4-33: Rücklaufquoten der Lebensqualitätserhebung

Studie	Zeitpunkt	Kd		Vd	
		Patienten unter Studienmedikation (n) ^a	Rücklaufquote ^b (%)	Patienten unter Studienmedikation (n) ^a	Rücklaufquote ^b (%)
EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, FACT/GOG-Ntx Skala „Neurotoxizität“					
ENDEAVOR	Studienbeginn	464	407 (87,7)	465	392 (84,3)
	Woche 12	408	383 (93,9)	388	336 (86,6)

Studie	Zeitpunkt	Kd		Vd	
		Patienten unter Studienmedikation (n) ^a	Rücklaufquote ^b (%)	Patienten unter Studienmedikation (n) ^a	Rücklaufquote ^b (%)
ENDEAVOR	Woche 24	343	298 (86,9)	254	222 (87,4)
	Woche 36	258	235 (91,1)	162	142 (87,7) ^c
	Woche 48	159	137 (86,2)	80	73 (91,3)
	Woche 60	82	73 (89,0)	37	28 (75,7)
	Woche 72	44	41 (93,2)	12	11 (91,7)

Datenschnitt 10.11.2014.

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

EORTC QLQ: European Organisation For Research And Treatment Of Cancer Quality Of Life Questionnaire;
FACT/GOG-Ntx: Functional Assessment Of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity;
Kd: Carfilzomib und Dexamethason; Vd: Bortezomib und Dexamethason.

Quelle: (Amgen 2014)

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	Kd			Vd			Kd vs. Vd	
	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)								
ENDEAVOR	464	244 (52,6)	113	465	248 (53,3)	85	0,78 [0,65; 0,93]	0,0041
„Physische Funktion“ (QLQ-C30)								
ENDEAVOR	464	221 (47,6)	169	465	214 (46,0)	114	0,82 [0,68; 1,00]	0,0401
„Rollenfunktion“ (QLQ-C30)								
ENDEAVOR	464	280 (60,3)	85	465	254 (54,6)	85	0,95 [0,80; 1,13]	0,5408
„Krankheitssymptome“ (QLQ-MY20)								
ENDEAVOR	464	168 (36,2)	393	465	155 (33,3)	250	0,89 [0,71; 1,10]	0,2785

Studie	Kd			Vd			Kd vs. Vd	
	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)								
ENDEAVOR	464	218 (47,0)	196	465	235 (50,5)	113	0,65 [0,54; 0,79]	<0,0001
„Neurotoxizität“ (FACT/GOG-Ntx)								
ENDEAVOR	464	173 (37,3)	337	465	192 (41,3)	168	0,69 [0,56; 0,85]	0,0003
Datenschnitt 10.11.2014. a: Anzahl der Patienten eingeschlossen in der Analyse (ITT). b: Patienten, die im Studienverlauf eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (QLQ-C30 und -MY20) bzw. ≥ 5 Punkte (FACT/GOG-Ntx) gegenüber Studienbeginn hatten. c: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem nicht-stratifizierten Log-Rank-Test. bzw.: beziehungsweise; FACT/GOG-Ntx: Functional Assessment Of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; QLQ: Quality Of Life Questionnaire; Vd: Bortezomib und Dexamethason; vs.: versus. Quelle: (Amgen 2016a)								

Die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um mindestens 10 Punkte (QLQ-C30 und -MY20) bzw. um mindestens 5 Punkte (FACT/GOG-Ntx) gegenüber Studienbeginn ist in Tabelle 4-34 dargestellt. In der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ wurde die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Kd statistisch signifikant verlängert (HR [95 %-KI]: 0,78 [0,65; 0,93]; $p=0,0041$). Diese Ergebnisse der Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ werden in der Gesamtschau von den weiteren Symptom- und Funktionsskalen der Fragebögen QLQ-C30 und -MY20 bestätigt. Insbesondere in den QLQ-C30-Skalen „physische Funktion“ sowie die QLQ-MY20-Skala „Nebenwirkungen der Behandlung“ wurde die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung statistisch signifikant verbessert.

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

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

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

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

4.3.1.3.1.7 Sicherheit – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von Sicherheit

Studie	Operationalisierung
ENDEAVOR	<p>Unerwünschte Ereignisse (treatment-emergent) von erster Gabe der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der Safety-Population (randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Studienmedikation erhielten).</p> <p>Dokumentation der unerwünschten Ereignisse gemäß NCI-CTCAE-Kriterien Version 4.03 und MedDRA-Kodierung Version 15.1.</p> <p>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 • Patienten mit ≥ 1 zum dauerhaften Absetzen von Bortezomib oder Carfilzomib führendem UE • Tod innerhalb ≤ 30 Tagen 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 ○ Hämorrhagische UE ○ Hepatische UE ○ Infektionen ○ Maligne oder nicht spezifizierte Tumore ○ Neuropathien ○ Pulmonale UE ○ Renale UE ○ Thromboembolische UE ○ Thrombotische mikroangiopathische UE ○ Vaskuläre UE

Studie	Operationalisierung
	CTC: Common Terminology Criteria; MedDRA: Medical Dictionary For Regulatory Activities; NCI-CTCAE: National Cancer Institute - Common Terminology Criteria For Adverse Events; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ENDEAVOR	niedrig	nein	ja	ja	ja	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 4.03 bestimmt. Die Auswertung basierte auf dem as treated-Prinzip, d. h. die Patienten wurden gemäß der tatsächlich erhaltenen Prüfmedikation ausgewertet. Studienteilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrechen, 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 Sicherheit 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 (Kd: 463 Patienten; Vd: 456 Patienten), zugrunde.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass Studienteilnehmer des Interventions-Arms länger behandelt wurden als die des Kontroll-Arms (mediane Expositionszeit: 48 Wochen im Kd-Arm im Vergleich zu 27 Wochen im Vd-Arm) (Amgen 2017d). 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 4-37: Ergebnisse für Sicherheit – Übersicht über unerwünschte Ereignisse – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kd				Vd				Kd vs. Vd	
	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
≥1 UE										
ENDEAVOR	463	433,9	457 (98,7)	1,0532 [0,9610; 1,1544]	456	334,8	451 (98,9)	1,3471 [1,2283; 1,4773]	0,7819 [0,6865; 0,8905]	0,0002
≥1 UE CTC ≥Grad 3										
ENDEAVOR	463	2.799,5	377 (81,4)	0,1347 [0,1217; 0,1490]	456	2.187,5	324 (71,1)	0,1481 [0,1328; 0,1652]	0,9092 [0,7838; 1,0547]	0,2090
≥1 SUE										
ENDEAVOR	463	4.834,9	273 (59,0)	0,0565 [0,0501; 0,0636]	456	3.326,8	182 (39,9)	0,0547 [0,0473; 0,0633]	1,0321 [0,8556; 1,2450]	0,7411
≥1 SUE ≥Grad 3										
ENDEAVOR	463	5.075,6	241 (52,1)	0,0475 [0,0419; 0,0539]	456	3.477,6	164 (36,0)	0,0472 [0,0405; 0,0550]	1,0069 [0,8257; 1,2278]	0,9462
≥1 zum dauerhaften Absetzen mind. eines Prüfpräparats der Studienmedikation führendes UE										
ENDEAVOR	463	6.306,6	133 (28,7)	0,0211 [0,0178; 0,0250]	456	4.047,3	118 (25,9)	0,0292 [0,0243; 0,0349]	0,7233 [0,5645; 0,9268]	0,0104
≥1 zum dauerhaften Absetzen von Bortezomib oder Carfilzomib führendes UE										
ENDEAVOR	463	6.562,7	116 (25,1)	0,0177 [0,0147; 0,0212]	456	4.181,8	99 (21,7)	0,0237 [0,0194; 0,0288]	0,7466 [0,5710; 0,9763]	0,0327
Tod ≤30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation										
ENDEAVOR	463	6.397,7	24 (5,2)	0,0038 [0,0025; 0,0056]	456	4.169,8	16 (3,5)	0,0038 [0,0024; 0,0063]	0,9776 [0,5193; 1,8404]	0,9442

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

Studie	Kd				Vd				Kd vs. Vd	
	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
UE, die zum Tode führten										
ENDEAVOR	463	6.382,6	30 (6,5)	0,0047 [0,0033; 0,0067]	456	4.145,5	18 (3,9)	0,0043 [0,0027; 0,0069]	1,0825 [0,6035; 1,9418]	0,7903
Datenschnitt 03.01.2017.										
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 oder bis zum Abbruch der Therapie aller Patienten des jeweiligen Studienarms.										
c: Relatives Risiko auf Grundlage der adjustierten Risikoschätzer.										
d: p-Wert aus einer Wald-Statistik eines Poisson-Log-Linear-Modells.										
CTC: Common Terminology Criteria; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib und Dexamethason; vs.: versus.										
Quelle: (Amgen 2017k, Amgen 2017d)										

Die in ENDEAVOR beobachteten unerwünschten Ereignisse sind in Tabelle 4-37 dargestellt. Mindestens ein unerwünschtes Ereignis trat bei 98,7 % der mit Kd behandelten Patienten beziehungsweise bei 98,9 % der Patienten unter Vd auf. Die Wahrscheinlichkeit eines unerwünschten Ereignisses war in der Expositionszeit-adjustierten Analyse unter Behandlung mit Kd signifikant reduziert (RR [95 %-KI]: 0,7819 [0,6865; 0,8905]; p=0,0002). Ebenso war das Risiko für ein Ereignis, das zum dauerhaften Absetzen der Studienmedikation bzw. Bortezomib oder Carfilzomib führte, unter Behandlung mit Kd im Vergleich zu Vd signifikant reduziert (RR [95 %-KI]: 0,7233 [0,5645; 0,9268]; p=0,0104 bzw. 0,7466 [0,5710; 0,9763]; p=0,0327). Ein relatives Risiko zugunsten von Kd im Vergleich zu Vd wurde auch für unerwünschte Ereignisse mit CTC-Grad ≥ 3 festgestellt (RR [95 %-KI]: 0,9092 [0,7838; 1,0547]; p=0,2090). Keine signifikanten Unterschiede traten sowohl für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit CTC-Grad ≥ 3 sowie unerwünschte Ereignisse (die innerhalb von 30 Tagen nach letzter Dosis der Studienmedikation) zum Tod führten auf.

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Sicherheit – Detailübersicht über UE bzw. SUE CTC-Grad ≥ 3 , die bei ≥ 5 % der Patienten in einem der Studienarmen auftraten (Preferred Terms) – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kd				Vd				Kd vs. Vd	
	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
UE CTC-Grad ≥ 3 bei ≥ 5 % der Patienten										
Anämie										
ENDEAVOR	463	6.099,9	76 (16,4)	0,0125 [0,0100; 0,0156]	456	3.982,9	46 (10,1)	0,0115 [0,0087; 0,0154]	1,0788 [0,7480; 1,5558]	0,6848
Hypertonie										
ENDEAVOR	463	5.825,0	67 (14,5)	0,0115 [0,0091; 0,0146]	456	4.060,4	15 (3,3)	0,0037 [0,0022; 0,0061]	3,1136 [1,7788; 5,4500]	<0,0001
Thrombozytopenie										
ENDEAVOR	463	6.346,5	41 (8,9)	0,0065 [0,0048; 0,0088]	456	3.927,4	43 (9,4)	0,0109 [0,0081; 0,0148]	0,5900 [0,3847; 0,9051]	0,0157
Pneumonie										
ENDEAVOR	463	6.252,3	42 (9,1)	0,0067 [0,0050; 0,0091]	456	4.090,7	39 (8,6)	0,0095 [0,0070; 0,0130]	0,7046 [0,4557; 1,0895]	0,1154
Verminderte Lymphozytenzahl										
ENDEAVOR	463	6.183,6	29 (6,3)	0,0047 [0,0033; 0,0067]	456	4.135,5	9 (2,0)	0,0022 [0,0011; 0,0042]	2,1550 [1,0201; 4,5523]	0,0442
Dyspnoe										
ENDEAVOR	463	6.318,1	29 (6,3)	0,0046 [0,0032; 0,0066]	456	4.143,2	10 (2,2)	0,0024 [0,0013; 0,0045]	1,9017 [0,9268; 3,9021]	0,0796
Fatigue										
ENDEAVOR	463	6.300,6	31 (6,7)	0,0049 [0,0035; 0,0070]	456	3.946,8	35 (7,7)	0,0089 [0,0064; 0,0124]	0,5548 [0,3422; 0,8997]	0,0169

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

Studie	Kd				Vd				Kd vs. Vd	
	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Verminderte Thrombozytenzahl										
ENDEAVOR	463	6.335,2	18 (3,9)	0,0028 [0,0018; 0,0045]	456	4.096,6	24 (5,3)	0,0059 [0,0039; 0,0087]	0,4850 [0,2632; 0,8936]	0,0203
Diarrhoe										
ENDEAVOR	463	6.384,3	18 (3,9)	0,0028 [0,0018; 0,0045]	456	3.904,1	39 (8,6)	0,0100 [0,0073; 0,0137]	0,2822 [0,1615; 0,4934]	<0,0001
Neuropathie, peripher										
ENDEAVOR	463	6.507,3	6 (1,3)	0,0009 [0,0004; 0,0021]	456	4.116,4	28 (6,1)	0,0068 [0,0047; 0,0099]	0,1356 [0,0561; 0,3274]	<0,0001
SUE CTC-Grad ≥ 3 bei ≥ 5 % der Patienten										
Schwerwiegende Infektionen und Befall (jegliches PT)										
ENDEAVOR	463	5.702,2	120 (25,9)	0,0210 [0,0176; 0,0252]	456	3.910,8	74 (16,2)	0,0189 [0,0151; 0,0238]	1,1122 [0,8325; 1,4859]	0,4720
Schwerwiegende Pneumonie										
ENDEAVOR	463	6.322,3	37 (8,0)	0,0059 [0,0042; 0,0081]	456	4.113,0	34 (7,5)	0,0083 [0,0059; 0,0116]	0,7080 [0,4444; 1,1278]	0,1460
Schwerwiegende respiratorische, thorakale oder mediastinale Erkrankung (jegliches PT)										
ENDEAVOR	463	6.314,1	37 (8,0)	0,0059 [0,0042; 0,0081]	456	4.102,7	14 (3,1)	0,0034 [0,0020; 0,0058]	1,7172 [0,9284; 3,1763]	0,0848
Schwerwiegende allgemeine Störungen und Beschwerden am Applikationsort (jegliches PT)										
ENDEAVOR	463	6.498,8	31 (6,7)	0,0048 [0,0034; 0,0068]	456	4.155,5	14 (3,1)	0,0034 [0,0020; 0,0057]	1,4159 [0,7532; 2,6614]	0,2802

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

Studie	Kd				Vd				Kd vs. Vd	
	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Schwerwiegende kardiale Erkrankung (jegliches PT)										
ENDEAVOR	463	6.423,2	34 (7,3)	0,0053 [0,0038; 0,0074]	456	4.167,1	17 (3,7)	0,0041 [0,0025; 0,0066]	1,2975 [0,7249; 2,3225]	0,3806
Schwerwiegende gastrointestinale Erkrankung (jegliches PT)										
ENDEAVOR	463	6.461,1	16 (3,5)	0,0025 [0,0015; 0,0040]	456	4.083,6	23 (5,0)	0,0056 [0,0037; 0,0085]	0,4397 [0,2323; 0,8322]	0,0116
Datenschnitt 03.01.2017.										
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 oder bis zum Abbruch der Therapie aller Patienten des jeweiligen Studienarms.										
c: Relatives Risiko auf Grundlage der adjustierten Risikoschätzer.										
d: p-Wert aus einer Wald-Statistik eines Poisson-Log-Linear-Modells.										
CTC: Common Terminology Criteria; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; PT: Preferred Term; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib und Dexamethason; vs.: versus.										
Quelle: (Amgen 2017k, Amgen 2017d)										

Die unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse mit CTC-Grad ≥ 3 , die mindestens in einem der Studienarme bei ≥ 5 % der Patienten auftraten, sind in Tabelle 4-38 nach Preferred Terms aufgeführt. Nach Expositionszeit adjustiert zeigte sich für unerwünschte Ereignisse mit CTC-Grad ≥ 3 , die mindestens in einem der Studienarme mit ≥ 5 % auftraten, ein signifikant reduziertes Risiko unter Behandlung mit Kd im Vergleich zur zVT für folgende unerwünschte Ereignisse: Thrombozytopenie, Fatigue, verminderte Thrombozytenzahl, Diarrhoe und periphere Neuropathie. Dagegen bestand ein höheres Risiko für das Auftreten einer Hypertonie oder verminderten Lymphozytenzahl unter Behandlung mit Kd im Vergleich zu Vd.

Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit CTC-Grad ≥ 3 , die mindestens in einem der Studienarme bei ≥ 5 % der Patienten auftraten, konnte nach Expositionszeit adjustiert, ein signifikanter Unterschied zugunsten von Kd im Vergleich zu Vd für gastrointestinale Erkrankungen gezeigt werden. Für alle anderen Ereignisse konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse CTC-Grad ≥ 3 – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kd				Vd				Kd vs. Vd	
	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Kardiale UE										
Herzinsuffizienz ^e										
ENDEAVOR	463	6.506,5	27 (5,8)	0,0041 [0,0028; 0,0061]	456	4.163,8	9 (2,0)	0,0022 [0,0011; 0,0042]	1,9198 [0,9029; 4,0822]	0,0902
Ischämische Herzerkrankung ^f										
ENDEAVOR	463	6.548,4	12 (2,6)	0,0018 [0,0010; 0,0032]	456	4.190,5	7 (1,5)	0,0017 [0,0008; 0,0035]	1,0970 [0,4319; 2,7864]	0,8456
Kardiale Arrhythmien ^f										
ENDEAVOR	463	6.483,4	17 (3,7)	0,0026 [0,0016; 0,0042]	456	4.051,9	22 (4,8)	0,0054 [0,0036; 0,0082]	0,4829 [0,2565; 0,9094]	0,0242
Kardiomyopathie ^e										
ENDEAVOR	463	6.553,2	11 (2,4)	0,0017 [0,0009; 0,0030]	456	4.199,0	2 (0,4)	0,0005 [0,0001; 0,0019]	3,5242 [0,7811; 15,8993]	0,1013
Torsade de pointes-QT-Verlängerung ^f										
ENDEAVOR	463	6.575,7	8 (1,7)	0,0012 [0,0006; 0,0024]	456	4.069,5	16 (3,5)	0,0039 [0,0024; 0,0064]	0,3094 [0,1324; 0,7230]	0,0067
Hämatologische UE										
Erythrozytopenie ^f										
ENDEAVOR	463	6.092,0	77 (16,6)	0,0126 [0,0101; 0,0158]	456	3.982,6	47 (10,3)	0,0118 [0,0089; 0,0157]	1,0710 [0,7451; 1,5394]	0,7109

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

Studie	Kd				Vd				Kd vs. Vd	
	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Leukozytopenie^e										
ENDEAVOR	463	5.670,6	72 (15,6)	0,0127 [0,0101; 0,0160]	456	3.928,6	40 (8,8)	0,0102 [0,0075; 0,0139]	1,2470 [0,8473; 1,8354]	0,2629
Thrombozytopenie^e										
ENDEAVOR	463	6.111,6	57 (12,3)	0,0093 [0,0072; 0,0121]	456	3.825,3	67 (14,7)	0,0175 [0,0138; 0,0223]	0,5325 [0,3741; 0,7580]	0,0005
Hämorrhagische UE										
Hämorrhagien^e										
ENDEAVOR	463	6.444,6	13 (2,8)	0,0020 [0,0012; 0,0035]	456	4.170,3	6 (1,3)	0,0014 [0,0006; 0,0032]	1,4020 [0,5329; 3,6887]	0,4935
Hepatische UE										
Leberversagen, Fibrose, Zirrhose und andere Leberschäden^e										
ENDEAVOR	463	6.564,3	6 (1,3)	0,0009 [0,0004; 0,0020]	456	4.167,1	1 (0,2)	0,0002 [3,3804 E-05; 0,0017]	3,8089 [0,4586; 31,6373]	0,2157
Leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome^e										
ENDEAVOR	463	6.376,5	19 (4,1)	0,0030 [0,0019; 0,0047]	456	4.141,0	6 (1,3)	0,0014 [0,0007; 0,0032]	2,0565 [0,8213; 5,1492]	0,1237
Infektionen										
Infektionen und Befall										
ENDEAVOR	463	5.419,6	145 (31,3)	0,0268 [0,0227; 0,0315]	456	3.772,2	94 (20,6)	0,0249 [0,0204; 0,0305]	1,0737 [0,8282; 1,3918]	0,5914

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

Studie	Kd				Vd				Kd vs. Vd	
	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Maligne oder nicht spezifizierte Tumore										
Maligne oder nicht spezifizierte Tumore ^{e, g}										
ENDEAVOR	463	6.548,4	20 (4,3)	0,0031 [0,0020; 0,0047]	456	4.145,8	6 (1,3)	0,0014 [0,0007; 0,0032]	2,1103 [0,8475; 5,2549]	0,1086
Neuropathien^h										
Pulmonale UE										
Interstitielle Lungenerkrankung ^f										
ENDEAVOR	463	6.548,8	6 (1,3)	0,0009 [0,0004; 0,0020]	456	4.193,4	2 (0,4)	0,0005 [0,0001; 0,0019]	1,9210 [0,3877; 9,5176]	0,4240
Dyspnoe (HLT)										
ENDEAVOR	463	6.317,4	30 (6,5)	0,0047 [0,0033; 0,0068]	456	4.143,2	10 (2,2)	0,0024 [0,0013; 0,0045]	1,9675 [0,9618; 4,0247]	0,0638
Renale UE										
Akutes Nierenversagen ^e										
ENDEAVOR	463	6.516,4	26 (5,6)	0,0040 [0,0027; 0,0059]	456	4.143,3	15 (3,3)	0,0036 [0,0022; 0,0060]	1,1021 [0,5838; 2,0807]	0,7643
Chronische Nierenerkrankung ^e										
ENDEAVOR	463	6.523,6	12 (2,6)	0,0018 [0,0010; 0,0032]	456	4.198,4	2 (0,4)	0,0005 [0,0001; 0,0019]	3,8614 [0,8642; 17,2530]	0,0769
Thromboembolische UE										
Embolische und thrombotische Ereignisse ^e										
ENDEAVOR	463	6.306,7	36 (7,8)	0,0057 [0,0041; 0,0079]	456	4.139,1	19 (4,2)	0,0046 [0,0029; 0,0072]	1,2435 [0,7133; 2,1678]	0,4421

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

Studie	Kd				Vd				Kd vs. Vd	
	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	N ^a	Expositionszeit (Monate) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Thrombotisch mikroangiopathische UE										
Arterielle thromboembolische Ereignisse ^e										
ENDEAVOR	463	6.526,3	14 (3,0)	0,0021 [0,0013; 0,0036]	456	4.190,0	7 (1,5)	0,0017 [0,0008; 0,0035]	1,2840 [0,5183; 3,1813]	0,5891
Vaskuläre UE										
Hypertonie ^f										
ENDEAVOR	463	5.779,6	72 (15,6)	0,0125 [0,0099; 0,0157]	456	4.060,4	15 (3,3)	0,0037 [0,0022; 0,0061]	3,3722 [1,9334; 5,8817]	<0,0001
Vaskuläre hypotensive Erkrankungen (HLT)										
ENDEAVOR	463	6.568,9	6 (1,3)	0,0009 [0,0004; 0,0020]	456	4.073,2	14 (3,1)	0,0034 [0,0020; 0,0058]	0,2657 [0,1021; 0,6915]	0,0066
Datenschnitt 03.01.2017.										
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 oder bis zum Abbruch der Therapie aller Patienten des jeweiligen Studienarms.										
c: Relatives Risiko auf Grundlage der adjustierten Risikoschätzer.										
d: p-Wert aus einer Wald-Statistik eines Poisson-Log-Linear-Modells.										
e: SMQN: Standardized MedDRA Query (Narrow Scope).										
f: SMQB: Standardized MedDRA Query (Broad Scope).										
g: Im Kd-Arm waren hiervon 6 (1,3 %) UE Plasmozytome und 5 (1,1 %) UE multiple Myelome. Im Vd-Arm war hiervon ein (0,2 %) UE ein multiples Myelom.										
h: Analysen zu peripheren Neuropathien sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.7.1 dargestellt.										
HLT: High Level Term; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; SMQB: Standardized MedDRA Query (Broad Scope); SMQN: Standardized MedDRA Query (Narrow Scope); UE: unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib und Dexamethason; vs.: versus.										
Quelle: (Amgen 2017k, Amgen 2017d)										

Die relevanten a priori definierten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (CTC-Grad ≥ 3) sind in Tabelle 4-39 dargestellt. Gruppenunterschiede von mehr als fünf Prozentpunkten traten zwischen den Behandlungsarmen bei den Ereignissen Erythrozytopenie, Leukozytopenie, Infektionen und Befall sowie Hypertonie auf. Unter Berücksichtigung der Expositionszeit war das relative Risiko unter Behandlung mit Kd im Vergleich zur zVT für das Auftreten von kardialen Arrhythmien, einer Torsade de pointes-QT-Verlängerung, Thrombozytopenie als auch einer vaskulären hypotensiven Erkrankung signifikant reduziert, wohingegen sie für das Auftreten einer Hypertonie erhöht war.

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.

4.3.1.3.1.7.1 Periphere Neuropathie – RCT

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von periphere Neuropathie

Studie	Operationalisierung
ENDEAVOR	<p>Ereignisse von Studienbeginn bis 30 Tage nach letzter Studienmedikation. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der Safety-Population (randomisierte Studienteilnehmer, die mindestens eine Studienmedikation erhielten).</p> <p>Festlegung der peripheren Neuropathien mittels neurologischer, ärztlicher Untersuchung (Vibrationsmessung mit einer 128-Hz-Stimmgabel, Sensibilitätsprüfung, Prüfung des Achillessehnenreflexes, Beurteilung der Muskelkraft und Bestimmung des Schweregrads der Neuropathie).</p> <p>Die Auswertung der peripheren Neuropathien erfolgte basierend auf der standardisierten MedDRA Query (Narrow Scope) (SMQN) für CTC-Grad ≥ 2 und ≥ 3.</p> <p>Es wurden gemäß Expositionszeit adjustierte Inzidenzraten dargestellt.</p>
<p>CTC: Common Terminology Criteria; Hz: Hertz; MedDRA: Medical Dictionary For Regulatory Activities; SMQN: Standardized MedDRA Query (Narrow Scope); 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 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für periphere Neuropathien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

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

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

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für periphere Neuropathien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kd				Vd				Kd vs. Vd	
	N ^a	Expositionszeit (Tage) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	N ^a	Expositionszeit (Tage) ^b	Ereignis (%)	Risikoschätzer [95 %-KI]	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Periphere Neuropathie mit CTC-Grad ≥2^e										
ENDEAVOR	463	6.163,2	32 (6,9)	0,0052 [0,0037; 0,0073]	456	3.294,7	159 (34,9)	0,0483 [0,0413; 0,0564]	0,1076 [0,0736; 0,1573]	<0,0001
Periphere Neuropathie mit CTC-Grad ≥3^e										
ENDEAVOR	463	6.472,6	11 (2,4)	0,0017 [0,0009; 0,0031]	456	4.088,8	44 (9,6)	0,0108 [0,0080; 0,0145]	0,1579 [0,0816; 0,3058]	<0,0001
Datenschnitt 03.01.2017. a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (Safety-Population). b: Summe der Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis oder bis zum Abbruch der Therapie aller Patienten des jeweiligen Studienarms. c: Relatives Risiko auf Grundlage der adjustierten Risikoschätzer. d: p-Wert aus einer Wald-Statistik eines Poisson-Log-Linear-Modells. e: SMQN: Standardized MedDRA Query (Narrow Scope). ARR: absolute Risikoreduktion; CTC: Common Terminology Criteria; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; Vd: Bortezomib und Dexamethason; vs.: versus. Quelle: (Amgen 2017d, Amgen 2017l)										

Periphere Neuropathien traten unter Kd signifikant seltener auf als im Vergleich zu Vd (Tabelle 4-42). Periphere Neuropathien mit CTC-Grad ≥ 2 traten unter Kd im Vergleich zu Vd fünfmal seltener auf (Kd: 6,9 %; Vd: 34,9 %; RR [95 %-KI]: 0,1076 [0,0736; 0,1573]; p-Wert < 0,0001). Schwergradige Neuropathien mit CTC-Grad ≥ 3 traten unter Kd viermal seltener im Vergleich zu Vd auf (Kd: 2,4 %; Vd: 9,6 %; RR [95 %-KI]: 0,1579 [0,0816; 0,3058]; p < 0,0001).

Diese Überlegenheit von Carfilzomib wurde auch im Vergleich zur subkutanen Bortezomibgabe gezeigt, die bezüglich neurologischer Toxizitäten als besser verträglich gilt. 84,6 % der Patienten im Vd-Arm erhielten Bortezomib subkutan. Auch im Vergleich zur subkutanen Bortezomibgabe entwickelten sich unter Kd signifikant weniger periphere Neuropathien mit CTC-Grad ≥ 2 (Kd: 7,6 %; Vd: 36,8 %; OR [95 %-KI]: 0,142 [0,090; 0,222]; p < 0,0001) (Amgen 2017d). Insgesamt mussten lediglich 0,4 % der Kd-Patienten (vs. 8,8 % der Vd-Patienten) ihre Therapie aufgrund einer peripheren Neuropathie abbrechen. Damit gehörte die periphere Neuropathie im Vd-Arm zu den häufigsten toxizitätsbedingten Ursachen, die zu einem Abbruch der Therapie führten (Amgen 2017l).

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)
 - FACT/GOG-Ntx Skala „Neurotoxizität“
- Sicherheit
 - Patienten mit ≥ 1 UE
 - Patienten mit ≥ 1 UE CTC-Grad ≥ 3
 - Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

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

- Patienten mit ≥ 1 zum dauerhaften Absetzen mindestens eines Prüfpräparats der Studienmedikation führendem UE
- Tod ≤ 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation

Im Nachfolgenden werden die Ergebnisse der Interaktionstests für die oben aufgeführten Endpunkte in tabellarischer Form dargestellt (Tabelle 4-43, Tabelle 4-44, Tabelle 4-45 und Tabelle 4-46). Eine Detaildarstellung der einzelnen Subgruppenergebnisse erfolgt beim Vorliegen eines Belegs (p-Wert des Interaktionstests $\leq 0,05$) auf Interaktion (Tabelle 4-47, Tabelle 4-48, Tabelle 4-49 und Tabelle 4-50) (IQWiG 2017).

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

Tabelle 4-43: Ergebnisse der Interaktionstests der Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie und Gesamtansprechrates

Subgruppe \ Endpunkt	OS ^a	PFS ^a	ZBnT ^a	ORR ^b
Alter (<65 J., $65-74$ J., ≥ 75 J.)	0,6337	0,6292	0,6076	0,2418
Geschlecht (m, w)	0,8955	0,1817	0,0513	0,0377
Ethnie (weiß, farbige, asiatisch, andere)	0,9241	0,6697	0,6377	0,9951
Region (Osteuropa, Westeuropa, Nordamerika, Südamerika, Asien-Pazifik)	0,6467	0,6436	0,7250	0,2178
ECOG Performance-Status^c (0, 1, ≥ 2)	0,3160	0,0575	0,7058	0,4936
Periphere Neuropathie in Anamnese (nein, ja) (Grad 1, \geq Grad 2, unbekannt)	0,1344 0,9755	0,9712 0,2001	0,6149 0,3409	0,6012 0,5361
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (ISS)^d (I, II oder III)	0,4737	0,3390	0,7144	0,2580
β_2-Mikroglobulinspiegel ($<3,5$ mg/l, $\geq 3,5$ mg/l)	0,2110	0,3549	0,6659	0,6905
Zytogenetische Risikogruppe^e (hoch, standard, unbekannt, fehlend)	0,0076	0,0215	0,5911	0,8980
Anzahl Vortherapien (IVRS) (1, 2-3)	0,6312	0,2078	0,2538	0,3175

Subgruppe \ Endpunkt	OS^a	PFS^a	ZBnT^a	ORR^b
Anzahl Vortherapien (1,2, ≥3)	0,8630	0,4534	0,1975	0,2127
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein)	0,6831	0,5831	0,3388	0,0336
Bortezomib-Vortherapie (ja, nein)	0,6241	0,5453	0,3547	0,0876
Lenalidomid-Vortherapie (ja, nein)	0,1400	0,0257	0,0271	0,1911
Thalidomid-Vortherapie (ja, nein)	0,2989	0,8868	0,7888	0,4929
Bortezomib-Gabe (s.c., i.v.)	0,6912	0,1826	0,3985	0,1483
<p>OS: Datenschnitt 03.01.2017; PFS, ZBnT, ORR: Datenschnitt 10.11.2014.</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>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; ISS: Internationales Staging-System; i.v.: intravenös; ISS: Internationales Staging System; IVRS: Interactive Voice Response System; J.: Jahre; l: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; ORR: Gesamtansprechrage; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; PN: periphere Neuropathie; s.c.: subkutan; w: weiblich, ZBnT: Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie.</p> <p>Quelle: (Amgen 2017j, Amgen 2017e, Amgen 2017i, Amgen 2017h)</p>				

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

Tabelle 4-44: 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 (18-65 J, >65 J.)	0,2400	0,0412	0,0080	0,6418	0,1115	0,5054
Geschlecht (m, w)	0,5558	0,6145	0,2110	0,0542	0,3029	0,4241
Ethnie (weiß, farbig, asiatisch, andere)	0,8307	0,7468	0,8964	0,6364	0,1689	0,2653
Region (Osteuropa, Westeuropa, Nordamerika, Südamerika, Asien-Pazifik)	0,6538	0,7769	0,8045	0,4841	0,3247	0,5252
ECOG Performance-Status^b (0, 1, ≥2)	0,8787	0,0223	0,9484	0,1297	0,9270	0,5531
Periphere Neuropathie zu Studienbeginn (nein, Grad 1, ≥Grad 2, unbekannt)	0,9281	0,5921	0,4287	0,2555	0,3567	0,4572
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (ISS) (I, II oder III)	0,6156	0,7403	0,2821	0,2647	0,1321	0,8753
β₂-Mikroglobulinspiegel (<3,5 mg/l, ≥3,5 mg/l)	0,6362	0,2443	0,3300	0,1815	0,0599	0,6753
Zytogenetische Risikogruppe (hoch, standard, unbekannt, fehlend)	0,3656	0,1472	0,4228	0,6587	0,4317	0,1496

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

Endpunkt ^a Subgruppe	QLQ-C30					
	„Gesamtgesundheitszustand/ -Lebensqualität“	„Physische Funktion“	„Rollenfunktion“	„Fatigue“	„Übelkeit/ Erbrechen“	„Schmerz“
Anzahl Vortherapien (1, 2-3)	0,1767	0,7522	0,7957	0,2058	0,0236	0,8319
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein)	0,0537	0,2392	0,3449	0,8441	0,0505	0,5882
Bortezomib-Vortherapie (ja, nein)	0,0498	0,1582	0,2253	0,7320	0,0340	0,3356
Lenalidomid-Vortherapie (ja, nein)	0,5036	0,5827	0,3484	0,8080	0,5091	0,9197
Thalidomid-Vortherapie (ja, nein)	0,1915	0,0983	0,2135	0,0389	0,2726	0,8614
Bortezomib-Gabe (s.c., i.v.)	0,4413	0,2260	0,6617	0,8419	0,9221	0,9883
ORR-Responder (ja, nein)	0,3201	0,8852	0,2819	0,6136	0,4521	0,4744
Ansprechen ≥VGPR (ja, nein)	0,7791	0,8442	0,4571	0,9956	0,5948	0,9799
Datenschnitt 10.11.2014. a: Zeit bis zur Verschlechterung. Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox-Regressions-Modell. b: Werte zu Studienbeginn. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; i.v.: intravenös; J.: Jahre; l: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; ORR: Gesamtansprechrates; QLQ: Quality Of Life Questionnaire; s.c.: subkutan; VGPR: sehr gute partielle Remission; w: weiblich. Quelle: (Amgen 2017g)						

Tabelle 4-45: Ergebnisse der Interaktionstests der gesundheitsbezogene Lebensqualität (QLQ-MY20 und FACT/GOG-Ntx Skala, post-hoc)

Endpunkt ^a Subgruppe	QLQ-MY20		FACT/GOG-Ntx Skala
	„Krankheits- symptome“	„Nebenwirkung der Behandlung“	„Neurotoxizität“
Alter (18-65 J, >65 J.)	0,4617	0,2145	0,2434
Geschlecht (m, w)	0,2753	0,7946	0,7344
Ethnie (weiß, farbige, asiatisch, andere)	0,9536	0,3542	0,8424
Region (Osteuropa, Westeuropa, Nord- amerika, Südamerika, Asien-Pazifik)	0,8589	0,7805	0,2081
ECOG Performance-Status^b (0, 1, ≥2)	0,6196	0,1920	0,2422
Periphere Neuropathie zu Studienbeginn (nein, Grad 1, ≥Grad 2, unbekannt)	0,2070	0,1207	0,0629
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (ISS) (I, II oder III)	0,7284	0,8060	0,8686
β₂-Mikroglobulinspiegel (<3,5 mg/l, ≥3,5 mg/l)	0,5128	0,5774	0,8283
Zytogenetische Risikogruppe (hoch, standard, unbekannt, fehlend)	0,8918	0,4235	0,3354
Anzahl Vortherapien (1, 2-3)	0,9604	0,1466	0,4035
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein)	0,2823	0,0562	0,2032
Bortezomib-Vortherapie (ja, nein)	0,4742	0,0480	0,1273
Lenalidomid-Vortherapie (ja, nein)	0,8493	0,7032	0,0146
Thalidomid-Vortherapie (ja, nein)	0,7657	0,0616	0,7705
Bortezomib-Gabe (s.c., i.v.)	0,6376	0,4091	0,3690

Endpunkt ^a Subgruppe	QLQ-MY20		FACT/GOG-Ntx Skala
	„Krankheits- symptome“	„Nebenwirkung der Behandlung“	„Neurotoxizität“
ORR-Responder (ja, nein)	0,7273	0,1157	0,2156
Ansprechen \geqVGPR (ja, nein)	0,4054	0,4121	0,2905
Datenschnitt 10.11.2014. a: Zeit bis zur Verschlechterung. Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem Cox-Regressions-Modell. b: Werte zu Studienbeginn. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FACT/GOG-Ntx: Functional Assessment Of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity; ISS: Internationales Staging-System; i.v.: intravenös; J.: Jahre; l: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; ORR: Gesamtansprechrte; QLQ: Quality Of Life Questionnaire; s.c.: subkutan; VGPR: sehr gute partielle Remission; w: weiblich. Quelle: (Amgen 2017g)			

Tabelle 4-46: Ergebnisse der Interaktionstests der Sicherheit

Endpunkt^a Subgruppe	≥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
Alter (<65 J., 65-74 J., ≥75 J.)	0,8110	0,9013	0,3372	0,5928	0,5673
Geschlecht (m, w)	0,4326	0,1525	0,2994	0,2746	0,7919
Ethnie (weiß, farbige, asiatisch, andere)	0,9999	0,6555	0,5621	0,5930	0,8877
Region (Osteuropa, Westeuropa, Nordamerika, Südamerika, Asien-Pazifik)	1,0000	0,3086	0,8369	0,7987	0,9894
ECOG Performance-Status^b (0, 1, ≥2)	0,7006	0,0855	0,4877	0,6909	0,4207
Periphere Neuropathie in Anamnese (nein, ja)	0,2102	0,5861	0,5484	0,3075	0,5455
(Grad 1, ≥Grad 2, unbekannt)	1,0000	0,9323	0,6287	0,5707	0,8507
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (ISS) (I, II oder III)	0,8127	0,2803	0,2068	0,7316	0,3043
β₂-Mikroglobulinspiegel (<3,5 mg/l, ≥3,5 mg/l)	0,3898	0,7987	0,6313	0,5098	0,4557
Zytogenetische Risikogruppe (hoch, standard, unbekannt, fehlend)	0,9998	0,6981	0,5056	0,9389	0,2559

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

Endpunkt^a Subgruppe	≥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 (IVRS) (1, 2-3)	0,1614	0,6484	0,7349	0,7818	0,3634
Anzahl Vortherapien (1, 2, ≥3)	0,6363	0,4814	0,6368	0,0168	0,7468
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein)	0,7457	0,1824	0,4081	0,7282	0,3360
Bortezomib-Vortherapie (ja, nein)	0,7408	0,2699	0,3457	0,8599	0,3282
Lenalidomid-Vortherapie (ja, nein)	0,3825	0,6005	0,2321	0,4016	0,5198
Thalidomid-Vortherapie (ja, nein)	0,4728	0,4944	0,4492	0,3272	0,0390
Bortezomib-Gabe (s.c., i.v.)	0,3844	0,4576	0,1198	0,1671	0,5388
<p>Datenschnitt 03.01.2017.</p> <p>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.</p> <p>b: Werte zu Studienbeginn.</p> <p>CTC: Common Terminology Criteria; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ISS: Internationales Staging-System; i.v.: intravenös; IVRS: Interactive Voice Response System; J.: Jahre; l: Liter; m: männlich; mg: Milligramm; s.c.: subkutan; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich.</p> <p>Quelle: (Amgen 2017f)</p>					

Für Subgruppen deren Interaktionstest einen p-Wert $\leq 0,05$ zeigte, werden nachfolgend die Ergebnisse der jeweiligen Subgruppen im Detail dargestellt (Tabelle 4-47, Tabelle 4-48, Tabelle 4-49 und Tabelle 4-50).

Für den Endpunkt Sicherheit (außer ≥ 1 zum dauerhaften Absetzen mind. eines Prüfpräparats der Studienmedikation führendes UE und Tod ≤ 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation) konnte für kein Subgruppenmerkmal ein Beleg auf eine Interaktion festgestellt werden.

Tabelle 4-47: Detaildarstellung der Subgruppenanalysen – Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie

Subgruppen	Kd			Vd			Kd vs. Vd	
	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								
Zytogenetische Risikogruppe ^c								
hoch	97	55 (56,7)	29,7	113	65 (57,5)	24,6	0,842 [0,588; 1,206]	0,1544
standard	284	106 (37,3)	n. e.	291	116 (39,9)	42,2	0,843 [0,647; 1,097]	0,1057
unbekannt	55	13 (23,6)	51,3	30	16 (53,3)	26,5	0,275 [0,132; 0,574]	0,0002
fehlend	28	15 (53,6)	29,2	31	12 (38,7)	42,8	1,675 [0,784; 3,579]	0,8913
Progressionsfreies Überleben								
Zytogenetische Risikogruppe ^c								
hoch	97	56 (57,7)	8,8	113	71 (62,8)	6,0	0,648 [0,456; 0,921]	0,0075
standard	284	81 (28,5)	n. e.	291	142 (48,8)	10,2	0,435 [0,331; 0,572]	<0,0001
unbekannt	55	20 (36,4)	18,6	30	16 (53,3)	9,3	0,458 [0,237; 0,885]	0,0077
fehlend	28	14 (50,0)	7,9	31	14 (45,2)	13,2	1,368 [0,651; 2,875]	0,8490
Lenalidomid-Vortherapie								
ja	177	85 (48,0)	12,9	177	103 (58,2)	7,3	0,685 [0,513; 0,913]	0,0052
nein	287	86 (30,0)	22,2	288	140 (48,6)	10,2	0,437 [0,333; 0,573]	<0,0001

Subgruppen	Kd			Vd			Kd vs. Vd	
	N ^a	Ereignis (%)	Zeit bis zum Ereignis in Tagen	N ^a	Ereignis (%)	Zeit bis zum Ereignis in Tagen	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie								
Lenalidomid-Vortherapie								
ja	177	55 (31,1)	21,3	177	77 (43,5)	12,3	0,611 [0,432; 0,864]	0,0024
nein	287	50 (17,4)	n. e.	288	104 (36,1)	14,9	0,354 [0,252; 0,497]	<0,0001
OS: Datenschnitt 03.01.2017; PFS, ZBnT: Datenschnitt 10.11.2014. a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT). b: Einseitiger p-Wert basierend auf dem nicht-stratifizierten Log-Rank-Test. c: 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. HR: Hazard Ratio; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; n. e.: nicht erreicht; Vd: Bortezomib und Dexamethason; vs.: versus. Quelle: (Amgen 2017j, Amgen 2017e, Amgen 2017h)								

Für die Endpunkte **Gesamtüberleben** und **progressionsfreies Überleben** lag eine Effektmodifikation nach zytogenetischer Risikogruppe vor. Für die Kategorien „hoch, standard und unbekannt“ zeigte sich ein Effekt zugunsten von Kd. Für die Kategorie „fehlend“ wurde ein gegenläufiger Effekt beobachtet. Aufgrund der kleinen Ereigniszahlen in dieser Gruppe kann dies als zufälliges, nicht relevantes Ergebnis interpretiert werden. Eine Effektmodifikation kann daher ausgeschlossen werden.

Für die Endpunkte **progressionsfreies Überleben** und **Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie** zeigte sich eine Effektmodifikation für die Kategorie Lenalidomid-Vortherapie. Für beide Endpunkte waren die Effekte für vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patienten gleichgerichtet und statistisch signifikant zugunsten von Kd. Eine Effektmodifikation ist daher auszuschließen.

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

Tabelle 4-48: Detaildarstellung der Subgruppenanalysen – Endpunkt Gesamtansprechrates

Subgruppen	Kd		Vd		Kd vs. Vd			
	N ^a	Ereignisse (%)	N ^a	Ereignisse (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	p-Wert ^b
Gesamtansprechrates								
Geschlecht								
männlich	240	172 (71,7)	229	143 (62,4)	1,521 [1,032; 2,242]	1,148 [1,010; 1,305]	0,092 [0,003; 0,181]	0,0169
weiblich	224	185 (82,6)	236	148 (62,7)	2,820 [1,826; 4,356]	1,317 [1,174; 1,478]	0,199 [0,115; 0,282]	<0,0001
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie								
ja	258	183 (70,9)	259	158 (61,0)	1,560 [1,081; 2,251]	1,163 [1,026; 1,317]	0,099 [0,014; 0,184]	0,0087
nein	206	174 (84,5)	206	133 (64,6)	2,984 [1,860; 4,789]	1,308 [1,164; 1,471]	0,199 [0,112; 0,286]	<0,0001
Datenschnitt 10.11.2014.								
a: Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Patienten (ITT).								
b: Einseitiger p-Wert basierend auf dem nicht-stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test.								
ARR: absolute Risikoreduktion; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; OR: Odds Ratio; Vd: Bortezomib und Dexamethason; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.								
Quelle: (Amgen 2017i)								

Für den Endpunkt **Gesamtansprechrates** lag eine Interaktion in der Kategorie Geschlecht vor. Bei beiden Patientengruppen waren die Effekte statistisch signifikant zugunsten von Kd gleichgerichtet. Eine Effektmodifikation ist daher unwahrscheinlich. Für die Kategorie Proteasom-Inhibitor-Vortherapie waren die Effekte gleichgerichtet und signifikant zugunsten von Kd. Eine Effektmodifikation kann daher ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-49: Detaildarstellung der Subgruppenanalysen – Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Zeit bis zur Verschlechterung, post-hoc)

Studie	Kd			Vd			Kd vs. Vd	
	N ^a	Ereignis (%)	Zeit bis zum Ereignis in Tagen	N ^a	Ereignis (%)	Zeit bis zum Ereignis in Tagen	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
„Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ (QLQ-C30)								
Bortezomib-Vortherapie								
ja	250	138 (55,2)	88	252	127 (50,4)	106	0,92 [0,72; 1,17]	0,4652
nein	214	106 (49,5)	141	213	121 (56,8)	85	0,64 [0,49; 0,84]	0,0006
„Physische Funktion“ (QLQ-C30)								
Alter								
18-65 J.	241	119 (49,4)	169	233	97 (41,6)	168	1,00 [0,77; 1,31]	0,9835
>65 J.	223	102 (45,7)	155	232	117 (50,4)	92	0,67 [0,51; 0,88]	0,0028
ECOG PS ^c								
0	221	121 (54,8)	141	232	108 (46,6)	141	1,00 [0,77; 1,30]	0,9798
1	211	92 (43,6)	225	203	100 (49,3)	110	0,69 [0,52; 0,92]	0,0086
≥2	32	8 (25,0)	n. b.	30	6 (20,0)	n. b.	0,77 [0,27; 2,25]	0,6261
„Rollenfunktion“ (QLQ-C30)								
Alter								
18-65 J.	241	150 (62,2)	64	233	120 (51,5)	113	1,18 [0,93; 1,50]	0,1658
>65 J.	223	130 (58,3)	86	232	134 (57,8)	63	0,76 [0,59; 0,96]	0,0190
„Übelkeit/Erbrechen“ (QLQ-C30)								
Anzahl Vortherapien								
1	231	63 (27,3)	n. b.	229	74 (32,3)	251	0,60 [0,43; 0,84]	0,0027

Studie	Kd			Vd			Kd vs. Vd	
	N ^a	Ereignis (%)	Zeit bis zum Ereignis in Tagen	N ^a	Ereignis (%)	Zeit bis zum Ereignis in Tagen	HR [95 %-KI]	p-Wert ^b
2-3	233	90 (38,6)	258	236	78 (33,1)	280	0,97 [0,71; 1,32]	0,8417
Bortezomib-Vortherapie								
ja	250	86 (34,4)	399	252	76 (30,2)	284	0,96 [0,70; 1,31]	0,7810
nein	214	67 (31,3)	n. b.	213	76 (35,7)	197	0,61 [0,44; 0,85]	0,0031
„Fatigue“ (QLQ-C30)								
Thalidomid-Vortherapie								
ja	211	145 (68,7)	57	247	146 (59,1)	58	1,06 [0,84; 1,34]	0,5999
nein	253	156 (61,7)	57	218	134 (61,5)	57	0,77 [0,61; 0,98]	0,0234
„Nebenwirkung der Behandlung“ (QLQ-MY20)								
Bortezomib-Vortherapie								
ja	250	115 (46,0)	195	252	111 (44,0)	120	0,82 [0,63; 1,06]	0,1269
nein	214	103 (48,1)	196	213	124 (58,2)	86	0,52 [0,40; 0,68]	<0,0001
„Neurotoxizität“ (FACT/GOG-Ntx Skala)								
Lenalidomid-Vortherapie								
ja	177	22 (12,4)	n. b.	177	42 (23,7)	n. b.	0,39 [0,23; 0,66]	0,0002
nein	287	50 (17,4)	n. b.	288	42 (14,6)	n. b.	0,88 [0,58; 1,33]	0,5273
Datenschnitt 10.11.2014.								
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: Werte zu Studienbeginn.								
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; FACT/GOG-Ntx: Functional Assessment Of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity; ITT: Intention To Treat; i.v.: intravenös; J.: Jahre; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; PS: Performance Status; QLQ: Quality Of Life Questionnaire; s.c.: subkutan; Vd: Bortezomib und Dexamethason, vs.: versus.								
Quelle: (Amgen 2017b)								

Für die Skala „Übelkeit/Erbrechen“ (QLQ-C30) des Endpunkts **Symptomatik** zeigte sich eine Modifikation für die Kategorien Anzahl Vortherapien und Bortezomib-Vorbehandlung basierend auf der Analyse „Zeit bis zur Verschlechterung“. In beiden waren die Effekte gleichgerichtet zugunsten von Kd. Für Patienten mit einer Vortherapie bzw. keiner Vorbehandlung mit Bortezomib war der Behandlungseffekt signifikant, für Patienten mit zwei bis drei Vortherapien bzw. mit Bortezomib-Vortherapie wurde keine statistische Signifikanz erreicht. Für die Symptomskala „Fatigue“ (QLQ-C30) lag ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Kd für Patienten ohne Lenalidomid-Vorbehandlung vor. Für Patienten mit Lenalidomid-Vorbehandlung zeigte sich ein gegenläufiger Effekt. Da es sich um eine nicht präspezifizierte Analyse handelt, kann dies auch ein zufälliges Ergebnis sein. Eine Effektmodifikation ist daher als unwahrscheinlich anzusehen.

Für die Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ (QLQ-C30), basierend auf der Analyse „Zeit bis zur Verschlechterung“, des Endpunktes **gesundheitsbezogene Lebensqualität** zeigte sich eine positive Interaktion in der Kategorie Bortezomib-Vorbehandlung. Für beide Patientengruppen (mit und ohne Vortherapie) waren die Effekte zugunsten von Kd gleichgerichtet. Eine Effektmodifikation kann daher ausgeschlossen werden.

Eine Interaktion zeigte sich auch für die Skala „physische Funktion“ (QLQ-C30) Kategorie Alter. Patienten, älter als 65 Jahre, zeigten einen statistisch signifikanten positiven Effekt zugunsten von Kd. Für jüngere Patienten (18 bis 65 Jahre) lag kein statistisch signifikanter Effekt vor. Da es sich um post-hoc Analyse handelt und die Studie nicht hierauf gepowert war, ist die Wahrscheinlichkeit eines Behandlungseffekts unwahrscheinlich und auszuschließen. Für Patienten, mit ECOG Performance Status von 1 bzw. 2 zu Studienbeginn, zeigte sich ein positiver Effekt zugunsten von Kd. Ein statistisch nicht signifikanter Effekt mit einer Hazard Ratio von 1,00 lag für Patienten mit ECOG Performance Status von 0 zu Studienbeginn vor. Aufgrund der Unterschiede der Patientenzahlen in den drei Gruppen ist auch hier eine Modifikation unwahrscheinlich und auszuschließen.

Für die Skala „Rollenfunktion“ (QLQ-C30) lagen statistisch signifikante Effekte zugunsten von Kd für Patienten älter als 65 Jahre vor. Patienten, die zwischen 18 und 65 Jahre alt waren, wiesen einen gegenläufigen, statistisch nicht signifikanten Effekt auf. 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 Patienten mit Bortezomib-Vorbehandlung der Skala „Nebenwirkungen der Behandlung“ (QLQ-MY20) zeigte sich eine Interaktion, allerdings waren die Effekte in der Subgruppe gleichgerichtet. Diese Subgruppenanalyse war in der Studie nicht präspezifiziert. Aufgrund einer möglichen, nicht auszuschließenden Verzerrung der post-hoc durchgeführten Analyse sind die Ergebnisse nicht aussagekräftig. Insgesamt kann eine Modifikation des Behandlungseffekts ausgeschlossen werden.

Die FACT/GOG-Ntx Skala, wies einen Interaktions-p-Wert von $<0,05$ in Abhängigkeit der Lenalidomid-Vortherapie auf. In der Subgruppenanalyse zeigten sich gleichgerichtete Effekte

zugunsten von Kd. Aufgrund der Unterschiede in der Patientenzahl in den Gruppen und der post-hoc durchgeführten Analyse ist eine Modifikation unwahrscheinlich und auszuschließen.

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

Tabelle 4-50: Detaildarstellung Ergebnisse der Subgruppenanalysen – Endpunkt Sicherheit

Subgruppen	Kd		Vd		Kd vs. Vd			p-Wert ^b
	N ^a	Ereignisse (%)	N ^a	Ereignisse (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	ARR [95 %-KI]	
≥1 zum dauerhaften Absetzen mind. eines Prüfpräparats der Studienmedikation führendes UE								
Anzahl Vortherapien								
1	232	63 (27,2)	226	54 (23,9)	1,187 [0,779; 1,809]	1,136 [0,830; 1,556]	0,033 [-0,052; 0,117]	0,2121
2	157	41 (26,1)	141	46 (32,6)	0,730 [0,442; 1,204]	0,800 [0,562; 1,141]	-0,065 [-0,175; 0,045]	0,1090
≥3	74	29 (39,2)	89	18 (20,2)	2,542 [1,267; 5,101]	1,938 [1,174; 3,197]	0,190 [0,038; 0,341]	0,0040
Tod ≤30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation								
Thalidomid-Vortherapie								
ja	212	9 (4,2)	245	14 (5,7)	0,732 [0,310; 1,726]	0,743 [0,328; 1,682]	-0,015 [-0,059; 0,029]	0,2371
nein	251	21 (8,4)	211	7 (3,3)	2,661 [1,108; 6,389]	2,522 [1,094; 5,816]	0,050 [0,004; 0,097]	0,0118
Datenschnitt 03.01.2017. 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. ARR: absolute Risikoreduktion; ITT: Intention To Treat; KI: Konfidenzintervall; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; OR: Odds Ratio; Vd: Bortezomib und Dexamethason; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus. Quelle: (Amgen 2017f)								

Für den Endpunkt **zum dauerhaften Absetzen mindestens eines Prüfpräparats der Studienmedikation führendes UE** lag eine Interaktion für die Kategorie Vortherapien vor. Für Patienten mit ein bis zwei Vortherapien war der Effekt zugunsten von Kd gleich gerichtet. Für Patienten mit mehr als drei Vortherapien zeigte sich ein gegenläufiger Effekt. Dies ist darauf zurückzuführen, dass hier ein hoher Unterschied in der Patientenzahl in den Gruppen vorliegt, die Patientenzahl in der Gruppe mit mehr als drei Vortherapien gering ist und es sich dabei um ein statistisches Zufallsergebnis handeln könnte. Des Weiteren wurde die Subgruppenanalyse post-hoc durchgeführt, was gleichzeitig hohe Unsicherheiten birgt. Insgesamt ist daher eine Effektmodifikation unwahrscheinlich. Für den Endpunkt **Tod \leq 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation** zeigte sich ebenfalls eine Interaktion. Für Patienten, die mit Thalidomid vortherapiert wurden, zeigte sich ein signifikanter Effekt zugunsten von Kd, für Patienten ohne Thalidomid-Vortherapie wurde ein nicht-signifikanter gegenläufiger Effekt beobachtet. Da es sich auch hier um eine post-hoc durchgeführte Analyse handelt und die entsprechend betroffene Patientenzahl sehr klein ist, ist eine Effektmodifikation, aufgrund der hohen Unsicherheiten, unwahrscheinlich.

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, Gesamtansprechrate, 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 ENDEAVOR. In dieser Studie wurde Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Kd) mit der zVT Bortezomib und Dexamethason (Vd) bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem multiplem Myelom verglichen.

Die Bewertung erfolgte in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie, Ansprechen, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit sowie periphere Neuropathien. Die Ergebnisse werden in nachfolgender Tabelle zusammengefasst (Tabelle 4-51).

Tabelle 4-51: Zusammenfassung der Ergebnisse aus ENDEAVOR

Endpunkte	Ergebnisse (Kd vs. Vd)
Mortalität	
Gesamtüberleben ^a	Monate (Median): 47,6 vs. 40,0 HR [95 %-KI]: 0,791 [0,648; 0,964] p-Wert: 0,0100 ^b
Morbidität	
Progressionsfreies Überleben ^c	Monate (Median): 18,7 vs. 9,4 HR [95 %-KI]: 0,533 [0,437; 0,651] p-Wert: <0,0001 ^b
Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie ^a	Monate (Median): 26,3 vs. 14,4 HR [95 %-KI]: 0,552 [0,464; 0,658] p-Wert: <0,0001 ^b
Ansprechen ^c	Gesamtansprechrates Ereignisse: 76,9 vs. 62,6 % RR [95 %-KI]: 1,229 [1,129; 1,339] p-Wert: <0,0001 ^b
	Tiefe der Remission: ≥CR (sCR+CR) Ereignisse: 12,5 vs. 6,2 % RR [95 %-KI]: 2,006 [1,307; 3,081] p-Wert: 0,0005 ^b
	Tiefe der Remission: ≥VGPR (sCR+CR+VGPR) Ereignisse: 54,3 vs. 28,6 % RR [95 %-KI]: 1,899 [1,612; 2,238] p-Wert: <0,0001 ^b
	Dauer der Remission Monate (Median): 21,3 vs. 10,4 p-Wert: <0,0001 ^b
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^c	Skala „Übelkeit/Erbrechen“ Zeit bis zur Verschlechterung um ≥10 Punkte Tage (Median): 537 vs. 251 HR [95 %-KI]: 0,78 [0,62; 0,98] p-Wert: 0,0271 ^d
	Skala „Schmerz“ Zeit bis zur Verschlechterung um ≥10 Punkte Tage (Median): 169 vs. 121 HR [95 %-KI]: 0,87 [0,72; 1,05] p-Wert: 0,1266 ^d

Endpunkte	Ergebnisse (Kd vs. Vd)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^c	
Skala „Gesamtgesundheitszustand/ Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30)	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte Tage (Median): 113 vs. 85 HR [95 %-KI]: 0,78 [0,65; 0,93] p-Wert: 0,0041 ^d
Skala „physische Funktion“ (EORTC QLQ-C30)	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte Tage (Median): 169 vs. 114 HR [95 %-KI]: 0,82 [0,68; 1,00] p-Wert: 0,0401 ^d
Skala „Nebenwirkungen der Behandlung“ (EORTC QLQ-MY20)	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte Tage (Median): 196 vs. 113 HR [95 %-KI]: 0,65 [0,54; 0,79] p-Wert: $<0,0001^d$
Skala „Neurotoxizität“ (FACT/GOG-Ntx)	Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte Tage (Median): 337 vs. 168 HR [95 %-KI]: 0,69 [0,56; 0,85] p-Wert: 0,0003 ^d
Sicherheit^a	
Expositionszeit	Wochen (Median): 48 vs. 27
Mind. 1 UE	Ereignisse: 98,7 vs. 98,9 % RR [95 %-KI]: 0,7819 [0,6865; 0,8905] ^e p-Wert: 0,0002
Mind. 1 UE CTC-Grad ≥ 3	Ereignisse: 81,4 vs. 71,1 % RR [95 %-KI]: 0,9092 [0,7838; 1,0547] ^e p-Wert: 0,2090
Mind. 1 SUE	Ereignisse: 59,0 vs. 39,9 % RR [95 %-KI]: 1,0321 [0,8556; 1,2450] ^e p-Wert: 0,7411
Mind. 1 SUE CTC-Grad ≥ 3	Ereignisse: 52,1 vs. 36,0 % RR [95 %-KI]: 1,0069 [0,8257; 1,2278] ^e p-Wert: 0,9462
≥ 1 zum dauerhaften Absetzen mind. eines Prüfpräparats der Studienmedikation führendes UE	Ereignisse: 28,7 vs. 25,9 % RR [95 %-KI]: 0,7233 [0,5645; 0,9268] ^e p-Wert: 0,0104
≥ 1 zum dauerhaften Absetzen von Bortezomib oder Carfilzomib führendes UE	Ereignisse: 25,1 vs. 21,7 % RR [95 %-KI]: 0,7466 [0,5710; 0,9763] ^e p-Wert: 0,0327
Tod ≤ 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation	Ereignisse: 5,2 vs. 3,5 % RR [95 %-KI]: 0,9776 [0,5193; 1,8404] ^e p-Wert: 0,9442

Endpunkte	Ergebnisse (Kd vs. Vd)
UE, die zum Tode führten	Ereignisse: 6,5 vs. 3,9 % RR [95 %-KI]: 1,0825 [0,6035; 1,9418] ^e p-Wert: 0,7903
Periphere Neuropathie	Periphere Neuropathie mit CTC-Grad ≥ 2 Ereignisse: 6,9 vs. 34,9 % RR [95 %-KI]: 0,1076 [0,0736; 0,1573] ^e p-Wert: <0,0001
	Periphere Neuropathie mit CTC-Grad ≥ 3 Ereignisse: 2,4 vs. 9,6 % RR [95 %-KI]: 0,1579 [0,0816; 0,3058] ^e p-Wert: <0,0001
<p>a: Datenschnitt 03.01.2017. b: Einseitiger p-Wert. c: Datenschnitt 10.11.2014. b: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem nicht-stratifizierten Log-Rank-Test. e: Relatives Risiko auf Grundlage der adjustierten Risikoschätzer.</p> <p>CR: komplette Remission; CTC: Common Terminology Criteria; EORTC QLQ: European Organisation For Research And Treatment Of Cancer Quality Of Life Questionnaire; FACT/GOG-Ntx: Functional Assessment Of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; mind.: mindestens; n. e.: nicht erreicht; ORR: Gesamtansprechrte; RR: relatives Risiko; sCR: stringente komplette Remission; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib und Dexamethason; VGPR: sehr gute partielle Remission; vs.: versus.</p>	

Mortalität

Patienten unter Behandlung mit Kd hatten im Vergleich zu Patienten unter Vd eine um 21 % signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit (HR [95 %-KI]: 0,791 [0,648; 0,964]; $p=0,0100$). Das mediane Gesamtüberleben lag bei 47,6 Monaten im Kd-Arm und 40,0 Monaten im Vd-Arm.

Die signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos und die Verlängerung des medianen Überlebens um 7,6 Monate durch Kd im direkten Vergleich zu Vd stellt insbesondere vor dem Hintergrund des fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums (rezidiertes und/oder refraktäres multiples Myelom) eine eindeutige und klinisch hoch relevante Verbesserung der Prognose der Patienten dar.

Morbidität

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben war Kd gegenüber Vd deutlich überlegen. Das mediane progressionsfreie Überleben lag im Kd-Arm bei 18,7 Monaten im Vergleich zu 9,4 Monaten im Vd-Arm. Dies entspricht einer signifikanten Verringerung des Risikos einer Krankheitsprogression oder des Todes um 47 % (HR [95 %-KI]: 0,533 [0,437; 0,651]; $p<0,0001$). Das unter Kd erreichte progressionsfreie Überleben von knapp 19 Monaten stellt ein unter einer Zweifachkombination bisher nicht erreichtes Therapieergebnis dar.

Kd zeigte gegenüber Vd ebenfalls einen signifikanten Vorteil bezüglich der Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie. Patienten im Kd-Arm hatten eine um 45 % statistisch signifikant reduzierte Wahrscheinlichkeit eine nachfolgende Therapie zu erhalten (HR [95 %-KI]: 0,552 [0,464; 0,658]; $p < 0,0001$).

Die Überlegenheit von Kd gegenüber Vd konnte auch für die Endpunkte zum Ansprechen gezeigt werden. Die Gesamtansprechrates lag im Kd-Arm bei 76,9 % im Vergleich zu 62,6 % im Vd-Arm. Dies entsprach einer Verbesserung des Gesamtansprechens um 14 Prozentpunkte (RR [95 %-KI]: 1,229 [1,129; 1,339]; $p < 0,0001$). Eine stringente komplette oder komplette Remission (\geq CR) wurde unter Kd im Vergleich zu Vd mehr als doppelt so häufig erreicht (Kd: 12,5 %; Vd: 6,2 %; RR [95 %-KI]: 2,006 [1,307; 3,081] $p = 0,0005$). Auch eine mindestens sehr gute partielle Remission (\geq VGPR) wurde deutlich häufiger unter Kd erreicht (Kd: 54,3 %; Vd: 28,6 %; RR [95 %-KI]: 1,899 [1,612; 2,238]; $p < 0,0001$). Die Behandlung mit Kd führte nicht nur zu einer besseren Qualität (Tiefe) der Remission, sondern sie konnte darüber hinaus auch die Remissionsdauer um 10,9 Monate verlängern (Kd: 21,3 Monate; Vd: 10,4 Monate; $p < 0,0001$).

In der Symptomskala „Übelkeit/Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 wurde die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung unter Kd statistisch signifikant um 286 Tage verlängert (HR [95 %-KI]: 0,78 [0,62; 0,98]; $p = 0,0271$). Darüber hinaus trat unter Kd eine Verschlechterung der Symptomatik „Schmerz“ später ein (HR [95 %-KI]: 0,87 [0,72; 1,05]; $p = 0,1266$). Auch für die Symptomskala „Fatigue“ zeigten sich Vorteile unter Behandlung mit Kd im Vergleich zu Vd (HR [95 %-KI]: 0,91 [0,77; 1,07]; $p = 0,2363$).

Insgesamt erzielte Kd gegenüber Vd im direkten Vergleich eine in der Rezidivsituation mit aktuell verfügbaren Zweifachkombinationen bislang nicht erreichte Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Zeit bis zur nächsten Behandlung, eine Verbesserung der Qualität und Dauer der Remission und einen Aufschub einer Verschlechterung der Symptomatik.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand von drei breit eingesetzten und validierten Fragebögen erhoben: Dem onkologiespezifischen EORTC QLQ-C30, dem myelomspezifischen EORTC QLQ-MY20 sowie dem neurotoxizitätsspezifischen Fragebogen FACT/GOG-Ntx.

Die Überlegenheit von Kd gegenüber Vd zeigte sich ferner in der Analyse der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Für den „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 wurde die Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten Verschlechterung im Kd-Arm statistisch signifikant um 22 % reduziert (HR [95 %-KI]: 0,78 [0,65; 0,93]; $p = 0,0041$). Ebenso wurde die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der „physischen Funktion“ signifikant verlängert (HR [95 %-KI]: 0,82 [0,68; 1,00]; $p = 0,0401$).

Im Vergleich zur zVT Vd wurde die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der „Nebenwirkungen der Behandlung“ des QLQ-MY20 statistisch signifikant verlängert bei einem HR von 0,65 (95 %-KI: 0,54; 0,79; $p < 0,0001$). Dies ist konsistent zum Vorteil von Kd für das Auftreten unerwünschter Ereignisse sowie des dauerhaften Absetzens der Therapie. Die Überlegenheit von Kd im Vergleich zur zVT wurde ebenso durch die FACT/GOG-Ntx Skala „Neurotoxizität“ (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,56; 0,85]; $p = 0,0003$) bestätigt. Dies unterstreicht den Vorteil von Carfilzomib bezüglich des Auftretens peripherer Neuropathien im Vergleich zu Bortezomib.

Dieser Aufschub einer klinisch relevanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Kd steht auch im Einklang mit der Primäranalyse (MMRM), die im Studienprotokoll präspezifiziert war und bereits in der vorangegangenen Nutzenbewertung von Carfilzomib vorgelegt wurde (Amgen 2015c, Amgen 2015b). Diese Analysen wiesen für Kd-Patienten im Vergleich zu Vd-Patienten über alle Erhebungszeitpunkte hinweg eine höhere Lebensqualität nach.

Insgesamt konnte die Therapiekombination Kd im direkten Vergleich zur zVT eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Behandlungsverlauf über einen längeren Zeitraum verzögern.

Sicherheit

Die mediane Expositionszeit lag bei 48 Wochen im Kd-Arm im Vergleich zu 27 Wochen im Vd-Arm. Um die unterschiedliche Expositionszeit bei der Betrachtung von unerwünschten Ereignissen zu berücksichtigen, wurden daher die Risikoschätzer nach Expositionszeit adjustiert. Mindestens ein unerwünschtes Ereignis trat bei 98,7 % der mit Kd behandelten Patienten beziehungsweise bei 98,9 % der Patienten unter Vd auf. Die Wahrscheinlichkeit eines unerwünschten Ereignisses war nach Expositionszeit adjustiert unter Behandlung mit Kd signifikant reduziert (RR [95 %-KI]: 0,7819 [0,6865; 0,8905]; $p = 0,0002$). Ein relatives Risiko zugunsten von Kd im Vergleich zu Vd wurde auch für unerwünschte Ereignisse mit CTC-Grad ≥ 3 festgestellt (RR [95 %-KI]: 0,9092 [0,7838; 1,0547]; $p = 0,2090$). Das relative Risiko ein Ereignis, das zum dauerhaften Absetzen einer Studienmedikation bzw. Bortezomib oder Carfilzomib führte, war unter Behandlung mit Kd im Vergleich zu Vd ebenfalls signifikant reduziert (RR [95 %-KI]: 0,7233 [0,5645; 0,9268]; $p = 0,0104$ bzw. 0,7466 [0,5710; 0,9763]; $p = 0,0327$). Keine signifikanten Unterschiede traten sowohl für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit CTC-Grad ≥ 3 sowie unerwünschte Ereignisse (die innerhalb von 30 Tagen nach letzter Dosis der Studienmedikation) zum Tod führten auf.

Nach Expositionszeit adjustiert zeigte sich für unerwünschte Ereignisse mit CTC-Grad ≥ 3 , die mindestens in einem der Studienarme mit ≥ 5 % auftraten, ein signifikant reduziertes Risiko unter Behandlung mit Kd im Vergleich zur zVT folgende Ereignisse zu erleiden: Thrombozytopenie, Fatigue, verminderte Thrombozytenzahl, Diarrhoe und periphere Neuropathie. Dagegen bestand ein höheres Risiko für das Auftreten einer Hypertonie oder verminderten Lymphozytenzahl unter Behandlung mit Kd im Vergleich zu Vd.

Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit CTC-Grad ≥ 3 , die mindestens in einem der Studienarme mit ≥ 5 % auftraten, konnte nach Expositionszeit adjustiert, ein signifikanter Unterschied zugunsten von Kd im Vergleich zu Vd für gastrointestinale Erkrankungen gezeigt werden. Für alle anderen Ereignisse konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

Bei den a priori definierten unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (CTC-Grad ≥ 3) traten Gruppenunterschiede von mehr als fünf Prozentpunkten zwischen den Behandlungsarmen bei den Ereignissen Erythrozytopenie, Leukozytopenie, Infektionen und Befall sowie Hypertonie auf. Unter Berücksichtigung der Expositionszeit war das relative Risiko unter Behandlung mit Kd im Vergleich zur zVT für das Auftreten von kardialen Arrhythmien, einer Torsade de pointes-QT-Verlängerung, Thrombozytopenie als auch einer vaskulären hypotensiven Erkrankung signifikant reduziert, wohingegen es für das Auftreten einer Hypertonie erhöht war.

Periphere Neuropathien mit CTC-Grad ≥ 2 oder Grad ≥ 3 traten signifikant deutlich seltener unter Carfilzomib im Vergleich zu Bortezomib auf. Im Kd-Arm wurden periphere Neuropathien mit CTC-Grad ≥ 2 fünfmal seltener als im Vd-Arm beobachtet (Kd: 6,9 %; Vd: 34,9 %; RR [95 %-KI]: 0,1076 [0,0736; 0,1573]; $p < 0,0001$), schwergradige periphere Neuropathien mit CTC-Grad ≥ 3 traten viermal seltener auf (Kd: 2,4 %; Vd: 9,6 %). Auch für periphere Neuropathien mit CTC-Grad ≥ 2 war das relative Risiko im Kd-Arm im Vergleich zur zVT signifikant reduziert (RR [95 %-KI]: 0,1076 [0,0736; 0,1573]; $p < 0,0001$), ebenso für schwergradige periphere Neuropathien mit CTC-Grad ≥ 3 : Hier lag das relative Risiko bei 0,1579 (95 %-KI: 0,0816; 0,3058; $p < 0,0001$) im Vergleich zu Vd.

Insgesamt mussten 8,8 % der Patienten ihre Therapie mit Vd aufgrund einer peripheren Neuropathie abbrechen, hingegen nur 0,4 % der mit Kd behandelten Patienten. Damit gehörte die periphere Neuropathie im Vd-Arm zu den häufigsten toxisitätsbedingten Ursachen, die zu einem Abbruch der Therapie führten. Der gezeigte statistisch signifikante Unterschied im Auftreten der peripheren Neuropathie ist besonders beeindruckend, da 84,6 % der Patienten im Vd-Arm Bortezomib subkutan erhielten und es bekannt ist, dass periphere Neuropathien bei subkutaner Anwendung von Bortezomib im Vergleich zur intravenösen Anwendung deutlich seltener auftreten. Auch im Vergleich zur subkutanen Bortezomibgabe entwickelten sich unter Carfilzomib signifikant weniger periphere Neuropathien mit CTC-Grad ≥ 2 (Kd: 7,6 %; Vd: 36,8 %; OR [95 %-KI]: 0,142 [0,090; 0,222]; $p < 0,0001$).

Insgesamt zeigte Kd ein überlegenes Sicherheitsprofil im Vergleich zur zVT Vd. Insbesondere das Auftreten periphere Neuropathien kann unter Behandlung mit Kd im direkten Vergleich signifikant reduziert werden. Dies wird überdies durch die Verbesserung der Lebensqualität (FACT/GOG-Ntx) bestätigt.

Subgruppenanalysen

In den Subgruppenanalysen für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie, Gesamtansprechrate,

Symptomatik, Lebensqualität und Sicherheit konnte in keiner der Subgruppen Anzeichen 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 4-52: 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 4-53: 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 4-54: 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 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-56: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung***

(einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-57: 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 4-58: 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 4-59: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-60: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

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

ENDEAVOR wurde anhand des CONSORT-Statements und der Cochrane-Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität überprüft (Anhang 4-E, Anhang 4-F). Für die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden die dazugehörigen Dokumente zu ENDEAVOR (Studienprotokoll, statistischer Analyseplan, Studienbericht, Publikation) herangezogen und die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte im Dossier dargestellt. Die vorliegende Datenauswertung basierte auf dem Datenstand der präspezifizierten Interimsanalyse vom 10.11.2014 sowie der finalen Analyse des Gesamtüberlebens vom 03.01.2017.

Studienqualität

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

Validität der Endpunkte

Für die 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, Sicherheit sowie periphere Neuropathien, 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 das Verzerrungspotenzial als niedrig zu bewerten. Die Diagnostik der peripheren Neuropathien erfolgte durch den behandelnden Arzt anhand einer standardisierten neurologischen Untersuchung, womit eine objektive klinische Einschätzung sichergestellt war. Die Auswertung der Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie, Ansprechen, periphere Neuropathien 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 Kd bei erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben erfolgt auf Grundlage der Zulassungsstudie ENDEAVOR im Vergleich zur zVT Vd.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Ergebnisse anhand der das Ausmaß des Zusatznutzens von Carfilzomib nachfolgend beurteilt wird, sind in Tabelle 4-61 zusammengefasst.

Tabelle 4-61: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkte	Ergebnisse (Kd vs. Vd)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben ^a	Monate (Median): 47,6 vs. 40,0 HR [95 %-KI]: 0,791 [0,648; 0,964] p-Wert: 0,0100 ^b	beträchtlich
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben ^c	Monate (Median): 18,7 vs. 9,4 HR [95 %-KI]: 0,533 [0,437; 0,651] p-Wert: <0,0001 ^b	beträchtlich
Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie ^a	Monate (Median): 26,3 vs. 14,4 HR [95 %-KI]: 0,552 [0,464; 0,658] p-Wert: <0,0001 ^b	
Ansprechen ^c	Gesamtansprechrates Ereignisse: 76,9 vs. 62,6 % RR [95 %-KI]: 1,229 [1,129; 1,339] p-Wert: <0,0001 ^b	
	Tiefe der Remission: ≥CR (sCR+CR) Ereignisse: 12,5 vs. 6,2 % RR [95 %-KI]: 2,006 [1,307; 3,081] p-Wert: 0,0005 ^b	

Endpunkte	Ergebnisse (Kd vs. Vd)	Ausmaß des Zusatznutzens
	Tiefe der Remission: \geq VGPR (sCR+CR+VGPR) Ereignisse: 54,3 vs. 28,6 % RR [95 %-KI]: 1,899 [1,612; 2,238] p-Wert: <0,0001 ^b	
	Dauer der Remission Monate (Median): 21,3 vs. 10,4 p-Wert: <0,0001 ^b	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^c	Skala „Übelkeit/Erbrechen“ Zeit bis zur Verschlechterung um \geq 10 Punkte Tage (Median): 537 vs. 251 HR [95 %-KI]: 0,78 [0,62; 0,98] p-Wert: 0,0271 ^d	
	Skala „Schmerz“ Zeit bis zur Verschlechterung um \geq 10 Punkte Tage (Median): 169 vs. 121 HR [95 %-KI]: 0,87 [0,72; 1,05] p-Wert: 0,1266 ^d	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^c		
Skala „Gesamtgesundheits- zustand/ Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30)	Zeit bis zur Verschlechterung um \geq 10 Punkte Tage (Median): 113 vs. 85 HR [95 %-KI]: 0,78 [0,65; 0,93] p-Wert: 0,0041 ^d	beträchtlich
Skala „physische Funktion“ (EORTC QLQ-C30)	Zeit bis zur Verschlechterung um \geq 10 Punkte Tage (Median): 169 vs. 114 HR [95 %-KI]: 0,82 [0,68; 1,00] p-Wert: 0,0401 ^d	
Skala „Nebenwirkungen der Behandlung“ (EORTC QLQ-MY20)	Zeit bis zur Verschlechterung um \geq 10 Punkte Tage (Median): 196 vs. 113 HR [95 %-KI]: 0,65 [0,54; 0,79] p-Wert: <0,0001 ^d	
Skala „Neurotoxizität“ (FACT/GOG-Ntx)	Zeit bis zur Verschlechterung um \geq 5 Punkte Tage (Median): 337 vs. 168 HR [95 %-KI]: 0,69 [0,56; 0,85] p-Wert: 0,0003 ^d	
Sicherheit^a		
Expositionszeit	Wochen (Median): 48 vs. 27	
Mind. 1 UE	Ereignisse: 98,7 vs. 98,9 % RR [95 %-KI]: 0,7819 [0,6865; 0,8905] ^e p-Wert: 0,0002	beträchtlich

Endpunkte	Ergebnisse (Kd vs. Vd)	Ausmaß des Zusatznutzens
Mind. 1 UE CTC-Grad ≥ 3	Ereignisse: 81,4 vs. 71,1 % RR [95 %-KI]: 0,9092 [0,7838; 1,0547] ^e p-Wert: 0,2090	kein zusätzlicher Schaden
Mind. 1 SUE	Ereignisse: 59,0 vs. 39,9 % RR [95 %-KI]: 1,0321 [0,8556; 1,2450] ^e p-Wert: 0,7411	
Mind. 1 SUE CTC-Grad ≥ 3	Ereignisse: 52,1 vs. 36,0 % RR [95 %-KI]: 1,0069 [0,8257; 1,2278] ^e p-Wert: 0,9462	
≥ 1 zum dauerhaften Absetzen mind. eines Prüfpräparats der Studienmedikation führendes UE	Ereignisse: 28,7 vs. 25,9 % RR [95 %-KI]: 0,7233 [0,5645; 0,9268] ^e p-Wert: 0,0104	beträchtlich
≥ 1 zum dauerhaften Absetzen von Bortezomib oder Carfilzomib führendes UE	Ereignisse: 25,1 vs. 21,7 % RR [95 %-KI]: 0,7466 [0,5710; 0,9763] ^e p-Wert: 0,0327	
Tod ≤ 30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation	Ereignisse: 5,2 vs. 3,5 % RR [95 %-KI]: 0,9776 [0,5193; 1,8404] ^e p-Wert: 0,9442	kein zusätzlicher Schaden
UE, die zum Tode führten	Ereignisse: 6,5 vs. 3,9 % RR [95 %-KI]: 1,0825 [0,6035; 1,9418] ^e p-Wert: 0,7903	
Periphere Neuropathie	Periphere Neuropathie mit CTC-Grad ≥ 2 Ereignisse: 6,9 vs. 34,9 % RR [95 %-KI]: 0,1076 [0,0736; 0,1573] ^e p-Wert: $<0,0001$	erheblich
	Periphere Neuropathie mit CTC-Grad ≥ 3 Ereignisse: 2,4 vs. 9,6 % RR [95 %-KI]: 0,1579 [0,0816; 0,3058] ^e p-Wert: $<0,0001$	

a: Datenschnitt 03.01.2017.

b: Einseitiger p-Wert.

c: Datenschnitt 10.11.2014.

b: Zweiseitiger p-Wert basierend auf dem nicht-stratifizierten Log-Rank-Test.

e: Relatives Risiko auf Grundlage der adjustierten Risikoschätzer.

CR: komplette Remission; CTC: Common Terminology Criteria; EORTC QLQ: European Organisation For Research And Treatment Of Cancer Quality Of Life Questionnaire; FACT/GOG-Ntx: Functional Assessment Of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity; HR: Hazard Ratio; Kd: Carfilzomib und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; mind.: mindestens; n. e.: nicht erreicht; ORR: Gesamtansprechrate; RR: relatives Risiko; sCR: stringente komplette Remission; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; Vd: Bortezomib und Dexamethason; VGPR: sehr gute partielle Remission; vs.: versus.

Mortalität

Patienten unter Behandlung mit Kd lebten im Vergleich zu Patienten unter Vd um 7,6 Monate länger (medianes Gesamtüberleben 47,6 Monate im Kd-Arm und 40,0 Monate im Vd-Arm). Dies entspricht einer 21 % signifikant höheren Überlebenswahrscheinlichkeit (HR [95 %-KI]: 0,791 [0,648; 0,964]; p=0,0100).

Die deutliche, signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos um 21 % und die Verlängerung des medianen Überlebens um 7,6 Monate durch Kd im direkten Vergleich zu Vd stellt eine eindeutige und klinisch äußerst relevante Verbesserung für 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 Kd-Arm bei 18,7 Monaten im Vergleich zu 9,4 Monaten im Vd-Arm. Dies entspricht einer signifikanten Verringerung des Risikos einer Krankheitsprogression oder des Todes um 47 % (HR [95 %-KI]: 0,533 [0,437; 0,651]; p<0,0001). Das unter Kd erreichte progressionsfreie Überleben von 18,7 Monaten stellt ein unter Zweifachkombination bisher nicht erreichtes Therapieergebnis in der Rezidivsituation dar. Diese Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ist für rezidierte Myelompatienten von großer Bedeutung, da eine Krankheitsprogression in der Regel ein (Wieder-) Auftreten oder eine Verschlimmerung der teilweise stark beeinträchtigenden Symptomatik bedeutet und diese unter anderem in einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie einer Verkürzung der Lebenserwartung resultieren kann (Mols et al. 2012, Jordan et al. 2014, Ludwig et al. 2014a).

Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie

Kd zeigte gegenüber Vd ebenfalls einen signifikanten Vorteil bezüglich der Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie. Patienten unter Kd hatten eine um 45 % statistisch signifikant reduzierte Wahrscheinlichkeit eine nachfolgende Therapie zu erhalten (HR [95 %-KI]: 0,552 [0,464; 0,658]; p<0,0001). Ein Aufschub der nachfolgenden Therapie ist für den betroffenen Patienten relevant, da hierdurch das (Wieder-) Auftreten eines klinischen Krankheitsprogresses und 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 des Patienten von Bedeutung.

Ansprechen

Die Überlegenheit von Kd gegenüber Vd konnte auch für die Endpunkte zum Ansprechen gezeigt werden: Die Gesamtansprechrage lag im Kd-Arm bei 76,9 % im Vergleich zu 62,6 % im Vd-Arm. Dies entsprach einer Verbesserung des Gesamtansprechens um 14 Prozentpunkte

(RR [95 %-KI]: 1,229 [1,129; 1,339]; $p < 0,0001$). Eine stringente komplette oder komplette Remission wurde unter Kd im Vergleich zu Vd mehr als doppelt so häufig erreicht (Kd: 12,5 %; Vd: 6,2 %; RR [95 %-KI]: 2,006 [1,307; 3,081] $p = 0,0005$). Diese Tiefe der Remission war für Patienten insbesondere deshalb relevant, da sie mit einer günstigeren Prognose verbunden war; denn 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. 2015). Die Behandlung mit Kd führte nicht nur zu einer besseren Qualität (Tiefe) der Remission, sondern sie konnte darüber hinaus auch die Remissionsdauer um 10,9 Monate verlängern (Kd: 21,3 Monate; Vd: 10,4 Monate; $p < 0,0001$). Die Verdopplung der Remissionsdauer bedeutet für den Patienten eine Verzögerung des (Wieder-) Auftretens der Erkrankung, insbesondere auch möglicher psychischer Belastungen, die mit dem Bewusstwerden des Erkrankungsprogresses durch einen Rückfall assoziiert sind sowie möglicher Nebenwirkungen nachfolgender Behandlungen. Insgesamt sind daher die Tiefe und die Dauer des Ansprechens grundsätzliche Therapieziele und von besonderer Relevanz für die Patienten, zudem sie mit einem verlängerten Überleben verbunden sind.

Symptomatik

Zur Bewertung der Symptomatik wurden die Ergebnisse der Symptomskalen („Fatigue“, „Übelkeit/Erbrechen“ sowie „Schmerz“) des etablierten und validierten krebsspezifischen Fragebogens der EORTC QLQ-C30 ausgewertet. Hierbei konnte ebenfalls ein Vorteil zugunsten von Carfilzomib gezeigt werden. Für die Symptomskala „Übelkeit/Erbrechen“ des EORTC QLQ-C30 wurde die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung unter Kd statistisch signifikant um 286 Tage verlängert (HR [95 %-KI]: 0,78 [0,62; 0,98]; $p = 0,0271$). Darüber hinaus trat unter Kd sowohl eine Verschlechterung der Symptomatik „Schmerz“ (HR [95 %-KI]: 0,87 [0,72; 1,05]; $p = 0,1266$) als auch von „Fatigue“ (HR [95 %-KI]: 0,91 [0,77; 1,07]; $p = 0,2363$) tendenziell später ein.

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 Kd erzielt gegenüber Vd eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Zeit bis zur nachfolgenden Therapie, 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 drei etablierten und validierten Fragebögen erhoben: Dem onkologiespezifischen EORTC QLQ-C30, dem myelomspezifischen EORTC QLQ-MY20 sowie dem neurotoxizitätsspezifischen Fragebogen FACT/GOG-Ntx.

Die Überlegenheit von Kd gegenüber Vd zeigte sich in einer Verlängerung der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Für die Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ wurde die Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten Verschlechterung im Kd-Arm statistisch signifikant um 22 % reduziert (HR [95 %-KI]: 0,78 [0,65; 0,93]; p=0,0041). Ebenso wurde die Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung der „physischen Funktion“ signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,82 [0,68; 1,00]; p=0,0401).

Die in der Gesamtskala des EORTC QLQ-C30 gezeigte Überlegenheit von Kd wurde durch die weiteren Symptom- und Funktionsskalen bestätigt. So wurde die Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten Verschlechterung der Skala „Nebenwirkungen der Behandlung“ unter Kd im Vergleich zu Vd statistisch signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,54; 0,79]; p<0,0001). Diese Ergebnisse stehen im Einklang zu dem unter Kd beobachteten geringeren Auftreten unerwünschter Ereignisse sowie dem selteneren dauerhaften Absetzen der Therapie. Die Überlegenheit von Kd im Vergleich zur zVT wurde ebenso durch die FACT/GOG-Ntx Skala „Neurotoxizität“ (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,56; 0,85]; p=0,0003) bestätigt. Dies unterstreicht den Vorteil von Carfilzomib bezüglich des deutlich reduzierten Auftretens peripherer Neuropathien im Vergleich zu Bortezomib.

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. Die Therapiekombination Kd kann im direkten Vergleich zur zVT eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Behandlungsverlauf über einen längeren Zeitraum aufschieben. Gemäß AM-NutzenV § 5 Absatz 7 liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen u. a. bei einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung ohne zusätzliche therapiebedingten Nebenwirkungen vor. Die durch Carfilzomib erreichte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt somit einen **beträchtlichen Zusatznutzen** dar.

Sicherheit

Die mediane Expositionszeit lag bei 48 Wochen im Kd-Arm im Vergleich zu 27 Wochen im Vd-Arm. Um die unterschiedliche Expositionszeit bei der Betrachtung von unerwünschten Ereignissen zu berücksichtigen, wurden daher die Risikoschätzer nach Expositionszeit adjustiert. Die Wahrscheinlichkeit eines unerwünschten Ereignisses war nach Expositionszeit adjustiert unter Behandlung mit Kd signifikant reduziert (RR [95 %-KI]: 0,7819 [0,6865; 0,8905]; p=0,0002). Das Risiko ein unerwünschtes Ereignis zu erleiden, das zum dauerhaften Absetzen einer Studienmedikation bzw. Bortezomib oder Carfilzomib führte, war unter Behandlung mit Kd im Vergleich zu Vd signifikant reduziert (RR [95 %-KI]: 0,7233 [0,5645; 0,9268]; p=0,0104 bzw. 0,7466 [0,5710; 0,9763]; p=0,0327). Für unerwünschte Ereignisse mit CTC-Grad ≥ 3 war das relative Risiko von Kd im Vergleich zu Vd geringer (RR [95 %-KI]: 0,9092 [0,7838; 1,0547]; p=0,2090). Keine signifikanten Unterschiede traten sowohl für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

mit CTC-Grad ≥ 3 sowie unerwünschte Ereignisse, die innerhalb von 30 Tagen nach letzter Dosis der Studienmedikation zum Tod führten, auf.

Nach Expositionszeit adjustiert zeigte sich für unerwünschte Ereignisse mit CTC-Grad ≥ 3 , die mindestens in einem der Studienarme mit ≥ 5 % auftraten, ein signifikant reduziertes Risiko folgende Ereignisse unter Behandlung mit Kd im Vergleich zur zVT zu erleiden: Thrombozytopenie, Fatigue, verminderte Thrombozytenzahl, Diarrhoe und periphere Neuropathie. Dagegen bestand ein höheres Risiko für das Auftreten einer Hypertonie oder verminderten Lymphozytenzahl unter Behandlung mit Kd im Vergleich zu Vd.

Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit CTC-Grad ≥ 3 , die mindestens in einem der Studienarme mit ≥ 5 % der Patienten auftraten, konnte ein signifikanter Unterschied, nach Expositionszeit adjustiert, zugunsten von Kd im Vergleich zu Vd für gastrointestinale Erkrankungen gezeigt werden. Für alle anderen Ereignisse konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

Bei den a priori definierten unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (CTC-Grad ≥ 3) traten Gruppenunterschiede von mehr als fünf Prozentpunkten zwischen den Behandlungsarmen bei den Ereignissen Erythrozytopenie, Leukozytopenie, Infektionen und Befall sowie Hypertonie auf. Unter Berücksichtigung der Expositionszeit war das relative Risiko unter Behandlung mit Kd im Vergleich zu Vd für das Auftreten von kardialen Arrhythmien, einer Torsade de pointes-QT-Verlängerung, Thrombozytopenie als auch einer vaskulären hypotensiven Erkrankung signifikant reduziert, wohingegen es für das Auftreten einer Hypertonie erhöht war.

Periphere Neuropathien

Periphere Neuropathien mit CTC-Grad ≥ 2 (mäßige Symptome; eingeschränkte instrumentelle Alltagsaktivitäten) oder Grad ≥ 3 (schwere Symptome; eingeschränkte Selbstversorgung) traten signifikant seltener unter Kd im Vergleich zu Vd auf. Im Kd-Arm wurden periphere Neuropathien mit CTC-Grad ≥ 2 fünfmal seltener als im Vd-Arm beobachtet (Kd: 6,9 %; Vd: 34,9 %), schwergradige periphere Neuropathien mit CTC-Grad ≥ 3 traten viermal seltener auf (Kd: 2,4 %; Vd: 9,6 %). Der Vorteil für Carfilzomib im Hinblick auf eine Vermeidung schwergradiger peripherer Neuropathien fiel, adjustiert nach Expositionszeit, noch deutlicher aus: Hier lag das relative Risiko für periphere Neuropathien mit CTC Grad ≥ 2 bei 0,1076 (95 %-KI: 0,0736; 0,1573; $p < 0,0001$) und mit CTC Grad ≥ 3 bei 0,1579 (95 %-KI: 0,0816; 0,3058; $p < 0,0001$) im Vergleich zu Vd.

Insgesamt mussten lediglich 0,4 % der Kd-Patienten (vs. 8,8 % der Vd-Patienten) ihre Therapie aufgrund einer peripheren Neuropathie abbrechen. Damit gehörte die periphere Neuropathie im Vd-Arm zu den häufigsten toxisitätsbedingten Ursachen, die zu einem Abbruch der Therapie führten. Der gezeigte statistisch signifikante Unterschied im Auftreten der peripheren Neuropathie ist besonders beeindruckend, da 84,6 % der Patienten im Vd-Arm Bortezomib subkutan erhielten und es bekannt ist, dass periphere Neuropathien bei subkutaner Anwendung von Bortezomib im Vergleich zur intravenösen Anwendung deutlich seltener auftreten (Moreau et al. 2011). Auch im Vergleich zur subkutanen Bortezomibgabe

entwickelten sich unter Carfilzomib signifikant weniger periphere Neuropathien vom CTC-Grad ≥ 2 (Kd: 7,6 %; Vd: 36,8 %; OR [95 %-KI]: 0,142 [0,090; 0,222]; $p < 0,0001$).

Periphere Neuropathien sind teilweise irreversibel und für Patienten sehr belastend: Sie können mit starken Schmerzen und erheblichen Einschränkungen der Alltagsaktivitäten einhergehen und zu einer kompletten Unselbstständigkeit/Pflegebedürftigkeit führen (Cavaletti et al. 2010, Mohty et al. 2010). Dies bedeutet für die Patienten eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verschlechterung der Lebensqualität (Beijers et al. 2016). Viele Patienten mit einer Bortezomib-induzierten peripheren Neuropathie benötigen eine Dosisreduktion oder gar Behandlungsunterbrechungen (Palumbo et al. 2011, Jakubowiak 2012, Martin et al. 2013), die sich allerdings negativ auf die Wirksamkeit der Behandlung auswirken (Jagannath et al. 2004). Das hier gezeigte signifikant deutlich reduzierte Auftreten peripherer Neuropathien mit CTC-Grad ≥ 2 und Grad ≥ 3 stellt daher eine bisher nicht erreichte, klinisch hoch relevante Verbesserung der Therapiesicherheit für Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem multiplen Myelom dar. Dies wird überdies durch die Verbesserung der Lebensqualität (FACT/GOG-Ntx) bestätigt.

Gesamtschau Sicherheit

Insgesamt zeigte Kd im Vergleich zur zVT ein überlegenes Sicherheitsprofil. Bezüglich der Reduktion der Neurotoxizität konnte ein signifikanter, klinisch hoch relevanter Vorteil zugunsten von Carfilzomib gezeigt werden, der einen erheblichen Zusatznutzen darstellt. Daher ist unter Abwägung der einzelnen Endpunkte für die Nutzendimension Sicherheit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Kd im Vergleich zu Vd belegt.

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 **Zusatznutzen 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 Bortezomib als **beträchtlich** einzustufen.

Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Kd) eröffnet Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, im Vergleich zu Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (Vd):

- Signifikant verlängertes Überleben um 7,6 Monate und Erhöhung der Überlebenswahrscheinlichkeit um 21 %.

- Verdoppelung der krankheitsfreien Zeit und Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Behandlung um 11,9 Monate.
- Verlängerung des Ansprechens und Verbesserung der Ansprechqualität.
- Klinisch relevante Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität.
- Erhebliche Minimierung des Risikos für eine periphere Neuropathie um mehr als 80 %.
- Insgesamt gute Verträglichkeit:
 - Reduktion des Auftretens unerwünschter Ereignisse.
 - Weniger Therapieabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses.

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 4-62: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

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

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 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

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.

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:

- 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 4-63: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Datenquellen
2011-003 (ENDEAVOR)	Studienberichte Datenschnitt 10.11.2014 (Amgen 2015c) Datenschnitt 03.01.2017 (Amgen 2017d)

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

Studie	Datenquellen
	Studienprotokoll (Amgen 2015a)
	Statistischer Analyseplan (Amgen 2014)
	<u>clinicaltrials.gov:</u> NCT01568866 (CTGOV 2012)
	<u>clinicaltrialsregister.eu:</u> 2012-000128-16 (CTEU 2012)
	<u>ICTRP:</u> NCT01568866 (ICTRP 2012)
	<u>Klinische Prüfungen PharmNet.Bund:</u> 2012-000128-16 (PharmNet.Bund 2012)
	Publikationen (Dimopoulos et al. 2015, Chng et al. 2017, Moreau et al. 2017)
	Post-hoc-Analysen (Amgen 2016b, Amgen 2016a, Amgen 2017l, Amgen 2017k, Amgen 2017c, Amgen 2017a, Amgen 2017g, Amgen 2017i, Amgen 2017j, Amgen 2017e, Amgen 2017f, Amgen 2017b, Amgen 2017h)
ICTRP: International Clinical Trials Registry Search Portal.	

4.7 Referenzliste

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

1. Amgen. 2014. Statistical Analysis Plan (2011-003): A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Carfilzomib Plus Dexamethasone vs. Bortezomib Plus Dexamethasone in Patients with Relapsed Multiple Myeloma (ENDEAVOR).
2. Amgen. 2015a. Clinical Study Protocol (2011-003): Amendment 4: A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Carfilzomib Plus Dexamethasone vs. Bortezomib Plus Dexamethasone in Patients with Relapsed Multiple Myeloma (ENDEAVOR).
3. Amgen. 2015b. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Carfilzomib (Kyprolis®) - Modul 4 A. Stand: 15.12.2015. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1247/2015-12-15_Modul4A_Carfilzomib.pdf
4. Amgen. 2015c. Clinical Study Report (2011-003, data cutoff date: 10.11.2014): A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Carfilzomib Plus Dexamethasone vs. Bortezomib Plus Dexamethasone in Patients with Relapsed Multiple Myeloma (ENDEAVOR).
5. Amgen. 2016a. Nachberechnungen zu 2011-003 (ENDEAVOR): Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität.
6. Amgen. 2016b. Nachberechnungen zu 2011-003 (ENDEAVOR): Endpunkt Ansprechen.
7. Amgen. 2017a. Nachberechnungen zu 2011-003 (ENDEAVOR): Folgetherapien.
8. Amgen. 2017b. Nachberechnungen zu 2011-003 (ENDEAVOR): Subgruppenanalysen Endpunkt Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität.
9. Amgen. 2017c. Nachberechnungen zu 2011-003 (ENDEAVOR): Endpunkt Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie.

10. Amgen. 2017d. Clinical Study Report (2011-003, data cutoff date: 03.01.2017): A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Carfilzomib Plus Dexamethasone vs. Bortezomib Plus Dexamethasone in Patients with Relapsed Multiple Myeloma (ENDEAVOR).
11. Amgen. 2017e. Nachberechnungen zu 2011-003 (ENDEAVOR): Subgruppenanalysen Endpunkt progressionsfreies Überleben.
12. Amgen. 2017f. Nachberechnungen zu 2011-003 (ENDEAVOR): Subgruppenanalysen Endpunkt Sicherheit.
13. Amgen. 2017g. Nachberechnungen zu 2011-003 (ENDEAVOR): Interaktionstests Endpunkt Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität.
14. Amgen. 2017h. Nachberechnungen zu 2011-003 (ENDEAVOR): Subgruppenanalysen Endpunkt Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie.
15. Amgen. 2017i. Nachberechnungen zu 2011-003 (ENDEAVOR): Subgruppenanalysen Endpunkt Ansprechen.
16. Amgen. 2017j. Nachberechnungen zu 2011-003 (ENDEAVOR): Subgruppenanalysen Endpunkt Gesamtüberleben.
17. Amgen. 2017k. Nachberechnungen zu 2011-003 (ENDEAVOR): Endpunkt Sicherheit.
18. Amgen. 2017l. Nachberechnungen zu 2011-003 (ENDEAVOR): Endpunkt Periphere Neuropathien.
19. Anderson K.C., Kyle R.A., et al. 2008. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. *Leukemia*, 22(2): S231-239.
20. 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.
21. Beijers A.J., Vreugdenhil G., et al. 2016. Chemotherapy-induced neuropathy in multiple myeloma: influence on quality of life and development of a questionnaire to compose common toxicity criteria grading for use in daily clinical practice. *Support Care Cancer*, 24(6): S2411-2420.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Calhoun E.A., Welshman E.E., et al. 2003. Psychometric evaluation of the Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (Fact/GOG-Ntx) questionnaire for patients receiving systemic chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 13(6): S741-748.
26. Cavaletti G. & Jakubowiak A.J. 2010. Peripheral neuropathy during bortezomib treatment of multiple myeloma: a review of recent studies. *Leuk Lymphoma* 51(7): S1178-1187.
27. Celgene. 2017. Fachinformation zu Thalidomide Celgene 50 mg Hartkapseln. Stand der Information: Februar 2017.

28. 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.
29. Chng W.J., Goldschmidt H., et al. 2017. Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR. *Leukemia*, 31(6): 1368-1374.
30. 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.
31. clinicaltrialsregister.eu (CTEU). 2012. A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Carfilzomib Plus Dexamethasone vs Bortezomib Plus Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma (2012-000128-16). Stand der Information: 23.05.2017. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-000128-16+>
32. ClinicalTrials.gov (CTGOV). 2012. Phase 3 Study With Carfilzomib and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma Patients (ENDEAVOR) (NCT01568866). Stand der Information: 23.05.2017. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01568866?term=NCT01568866&rank=1>
33. 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.
34. Dimopoulos M.A., Kastiris E., et al. 2008. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia*, 22(8): S1485-1493.
35. Dimopoulos M.A., Moreau P., et al. 2015. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*, 17(1): S27-38.
36. Dubois D., Dhawan R., et al. 2006. Descriptive and prognostic value of patient-reported outcomes: the bortezomib experience in relapsed and refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 24(6): S976-982.
37. Durie B.G., Harousseau J.L., et al. 2006. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 20(9): S1467-1473.
38. Durie B.G. 2011. Concise Review of the Disease and Treatment Options. Multiple Myeloma. 2011/2012 Edition. International Myeloma Foundation.
39. Ellis S., Carroll K.J., et al. 2008. Analysis of duration of response in oncology trials. *Contemp Clin Trials*, 29(4): S456-465.
40. 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
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2014. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35 SGB V - Pomalidomid. <https://www.g->

- [ba.de/downloads/40-268-2693/2014-02-20_AM-RL-XII_Pomalidomid_2013-09-01-D-075_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2693/2014-02-20_AM-RL-XII_Pomalidomid_2013-09-01-D-075_TrG.pdf)
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2015. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2015-B-083. Wirkstoff: Carfilzomib.
 43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016a. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i. V. m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Panobinostat. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1152/2015-D-180_Nutzenbewertung-GBA_Panobinostat.pdf
 44. 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
 45. 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
 46. 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 - Elotuzumab. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4073/2016-12-01_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-232_TrG.pdf
 47. 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
 48. 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.
 49. 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.
 50. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (HHS). 2010. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.3. http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf
 51. Hurtz H.-J., Knauf W., et al. 2014. Multiple myeloma and neurotoxicity: Patient-reported and physician-recorded findings from the German prospective TLN Registry and the LyTox project. Posterdiskussion: Multiples Myelom II. Poster P861.

- Conference: Jahrestagung der DGHO, OeGHO, SGMO und SGH (Hamburg, Germany). *Oncol Res Treat*, 37 (Suppl. 5): S286.
52. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 2012. Phase 3 Study With Carfilzomib and Dexamethasone Versus Velcade and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma Patients ENDEAVOR (NCT01568866). Stand der Information: 23.05.2017. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01568866>
53. 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
54. Jagannath S., Barlogie B., et al. 2004. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol* 127(2): S165-172.
55. Jakubowiak A. 2012. Novel therapies for relapsed/refractory multiple myeloma: how can we improve on "salvage" therapy? *Semin Hema*, 49(3 Suppl 1): S1-2.
56. Janssen-Cilag. 2016. Fachinformation zu VELCADE® 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand der Information: Januar 2016.
57. 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.
58. Kautio A.L., Haanpää M., et al. 2011. Burden of chemotherapy-induced neuropathy--a cross-sectional study. *Support Care Cancer* 19(12): S1991-1996.
59. 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.
60. 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)
61. 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.
62. Lee S.J., Richardson P.G., et al. 2008. Bortezomib is associated with better health-related quality of life than high-dose dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: results from the APEX study. *Br J Haematol* 143(4): S511-519.
63. 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/>
64. 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).
65. Leleu X., Mateos M., et al. 2015. Assessment of Multiple Myeloma Patient Preferences on Treatment Choices: An International Discrete Choice Study Session:

901. Health Services and Outcomes Research. Abstract 2086. Conference: 57th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition (Orlando, USA).
66. Lonial S. & Anderson K.C. 2014. Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma. *Leukemia*, 28(2): S258-268.
67. Lonial S., Dimopoulos M., et al. 2015. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 373(7): S621-631.
68. 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.
69. Ludwig H., Miguel J.S., et al. 2014a. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia*, 28(5): S981-992.
70. Ludwig H., Sonneveld P., et al. 2014b. European perspective on multiple myeloma treatment strategies in 2014. *Oncologist*, 19(8): S829-844.
71. Martin T.G., Panjabi S., et al. 2013. Association of treatment induced peripheral neuropathy (TIPN) with treatment patterns and outcomes in patients (pts) with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM). *Blood*, 122(21): S1750.
72. Mateos M.V., Richardson P.G., et al. 2015. Effect of cumulative bortezomib dose on survival in multiple myeloma patients receiving bortezomib-melphalan-prednisone in the phase III VISTA study. *Am J Hematol*, 90(4): S314-319.
73. MD Anderson Cancer Center. The University of Texas MD Anderson Cancer Center. 2012. Patient Education: Peripheral Neuropathy. Patient Education Office.
74. Meyer-Rosberg K., Kvarnstrom A., et al. 2001. Peripheral neuropathic pain--a multidimensional burden for patients. *Eur J Pain* 5(4): S379-389.
75. Mohty B., El-Cheikh J., et al. 2010. Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: background and practical recommendations. *Haematologica*, 95(2): S311-319.
76. 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.
77. Mols F., Beijers T., et al. 2014. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its association with quality of life: a systematic review. *Support Care Cancer* 22(8): S2261-2269.
78. Moreau P., Pylypenko H., et al. 2011. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol*, 12(5): S431-440.
79. 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.
80. Moreau P., Joshua D., et al. 2017. Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia*, 31(1): 115-122.
81. 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

82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. Palumbo A. & Anderson K. 2011. Multiple myeloma. *N Engl J Med*, 364(11): S1046-1060.
86. Palumbo A., Bringhen S., et al. 2014a. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: updated follow-up and improved survival. *J Clin Oncol* 32(7): S634-640.
87. Palumbo A., Cavallo F., et al. 2014b. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*, 371(10): S895-905.
88. Palumbo A., Rajkumar S.V., et al. 2014c. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*, 32(6): S587-600.
89. 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).
90. Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (PharmNet.Bund). 2012. A Randomized, Open-label, Phase 3 Study of Carfilzomib Plus Dexamethasone vs Bortezomib Plus Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma(2012-000128-16). Stand der Information: 23.05.2017. <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>
91. Rajkumar S.V. 2011. Multiple myeloma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*, 86(1): S57-65.
92. 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.
93. 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.
94. Richardson P.G., Sonneveld P., et al. 2007. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood*, 110(10): S3557-3560.
95. Richardson P.G., Delforge M., et al. 2012. Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma. *Leukemia*, 26(4): S595-608.
96. 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

97. Saad F., Lipton A., et al. 2007. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer*, 110(8): S1860-1867.
98. San-Miguel J.F., Hungria V.T., et al. 2014. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 15(11): S1195-1206.
99. Schulz K.F., Altman D.G., et al. 2010. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Trials*, 11: S32.
100. Smith A., Wisloff F., et al. 2005. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol*, 132(4): S410-451.
101. Sonneveld P., Schmidt-Wolf I.G., et al. 2012. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol* 30(24): S2946-2955.
102. Stewart A.K., Rajkumar S.V., et al. 2015. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 372(2): 142-152.
103. Straka C., Oduncu F.S., et al. 2012. Kapitel: Therapeutisches Konzept. In: Straka, C. & Dietzfelbinger, H. (Hrsg.) *Multiples Myelom*, Germering/München: Zuckschwerdt.
104. Stringer S., Basnayake K., et al. 2011. Recent advances in the pathogenesis and management of cast nephropathy (myeloma kidney). *Bone Marrow Res*, 2011: S493697.
105. 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.
106. 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
<p>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.</p>		

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	Chng WJ, Goldschmidt H, Dimopoulos MA, Moreau P, Joshua D, Palumbo A, et al. Efficacy and safety of carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma based on cytogenetic risk status: Subgroup analysis from the phase 3 study endeavor (NCT01568866). <i>Blood</i> . 2015;126(23):30.	Publikationstyp
2	Dimopoulos M, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hajek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone improves progressionfree survival and response rates vs bortezomib and dexamethasone in patients (PTS) with relapsed multiple myeloma (RMM): The phase 3 study endeavor. <i>Haematologica</i> . 2015;100:336.	Publikationstyp
3	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
4	Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua DE, Pour L, Hajek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone (Kd) vs bortezomib and dexamethasone (Vd) in patients (pts) with relapsed multiple myeloma (RMM): Results from the phase III study ENDEAVOR. <i>Journal of clinical oncology</i> . 2015;33(15 SUPPL. 1).	Publikationstyp
5	Mateos MV, Knop S, Femand JP, Hájek R, Ludwig H, Feng S, et al. Efficacy and safety of carfilzomib and dexamethasone (KD) vs bortezomib and dexamethasone (Vd) in patients with relapsed multiple myeloma by prior autologous stem cells transplantation: Secondary analysis from the phase 3 endeavor study (NCT01568866). <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 2016;51:17-8.	Publikationstyp
6	Moreau P, Joshua D, Chng WJ, Palumbo A, Goldschmidt H, Hájek R, et al. Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in a subgroup analysis of the phase 3 endeavor study (NCT01568866). <i>Blood</i> . 2015;126(23):729.	Publikationstyp
7	Palumbo A, Dimopoulos MA, Moreau P, Chng WJ, Goldschmidt H, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: Results of the phase 3 study endeavor (NCT01568866) according to age subgroup. <i>Blood</i> . 2015;126(23):1844.	Publikationstyp
8	Russell SD, Lyon A, Lenihan DJ, Moreau P, Joshua D, Chng WJ, et al. Serial echocardiographic assessment of patients (PTS) with relapsed multiple myeloma (RMM) receiving carfilzomib and dexamethasone (KD) vs bortezomib and dexamethasone (VD): A substudy of the phase 3 endeavor trial (NCT01568866). <i>Blood</i> . 2015;126(23):4250.	Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
9	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.	Intervention

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	Studientyp
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 18. ClinicalTrials.gov: Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (CRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01080391	Intervention
12	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
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	Vergleichstherapie
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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien ^a	Ausschlussgrund
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
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	Intervention
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	Intervention
63	Pharmacylics 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	Intervention

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	Intervention
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	Intervention
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	Intervention
108	Sanofi-aventis recherche & d -@veloppement. 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	Intervention
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	Studienpopulation
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	Intervention
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 4-64 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 4-64 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-64 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ENDEAVOR

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Kd) im Vergleich zu Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (Vd) bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem multiplem Myelom.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	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 1 <ul style="list-style-type: none"> Korrektur des Ausschlusskriteriums: Nachweis von HIV (seropositiv), Hepatitis C Infektion und/oder Hepatitis B (außer Patienten mit Hepatitis B-Oberflächenantigen [SAg] und Antikörper, die eine antivirale Therapie erhalten und ansprechen: Patienten werden aufgenommen). Korrektur des Ausschlusskriteriums: Prostatakrebs mit Gleason-Score ≤ 6 mit stabilem prostataspezifischen Antigen über 12 Monate. Änderung des Zeitfensters zur Erhebung sicherheitsrelevanter Laborparameter für C1D1 auf 3 Tage ab Screening, um die Sicherheit der Patienten zu verbessern. Amendment 2 <ul style="list-style-type: none"> Ergänzung zur Nachbeobachtungszeit: Überleben wird etwa alle 3 Monate oder nach Bedarf bis zum Studienende weiterbeobachtet.

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

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

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Kd <u>Zykluslänge: 28 Tage</u> <ul style="list-style-type: none"> • Carfilzomib (i.v.): 20 mg/m² an Tag 1 und 2 des Zyklus 1, 56 mg/m² an Tag 8,9,15,16 des Zyklus 1 und Tag 1,2,8,9,15 und 16 der folgenden Zyklen • Dexamethason (p.o. oder i.v.): 20 mg an Tag 1, 2,8,9,15,16,22 und 23 Vd <u>Zykluslänge: 21 Tage:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib (i.v. oder s.c.): 1,3 mg/m² an Tag 1,4,8 und 11 • Dexamethason (p.o. oder i.v.): 20 mg an Tag 1,2,4,5,8,9,11 und 12
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Zielkriterium: <ul style="list-style-type: none"> ○ PFS Sekundäre Zielkriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ OS ○ ORR ○ Periphere Neuropathie Grad 2 oder höher ○ Sicherheit Explorative Zielkriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Pharmakokinetik und pharmakokinetische/pharmakodynamische Beziehungen zu Sicherheit und Wirksamkeit ○ Pharmakodynamische und proteomische Biomarker ○ Genetische und Gen-Expressions-Biomarkern, die bei einer Proteasom-Inhibitor-Behandlung möglicherweise Ansprechen und Resistenz beeinflussen. ○ TTP ○ CBR ○ DCR ○ DOR <ul style="list-style-type: none"> ○ Lebensqualität (Skala „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30, weitere Subskalen des EORTC QLQ-C30, QLQ-MY20 und Skala „Neurotoxizität“ des FACT/GOG-Ntx) ○ MRD Erhebungsmethoden und -zeitpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • OS: Langzeit-follow-up • Ansprechen: alle 28 Tage (±4), bei Studienende und während des Langzeit-follow-up bis zur Krankheitsprogression

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Lebensqualität: an Tag 1 des Zyklus 1, alle 28 Tage, bei Studienende und während des Langzeit-follow-up • Sicherheit: kontinuierlich bis ca. 30 Tage nach Studienende; Erhebung anhand der NCI CTCAE-Kriterien Version 4.03 und Codierung anhand der MedDRA Version 15.1 <p>Definitionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS: Zeit ab Randomisierung bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache • OS: Zeit ab Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache • ORR: sCR, CR, VGPR oder PR • Periphere Neuropathie \geqGrad 2 codiert nach MedDRA • TTP: Zeit in Monaten ab Randomisierung bis dokumentierter Krankheitsprogression • CBR: ORR+MR • DCR: sCR+CR+VGPR+PR+MR oder StD • DOR: Zeit in Monaten ab dem ersten dokumentierten und im Anschluss bestätigten Ansprechen bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Amendment 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erweiterung des Sicherheitsendpunktes um die Veränderung der linksventrikulären Ejektionsfraktion, der rechtsventrikulären Funktion, Größe und Wanddicke und dem pulmonalarteriellen Druck ab Studienbeginn in einer Teilpopulation beider Studienarme, um Auswertung der kardialen und pulmonale Substudie zu ergänzen • Ergänzung der explorativen Zielkriterien um die Analyse genetischer und Gen-Expressions-Biomarkern, die bei einer Proteasom-Inhibitor-Behandlung möglicherweise Ansprechen und Resistenz beeinflussen, aufgrund neuer optionale Biomarker-Analysen • Ergänzung des explorativen Endpunkts Lebensqualität durch den Fragebogen MRU <p>Amendment 2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spezifizierung der Lebensqualitätsskala, die als sekundäres Zielkriterium analysiert wird: „Gesamtgesundheitszustand/-Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30) • Spezifizierung des explorativen Zielkriteriums: <ul style="list-style-type: none"> ○ Alle anderen Subskalen der Fragebögen EORTC QLC-C30, EORTC QLQ-MY20, FACT-GOG/Ntx, MRU

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

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Ethnizität (hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch, unbekannt) • Region (Osteuropa, Westeuropa, Nordamerika, Südamerika, Asien-Pazifik) • Körperoberfläche ($\leq 2,2 \text{ m}^2$, $> 2,2 \text{ m}^2$, fehlend) • ECOG Performance-Status^b (0, 1, ≥ 2) • Hämoglobin^b ($< 105 \text{ g/l}$, $\geq 105 \text{ g/l}$) • Neutrophile Granulozyten-Anzahl (absolut)^b ($< 1,5 \times 10^9/\text{l}$, $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$) • Calcium (korrigiert)^b ($\leq 11,5 \text{ mg/dl}$, $> 11,5 \text{ mg/dl}$) • Kreatinin-Clearance^b ($< 30 \text{ ml/min}$, 30 bis $< 50 \text{ ml/min}$, 50 bis $< 80 \text{ ml/min}$, $\geq 80 \text{ ml/min}$) • Periphere Neuropathie in Anamnese (nein, ja, Grad 1, Grad ≥ 2, unbekannt) • ISS-Status^b (I, II oder III) • Grad der Plasmazellbeteiligung ($< 50 \%$, $\geq 50 \%$) • β_2-Mikroglobulinspiegel ($< 3,5 \text{ mg/l}$, $\geq 3,5 \text{ mg/l}$) • Lactat-Dehydrogenase ($< 300 \text{ U/l}$, $\geq 300 \text{ U/l}$) • Zytogenetische Risikogruppe bestimmt durch FISH (hoch, Standard, unbekannt, fehlend) • Anzahl Vortherapien (1, 2 bis 3) • Transplantation-Vortherapie (ja, nein) • Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja, nein) • Bortezomib-Vortherapie (ja, nein) • Lenalidomid-Vortherapie (ja, nein) • Thalidomid-Vortherapie (ja, nein) • Bortezomibgabe (s.c, i.v.)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Gesamt: n=929 Kd: n=464 Vd: n=465 b) Gesamt: n=919 Kd: n=463 Vd: n=456 c) Gesamt: n=929 Kd: n=464 Vd: n=465
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Datenschnitt 10.11.2014</u> Kd <ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert, aber nicht behandelt: n=1

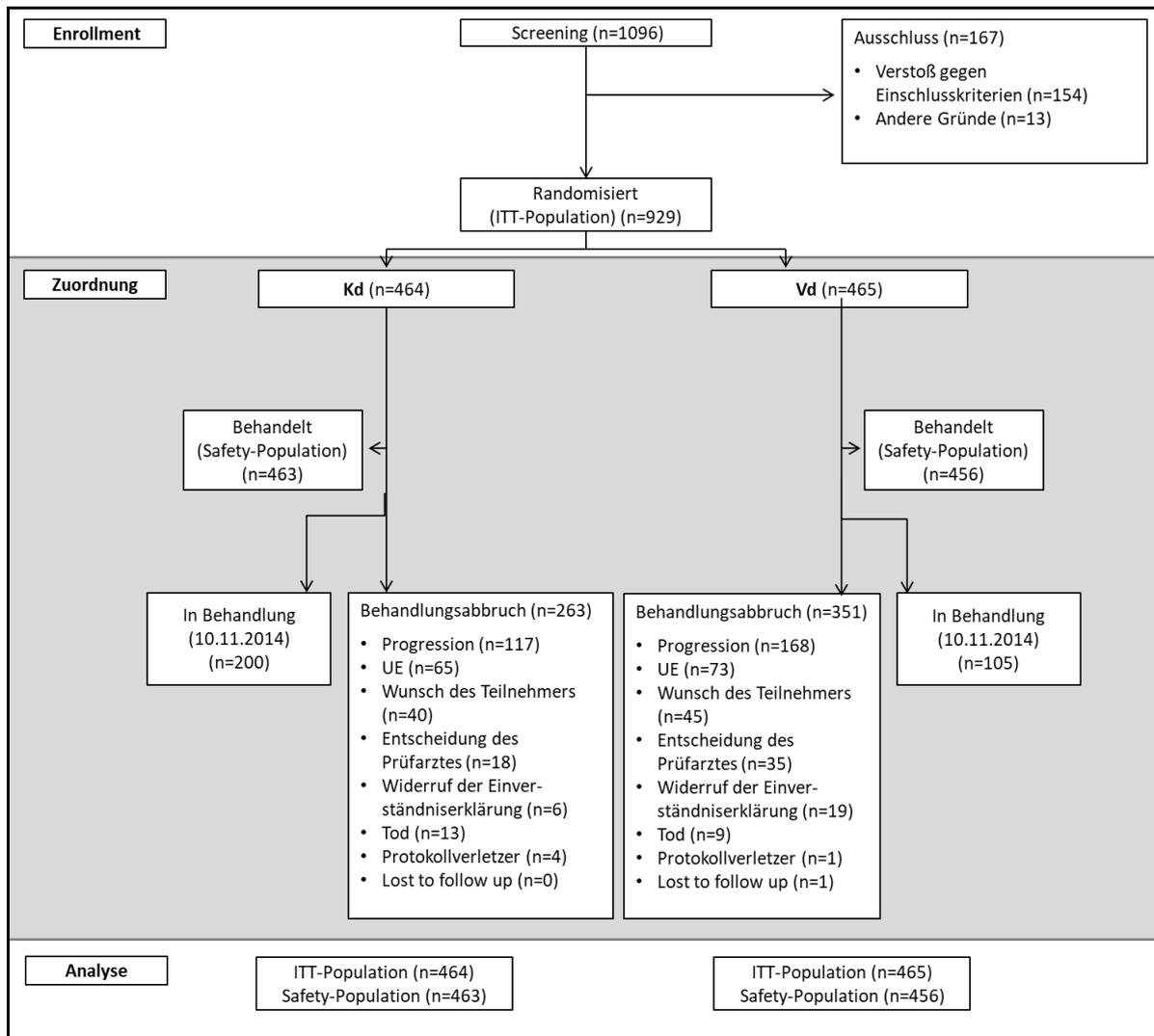
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsabbruch: n=263 <ul style="list-style-type: none"> ○ Progression: n=117 ○ Unerwünschtes Ereignis: n=65 ○ Wunsch des Teilnehmers: n=40 ○ Entscheidung des Prüfarztes: n=18 ○ Widerruf der Einverständniserklärung: n=6 ○ Tod: n=13 ○ Protokollverletzer: n=4 ○ Lost-to-follow-up: n=0 <p>Vd</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert, aber nicht behandelt: n=9 • Behandlungsabbruch: n=351 <ul style="list-style-type: none"> ○ Progression: n=168 ○ Unerwünschtes Ereignis: n=73 ○ Wunsch des Teilnehmers: n=45 ○ Entscheidung des Prüfarztes: n=35 ○ Widerruf der Einverständniserklärung: n=19 ○ Tod: n=9 ○ Protokollverletzer: n=1 ○ Lost-to-follow-up: n=1 <p><u>Datenschnitt 03.01.2017</u></p> <p>Kd</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert, aber nicht behandelt: n=1 • Behandlungsabbruch: n=415 <ul style="list-style-type: none"> ○ Progression: n=183 ○ Unerwünschtes Ereignis: n=96 ○ Wunsch des Teilnehmers: n=71 ○ Entscheidung des Prüfarztes: n=32 ○ Widerruf der Einverständniserklärung: n=11 ○ Tod: n=19 ○ Protokollverletzer: n=4 ○ Lost-to-follow-up: n=0 <p>Vd</p> <ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert, aber nicht behandelt: n=9 • Behandlungsabbruch: n=429 <ul style="list-style-type: none"> ○ Progression: n=208 ○ Unerwünschtes Ereignis: n=94 ○ Wunsch des Teilnehmers: n=55 ○ Entscheidung des Prüfarztes: n=40 ○ Widerruf der Einverständniserklärung: n=19 ○ Tod: n=10 ○ Protokollverletzer: n=2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		○ Lost-to-follow-up: n=1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: 20.06.2012 bis 30.06.2015 Nachbeobachtung: Datenschnitt am 10.11.2014 und 03.01.2017 (Interimsanalysen)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ENDEAVOR wurde noch nicht beendet.

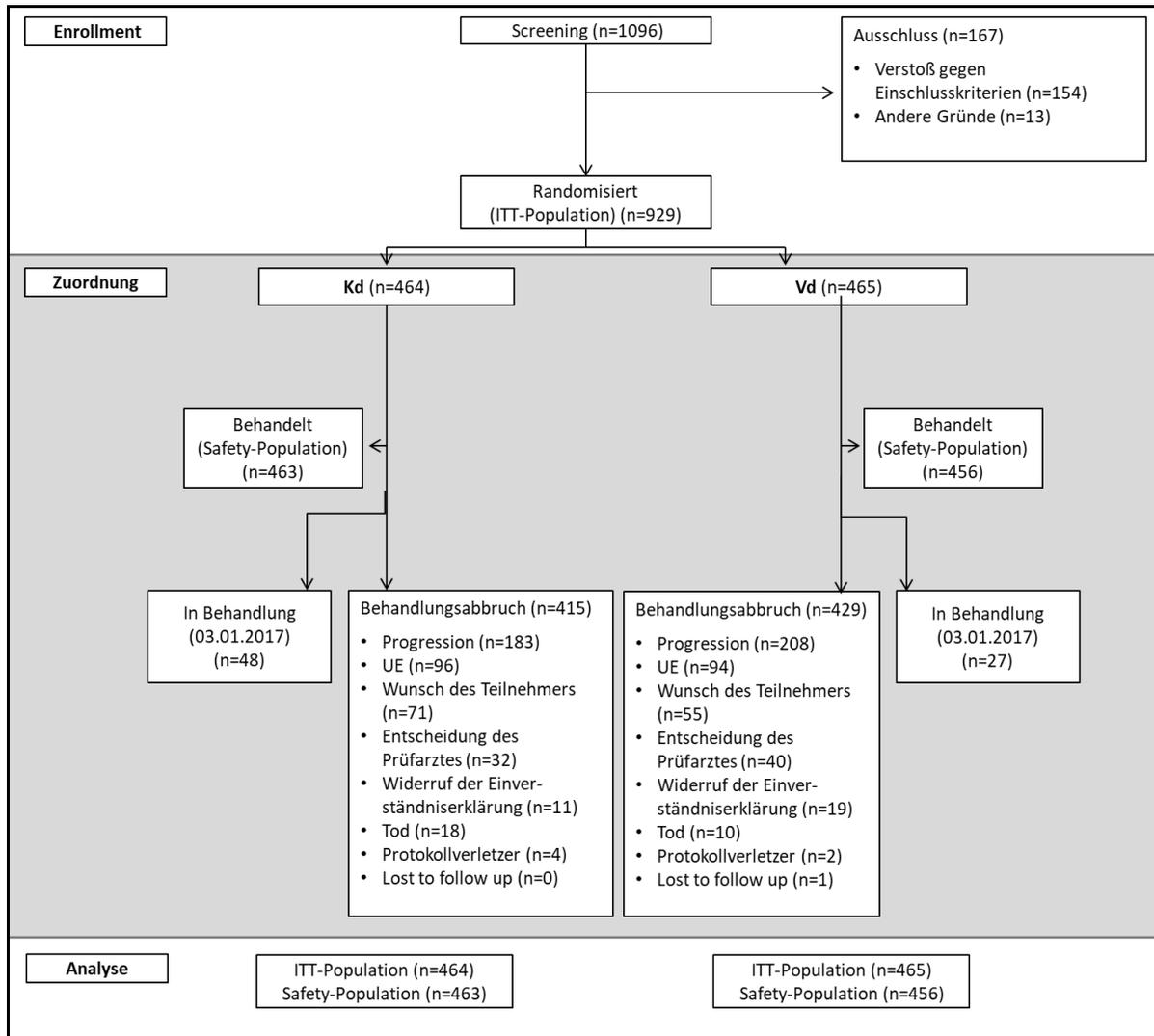
a: nach CONSORT 2010
b: Werte zur Baseline

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

Datenschnitt 10.11.2014:



Datenschnitt 03.01.2017:



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 4-65 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie ENDEAVOR

Studie: ENDEAVOR

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll ENDEAVOR (Amgen 2015a); Statistischer Analyseplan (Amgen 2014)	A
Studienberichte ENDEAVOR (Amgen 2015c, Amgen 2017d)	B
Studienregister clinicaltrials.gov NCT01568866 (CTGOV 2012)	C
Studienregister EU Clinical Trials Register 2012-000128-16 (CTEU 2012)	D
Studienregister ICTRP Search Portal (WHO) NCT01568866 (ICTRP 2012)	E
Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund 2012-000128-16 (PharmNet.Bund 2012)	F

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Publikationen (Dimopoulos et al. 2015, Chng et al. 2017, Moreau et al. 2017)	G

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

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

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

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

A, B, G

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

A, B, G

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

ja **unklar** **nein**

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

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

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

Die Studie ENDEAVOR ist eine offene Phase III-Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

Die Studie ENDEAVOR ist eine offene Phase III-Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

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

ja nein

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

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

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

ja unklar nein

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

Die Studie ENDEAVOR ist eine offene Phase III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

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

ENDEAVOR ist eine offene Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar 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:

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**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

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

Die Studie ENDEAVOR ist eine offene Phase III-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ENDEAVOR ist eine offene Phase-III-Studie. Aufgrund 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 neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, G

Die Studie ENDEAVOR ist eine offene Phase III-Studie.

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

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.

Endpunkt: Periphere Neuropathie**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

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

ENDEAVOR ist eine offene Phase-III-Studie

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

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:
