Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Daratumumab (Darzalex®)

Janssen-Cilag GmbH

Nachgereichte Unterlagen gemäß
5. Kapitel, § 17 Abs. 1 VerfO des G-BA zu
dem am 15.08.2017 eingereichten Dossier
2017-08-15-D-310

Stand: 11.09.2017

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 2
Abbildungsverzeichnis ... 3
Modul 3 A ... 4
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 ... 4
Modul 3 B ... 5
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 ... 5
Modul 4 A ... 6
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 6
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT ... 7
4.3.1.3.1.7 Morbidität – EQ-5D VAS – RCT ... 8
4.3.1.3.1.8 Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – RCT ... 13
4.3.1.3.1.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – RCT ... 32
4.3.1.3.1.10 Nebenwirkungen – Sicherheit und Verträglichkeit – RCT ... 45
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 51
4.3.1.3.2.1 Mortalität und Morbidität ... 52
4.3.1.3.2.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 93
4.3.1.3.2.3 Nebenwirkungen - Sicherheit und Verträglichkeit ... 116
Modul 4 B ... 128
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 128
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 129
4.3.2.3.3.3 Morbidität – Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie – weitere Untersuchungen ... 131
4.3.2.3.3.4 Morbidität – Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen ... 132
4.3.2.3.3.5 Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen ... 133
Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 148
Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 152

Durch blaue Farbmarkierung werden Ergänzungen zu den am 15.08.2017 eingereichten Dossierunterlagen hervorgehoben. Die Tabellen- und Abbildungsnummerierungen sowie die Gliederungsangaben entsprechen der Originalnummerierung im Dossier.

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die SIRIUS-Studie 153

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT und weiteren Untersuchungen mit patientenindividueller Therapie nach Maßgabe des Arztes 130

Modul 3 A

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten ***Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.*** *und* ***Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.*** *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. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. (Stand April 2017). 2017.

2. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V. Beratungsanforderung 2014-B-019 (Datum: 06. Mai 2014). 2014.

3. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2014-B-019 (Datum: 30. September 2015). 2015.

4. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-101 und 2017-B110 (Datum: 27. Juli 2017). 2017.

Modul 3 B

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten ***Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.*** *und* ***Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.*** *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. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. (Stand April 2017). 2017.

2. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Am-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-019 (Datum: 06. Mai 2014). 2014.

3. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2014-B-019 (Datum: 30.September 2015). 2015.

4. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2014-B-019 (Datum: 24. Mai 2016). 2016.

5. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-101 und 2017-B110 (Datum: 27. Juli 2017). 2017.

Modul 4 A

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.

Die Beschreibung der für die Subgruppenanalysen eingesetzten Methodik befindet sich im Abschnitt 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.

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.

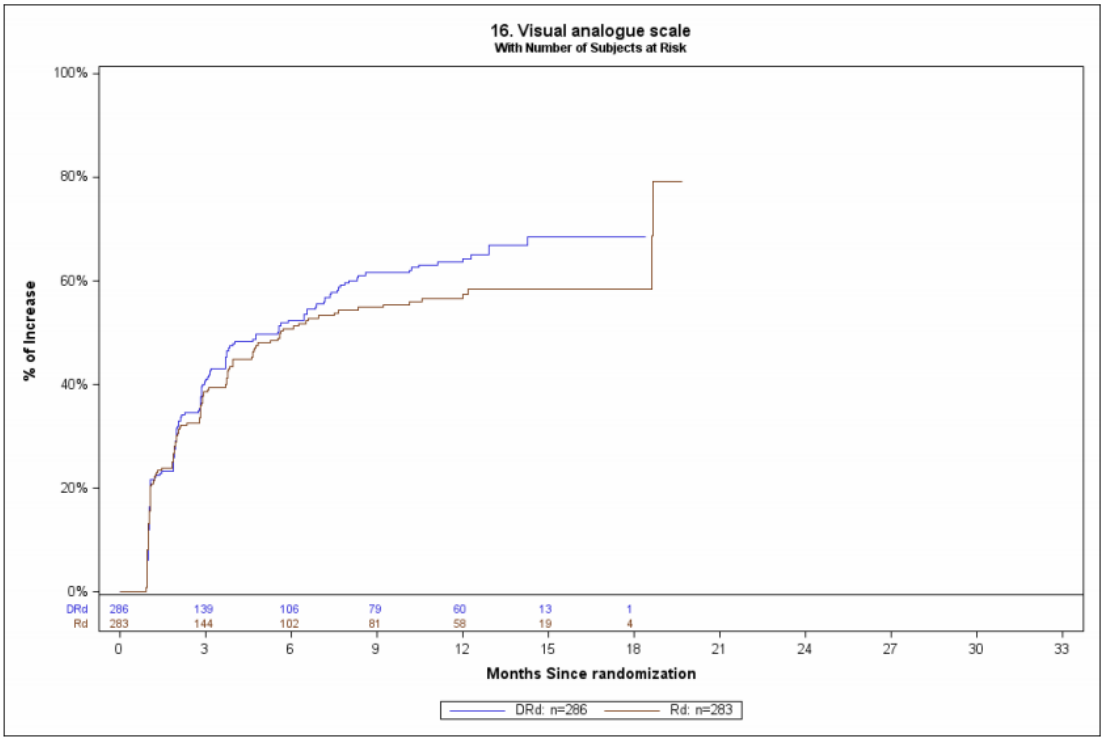
Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z.B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde 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. GesamtVierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.7 Morbidität – EQ-5D VAS – RCT

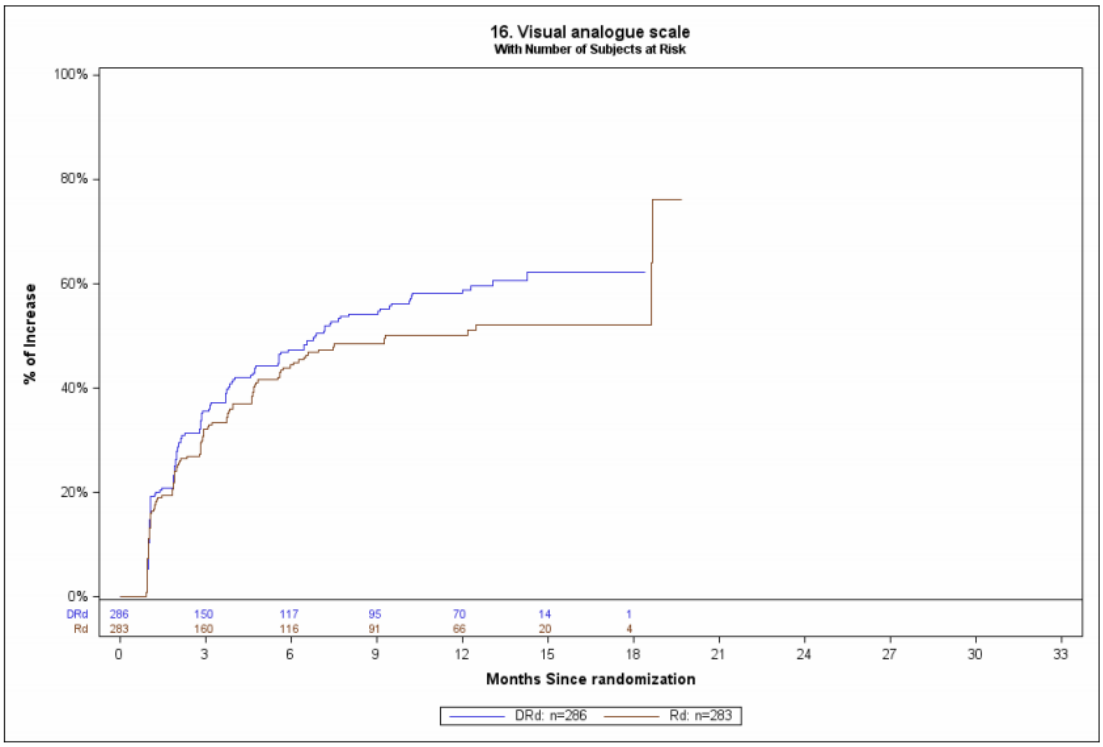
Kaplan-Meier-Kurven der Überlebenszeitanalysen der EQ-5D VAS (1. Datenschnitt)

POLLUX

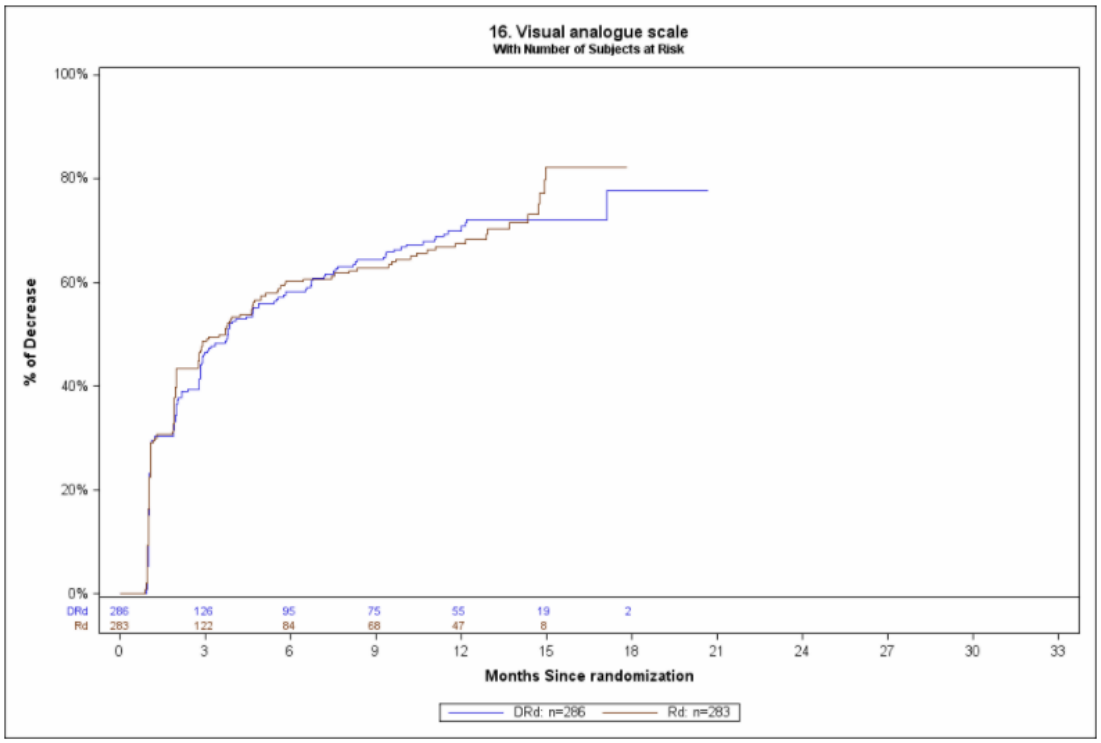
EQ-5D VAS, Verbesserung MCID ≥7



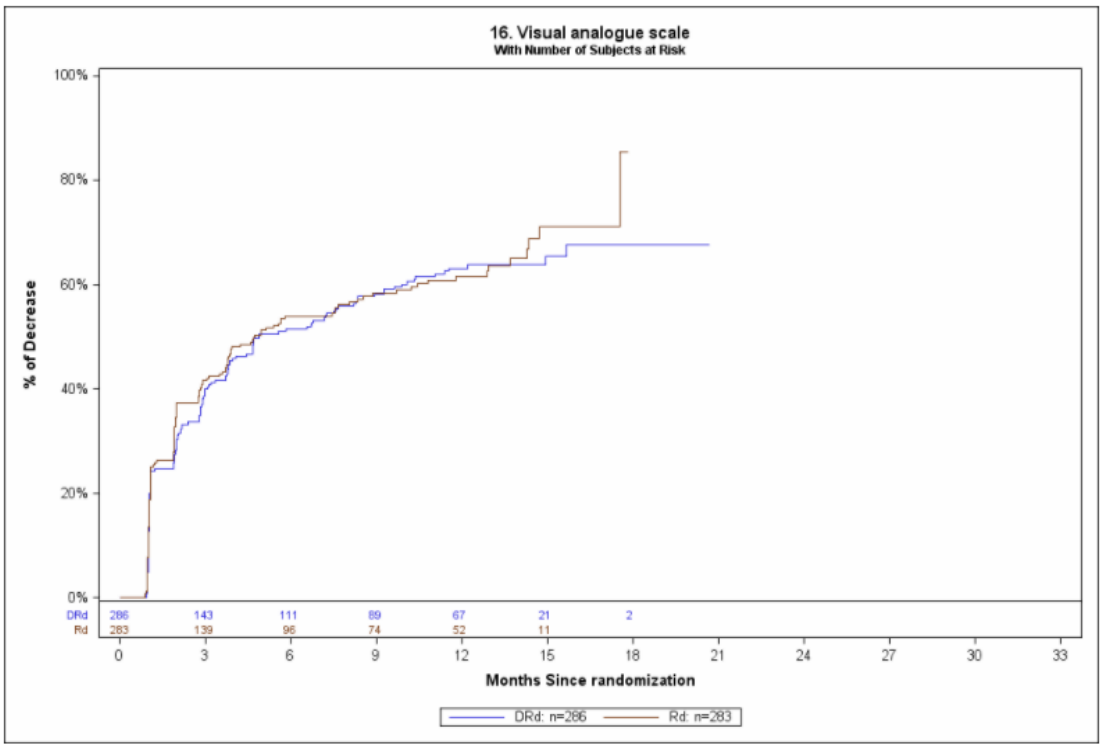
EQ-5D VAS, Verbesserung MCID ≥10



EQ-5D VAS, Verschlechterung MCID ≥7

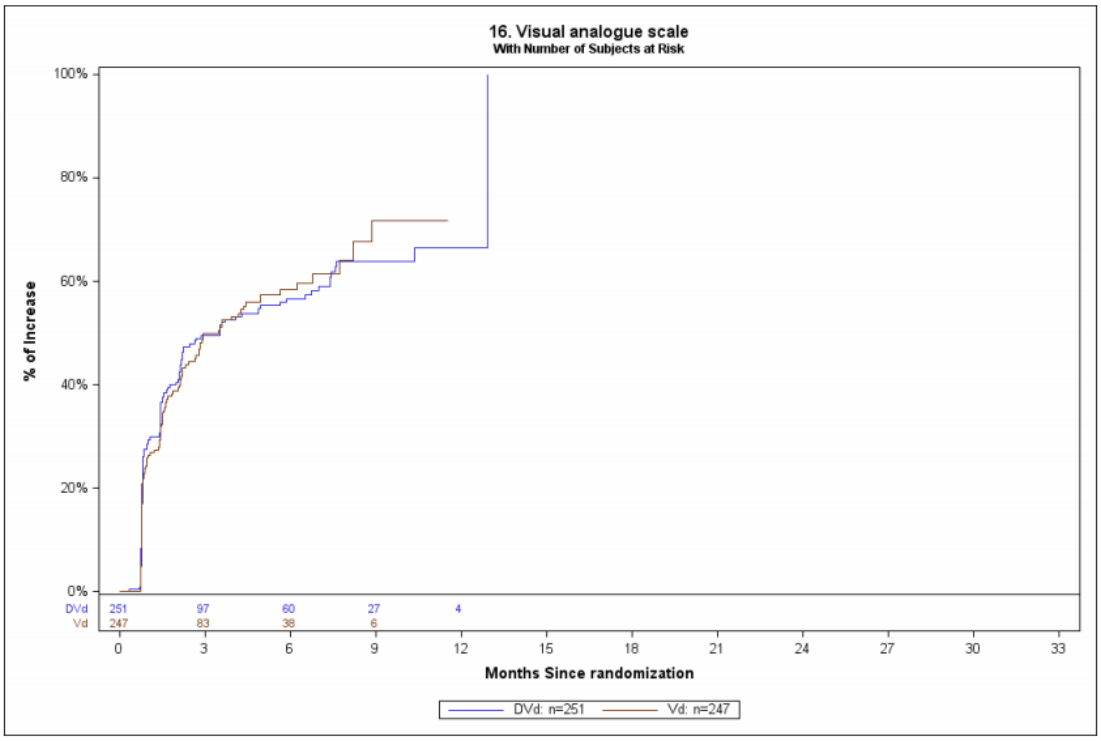


EQ-5D VAS, Verschlechterung MCID ≥10

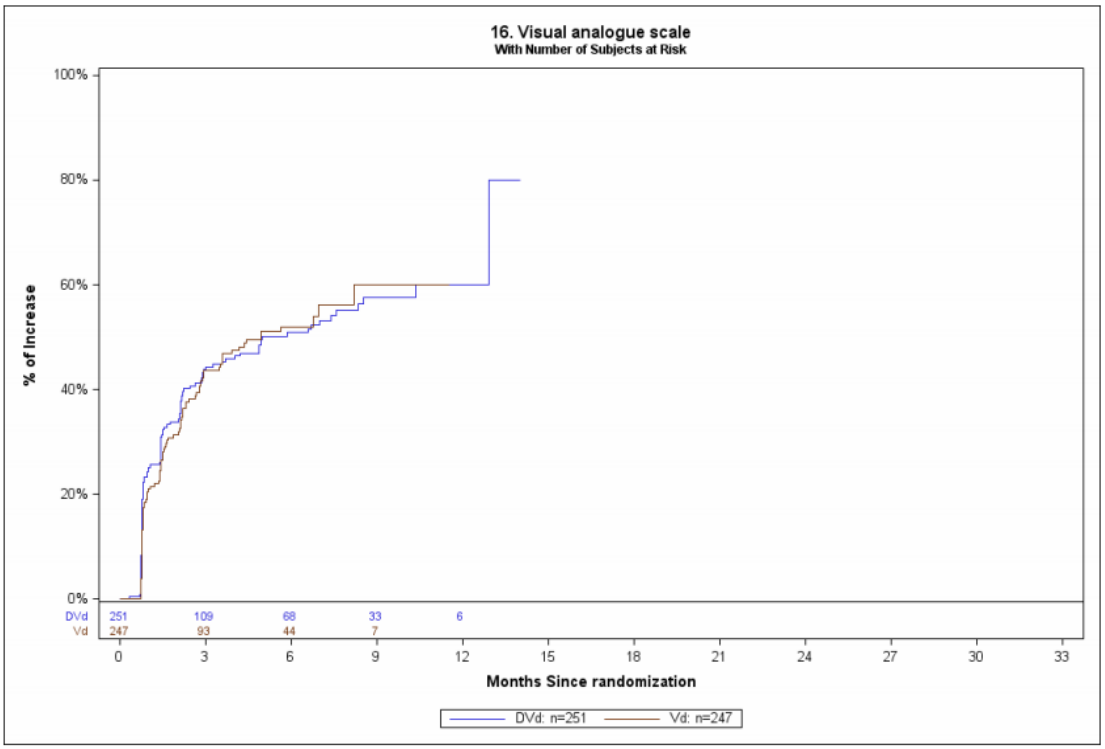


CASTOR

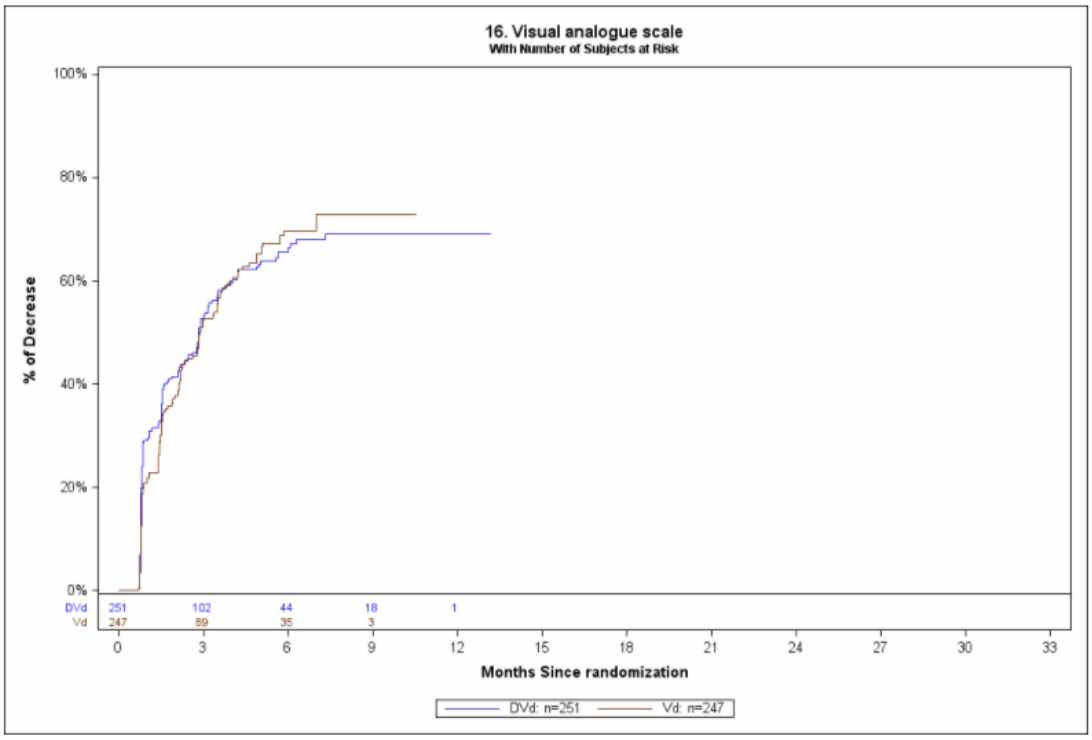
EQ-5D VAS, Verbesserung MCID ≥7



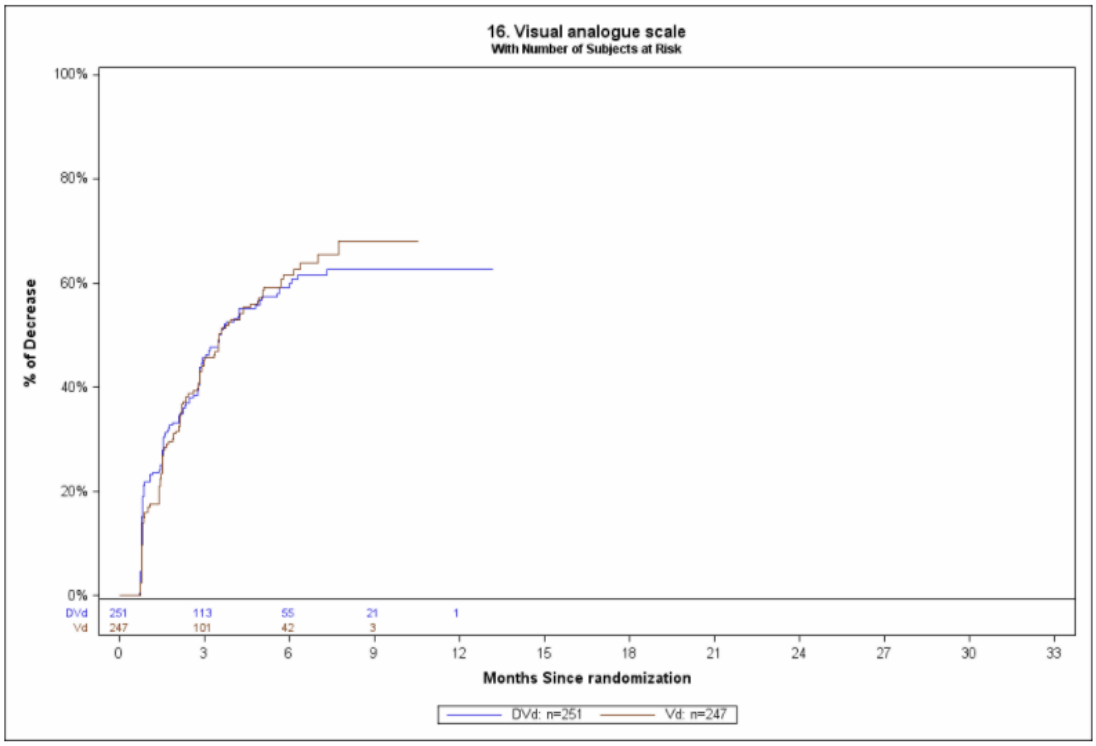
EQ-5D VAS, Verbesserung MCID ≥10



EQ-5D VAS, Verschlechterung MCID ≥7



EQ-5D VAS, Verschlechterung MCID ≥10

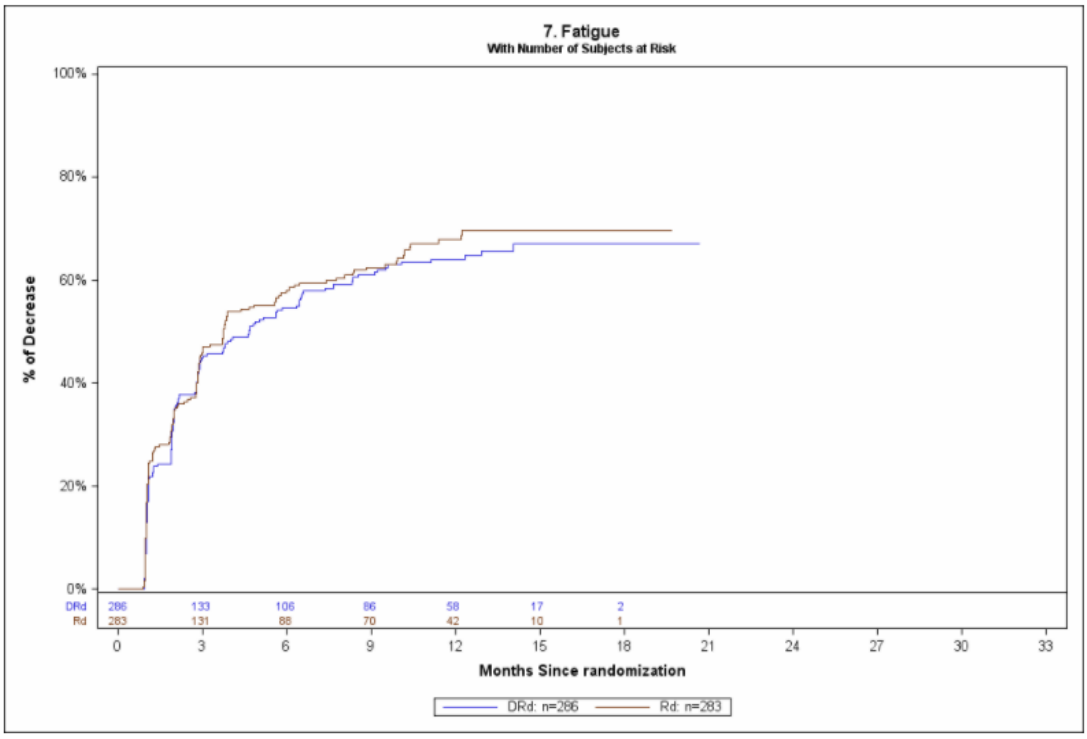


4.3.1.3.1.8 Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – RCT

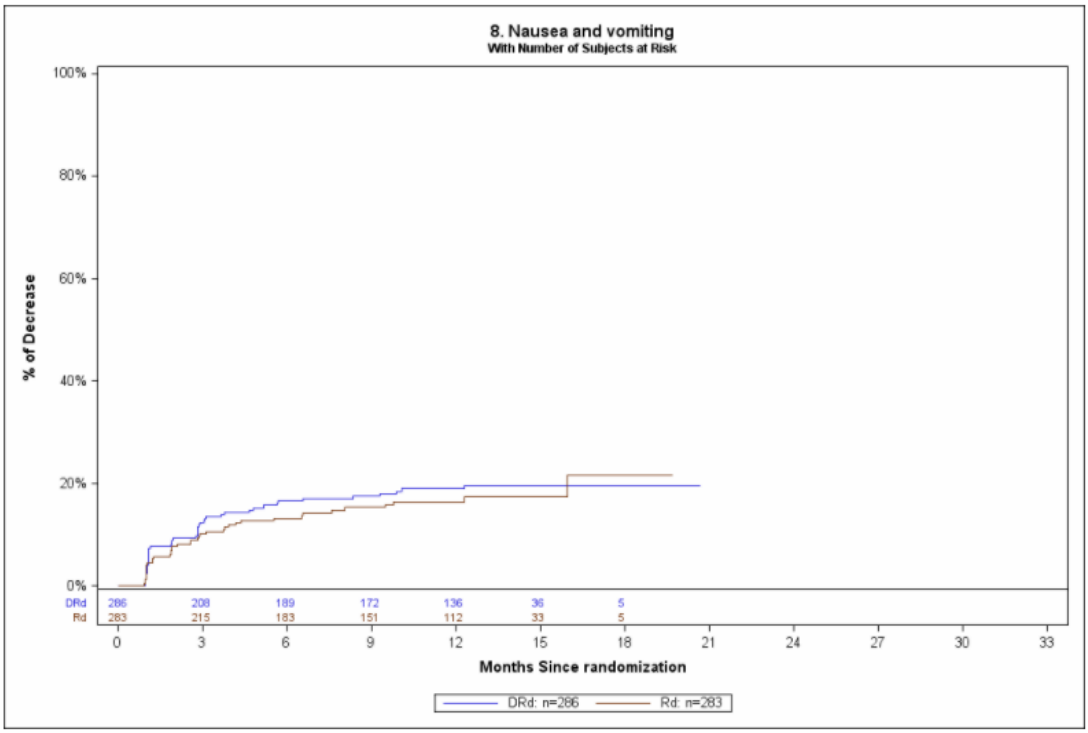
Kaplan-Meier-Kurven der Überlebenszeitanalysen der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (1. Datenschnitt)

POLLUX

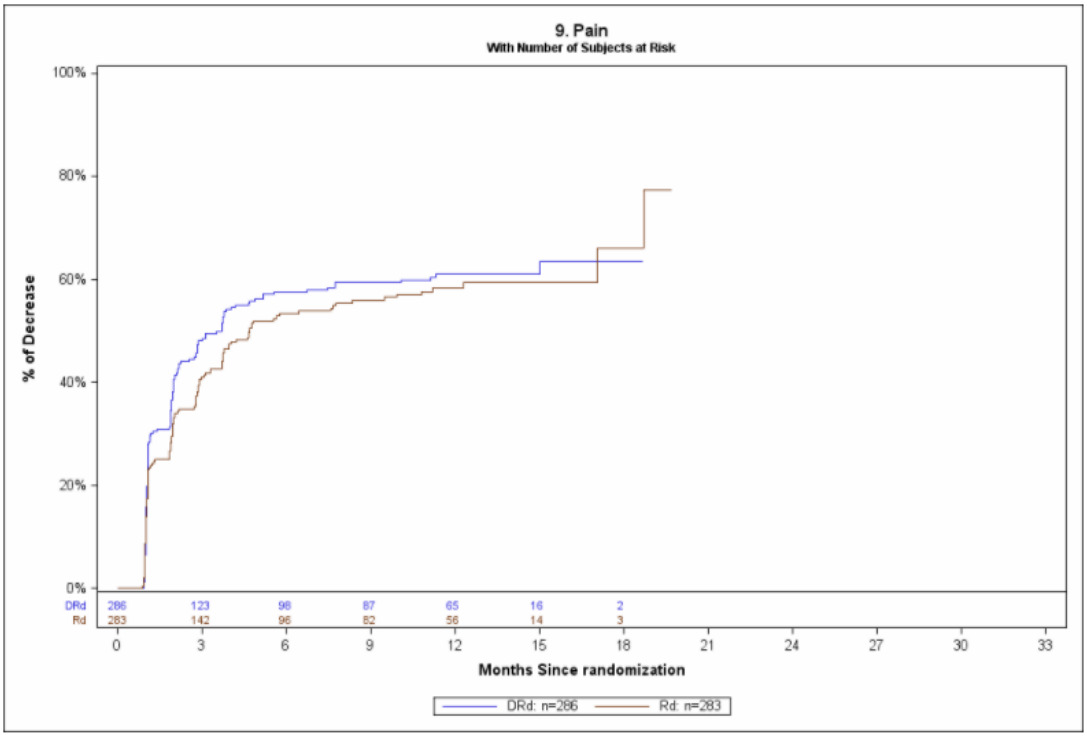
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID≥10 – Fatigue



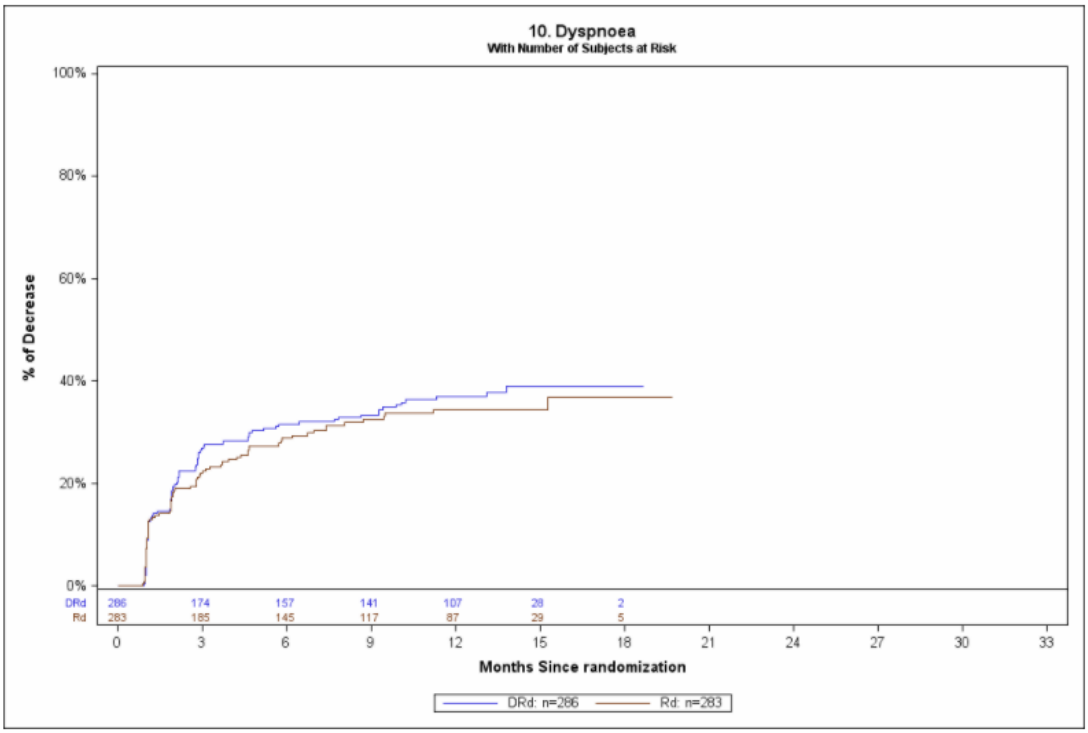
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID≥10 – Übelkeit und Erbrechen



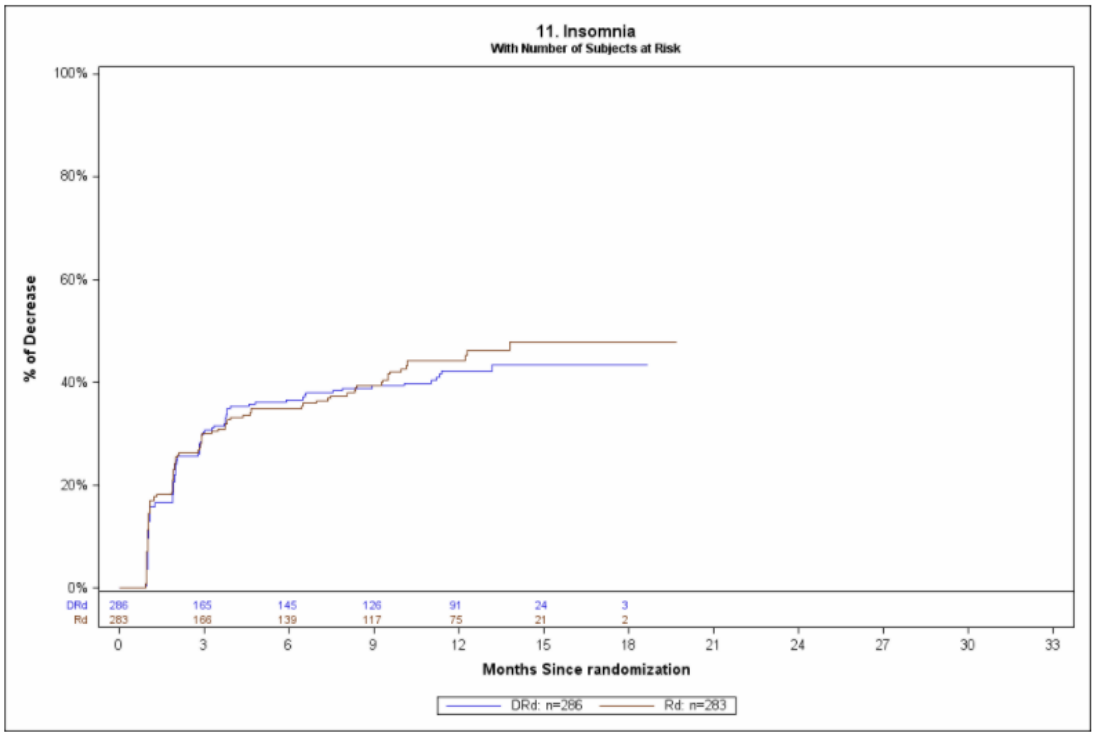
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID≥10 – Schmerz



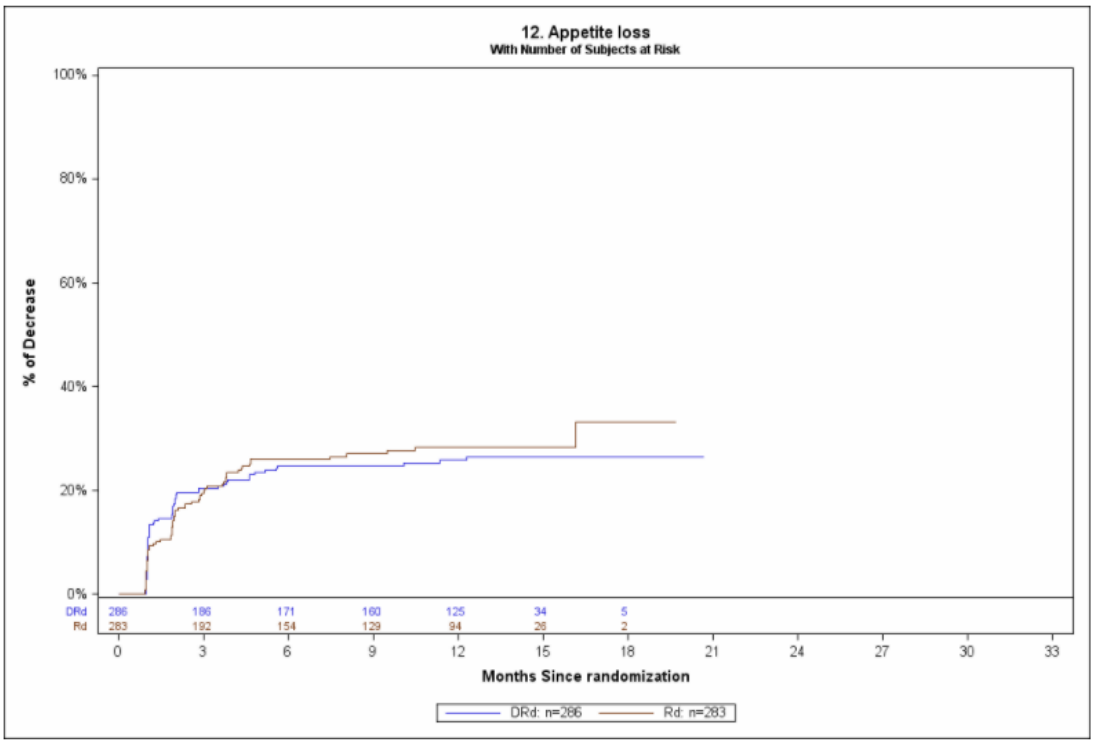
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID≥10 – Dyspnoe



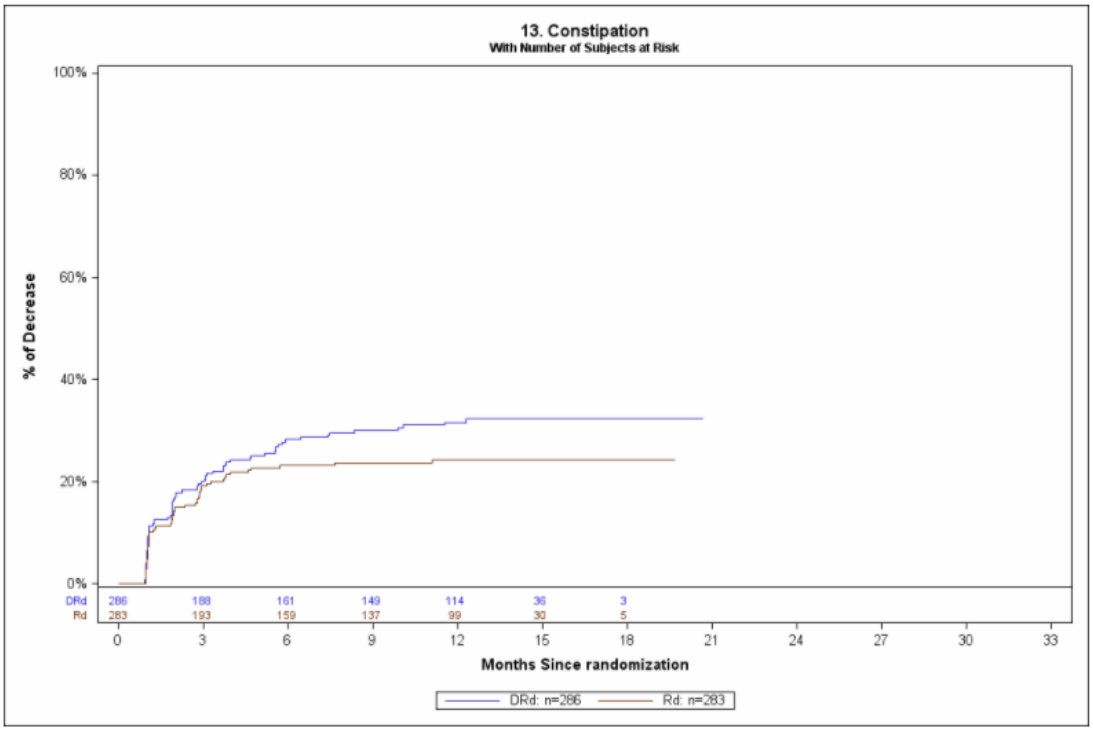
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID≥10 – Insomnie



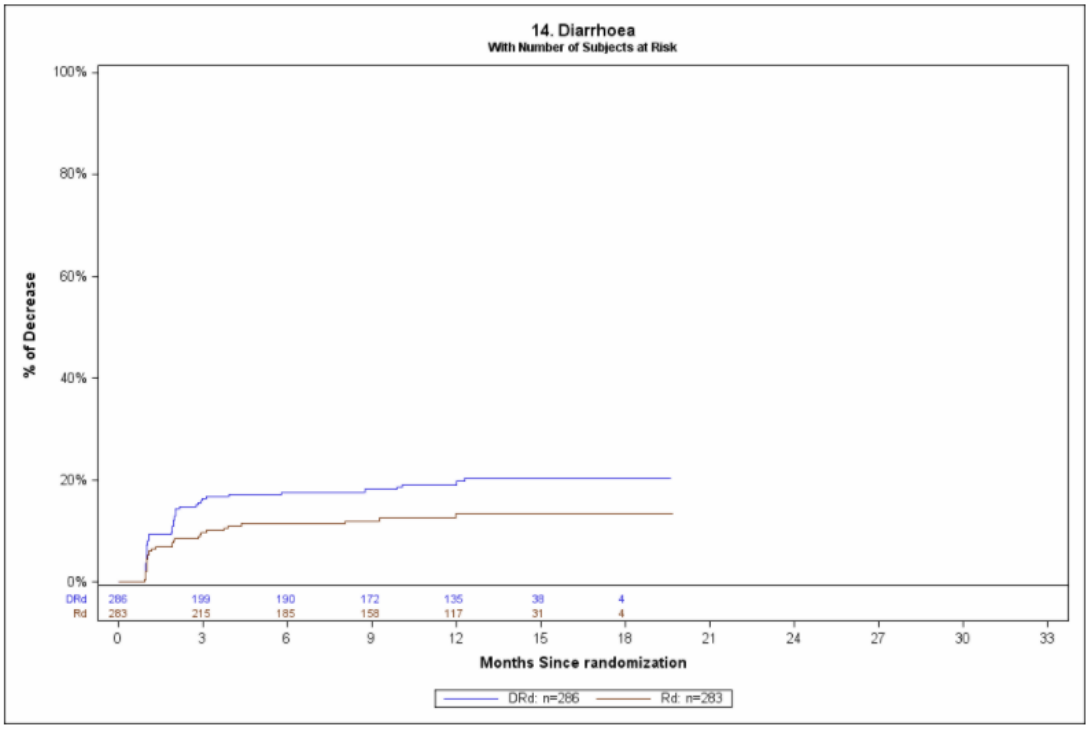
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID≥10 – Appetitlosigkeit



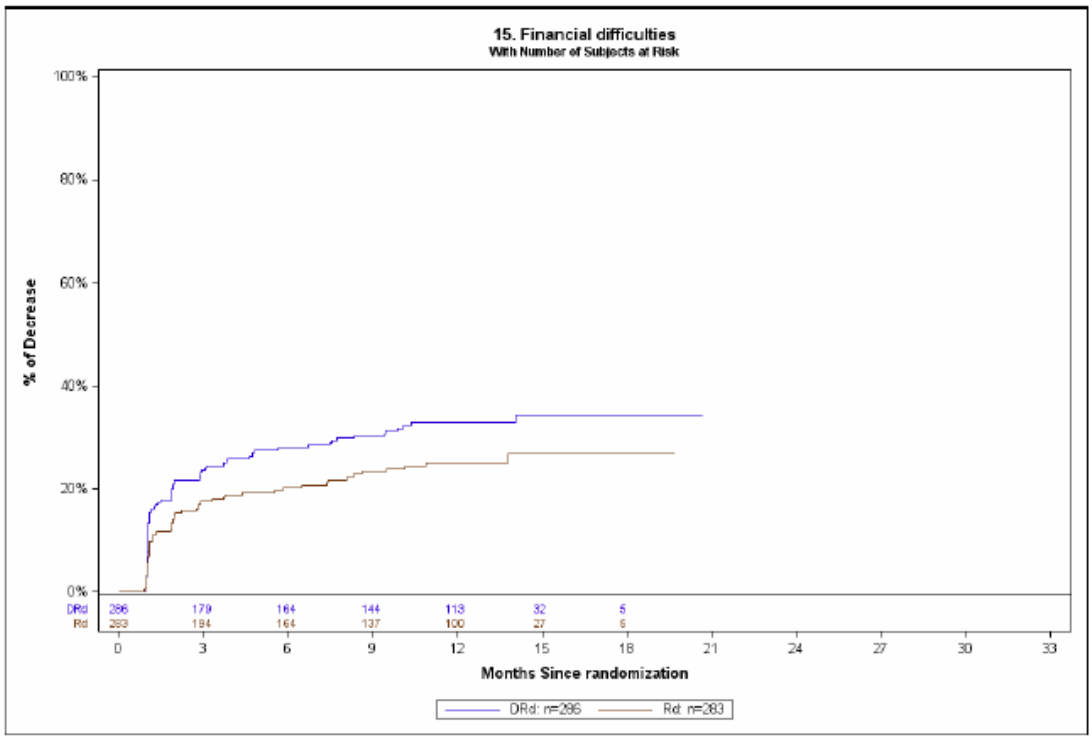
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID≥10 – Obstipation



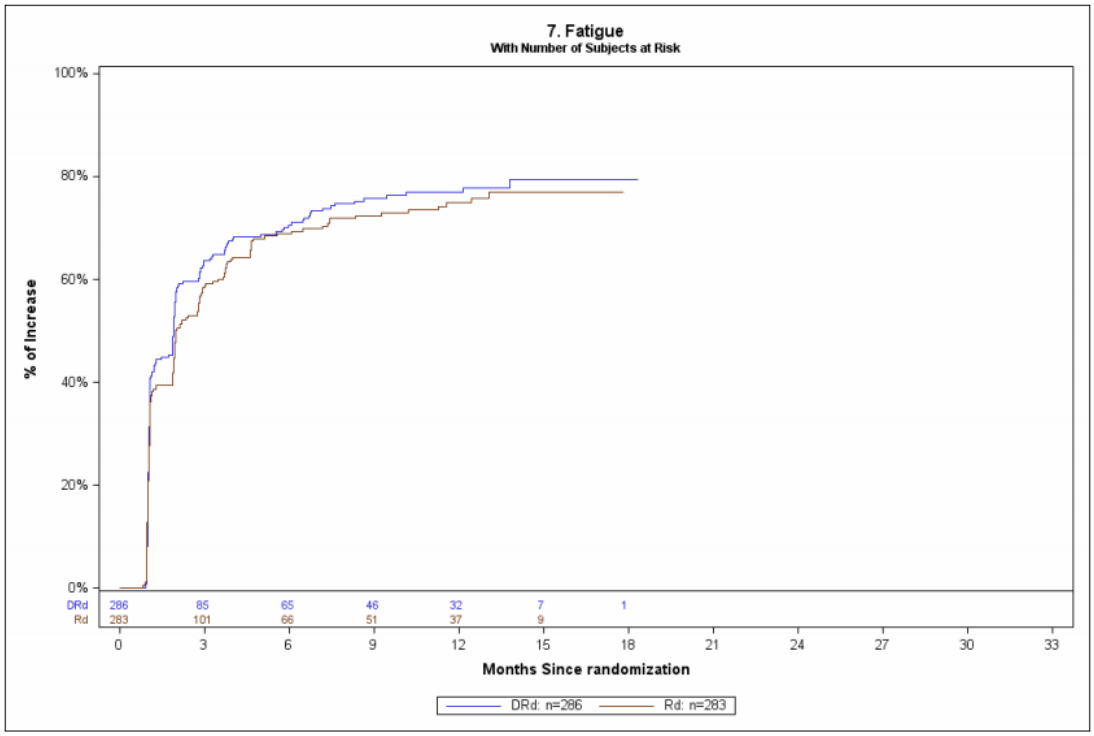
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID≥10 – Diarrhoe



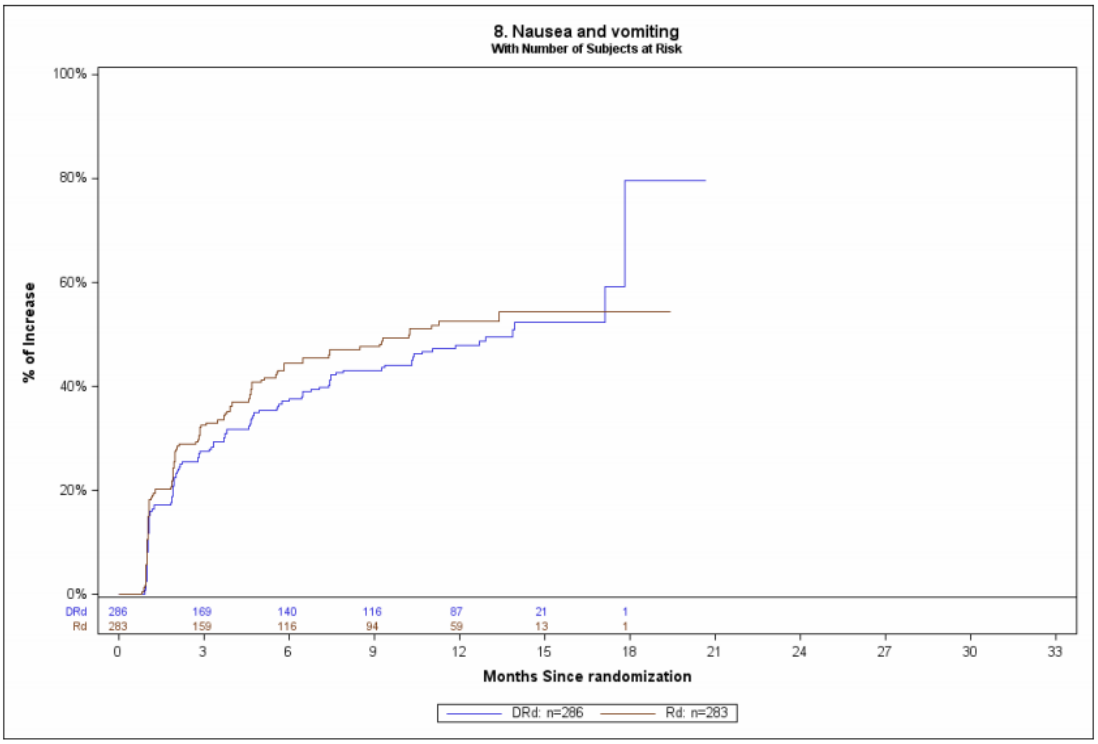
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID≥10 – Finanzielle Schwierigkeiten



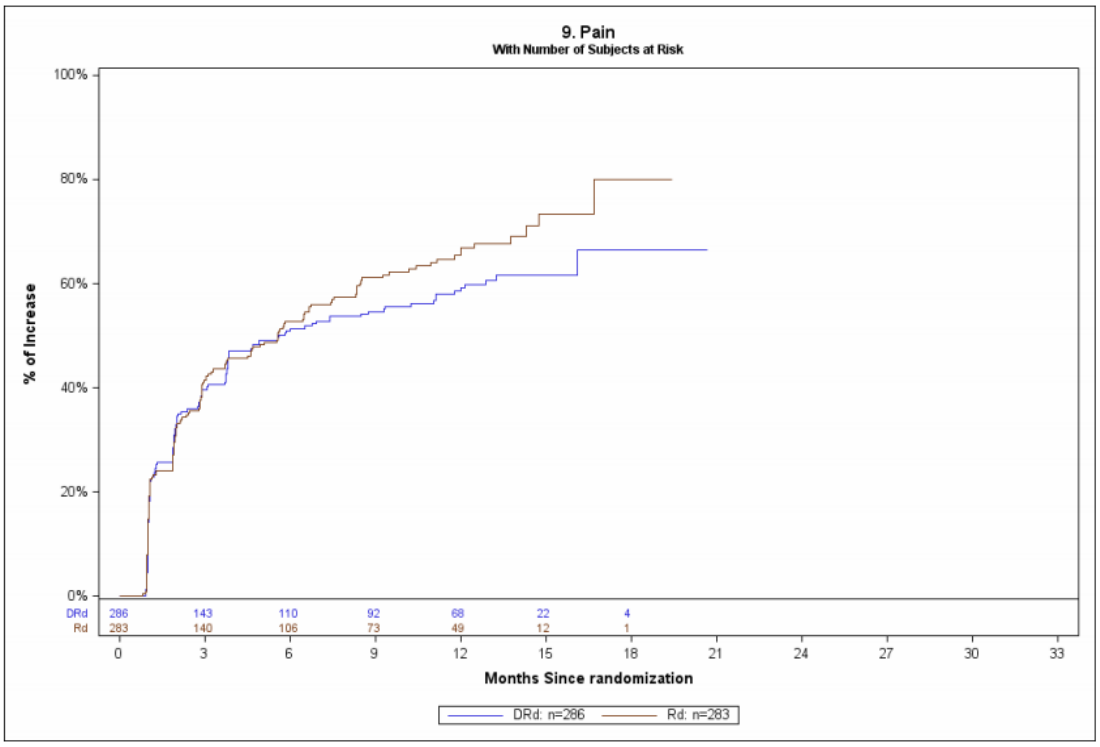
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung MCID≥10 – Fatigue



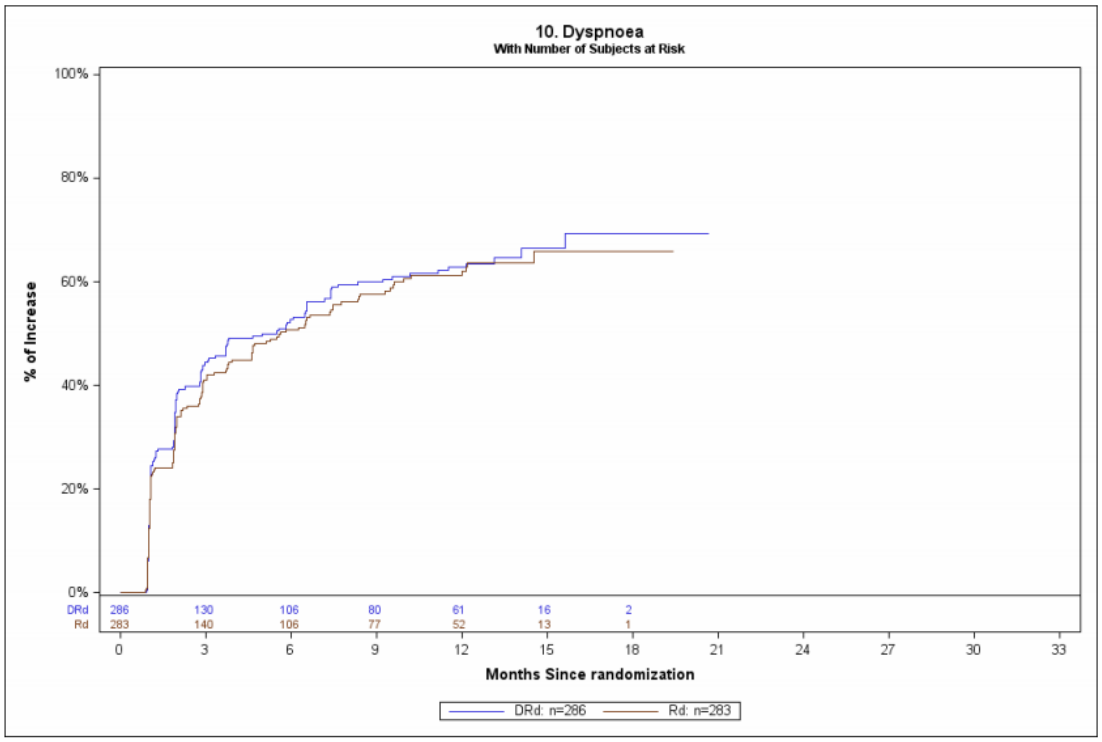
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung MCID≥10 – Übelkeit und Erbrechen



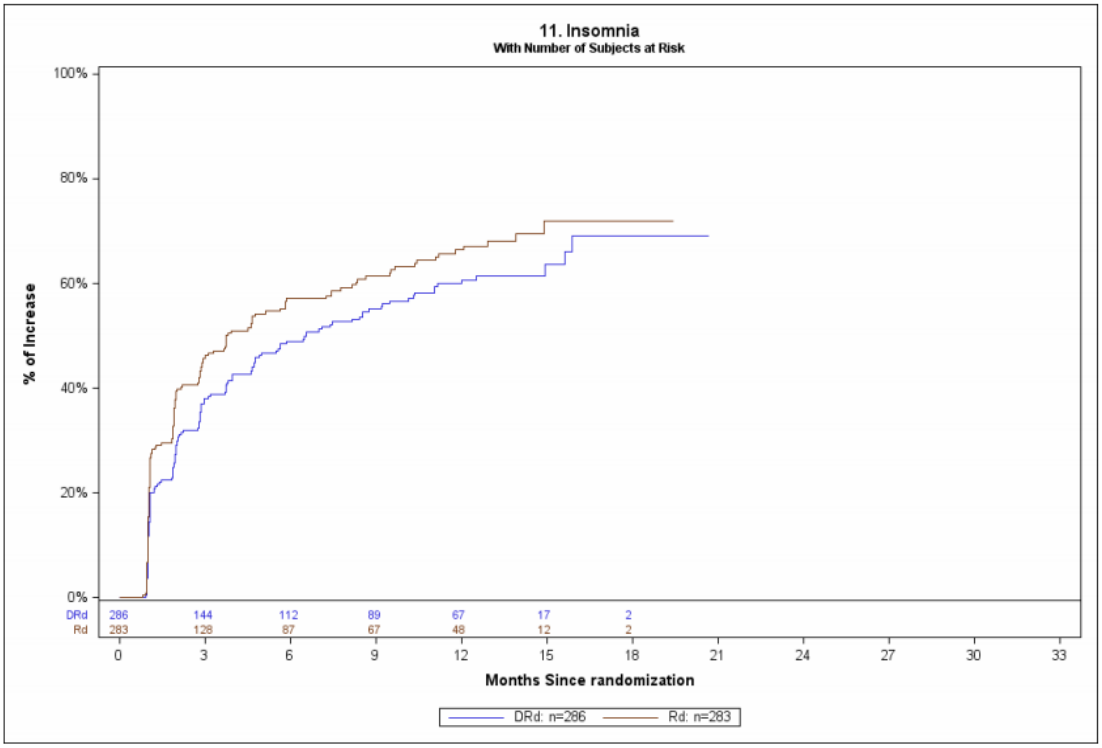
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung MCID≥10 – Schmerz



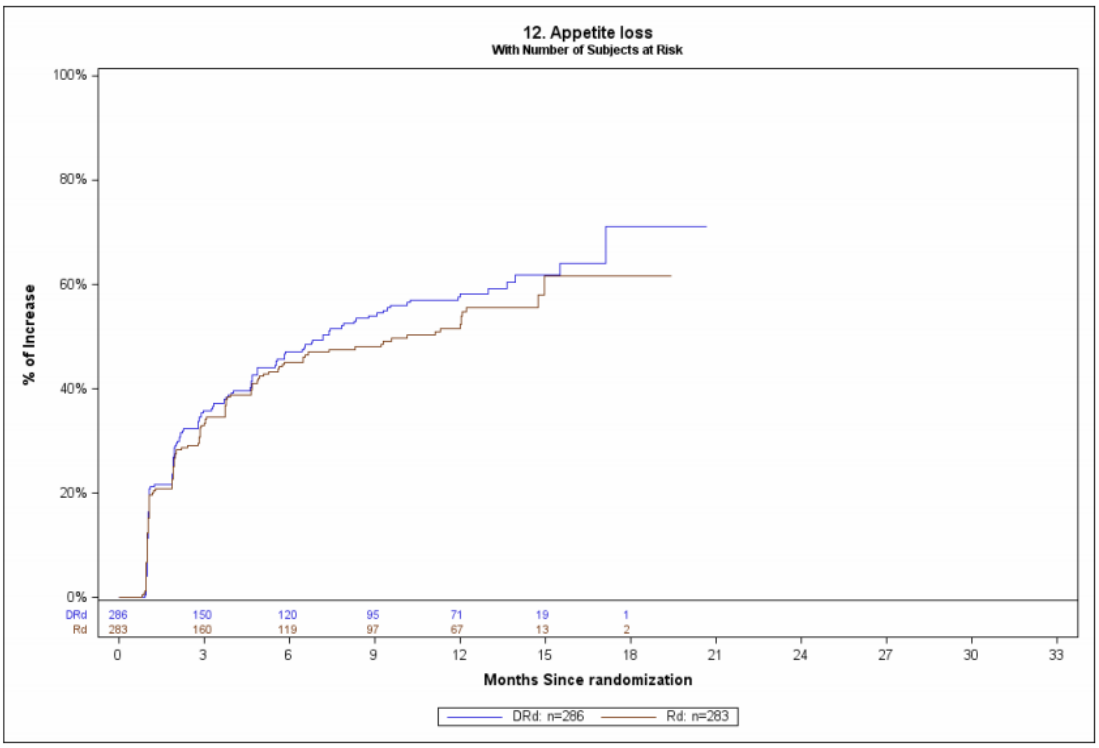
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung MCID≥10 – Dyspnoe



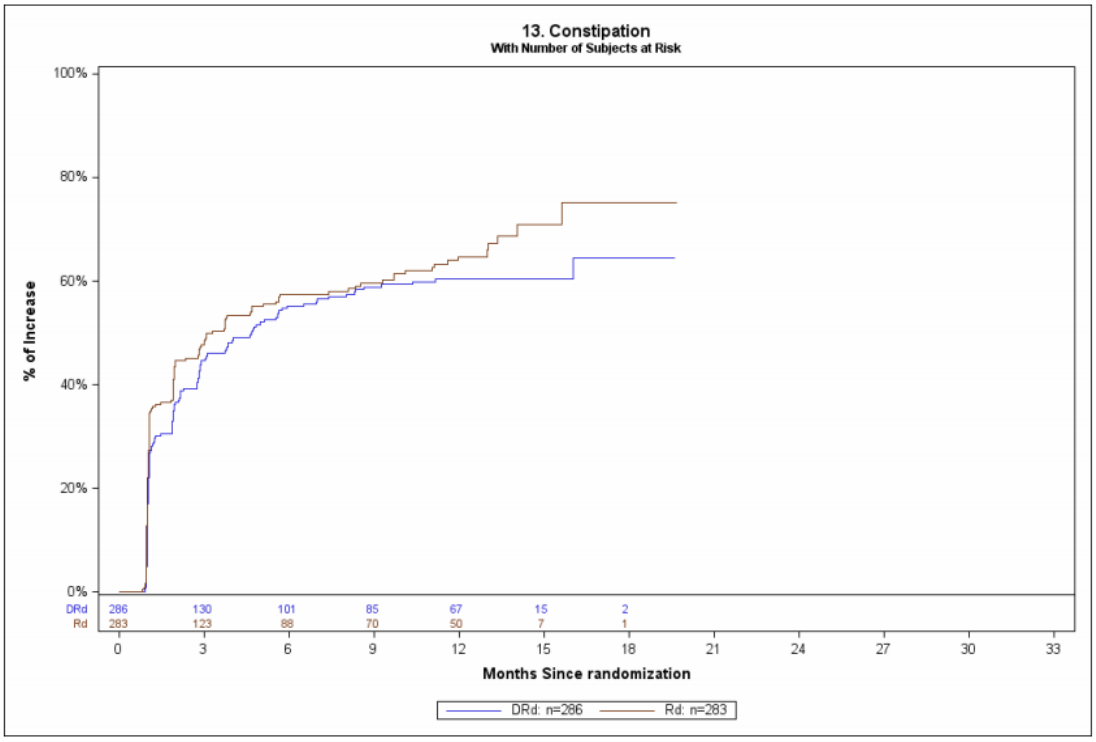
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung MCID≥10 – Insomnie



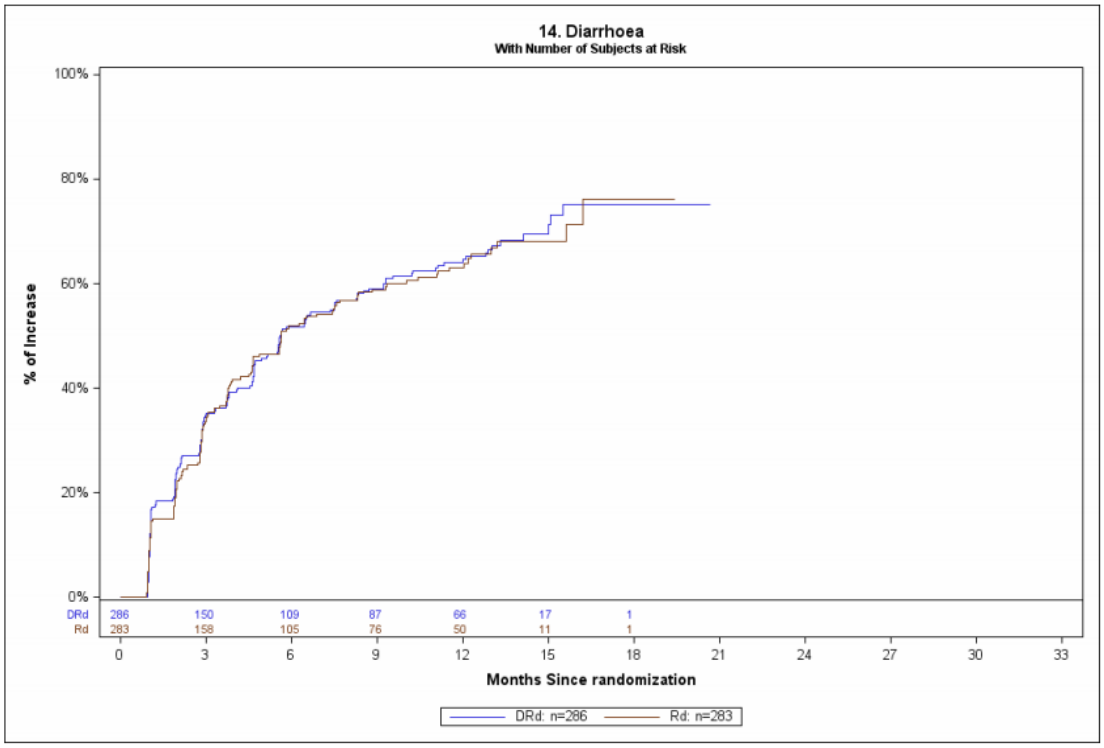
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung MCID≥10 – Appetitlosigkeit



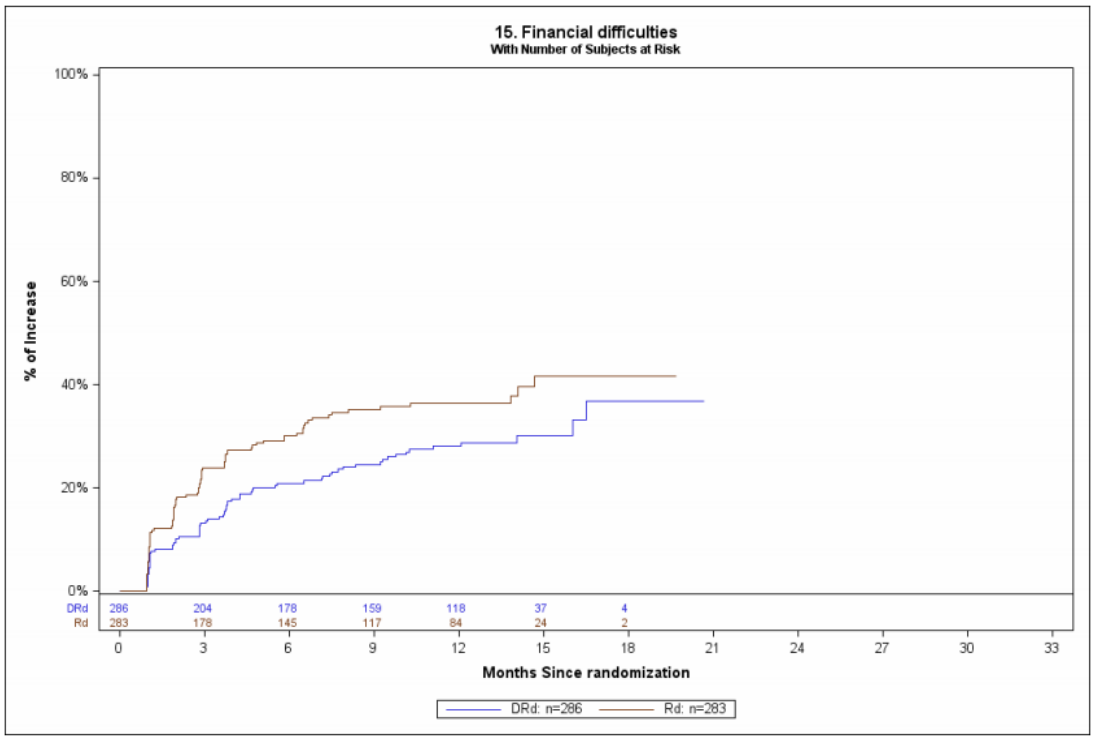
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung MCID≥10 – Obstipation



EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung MCID≥10 – Diarrhoe

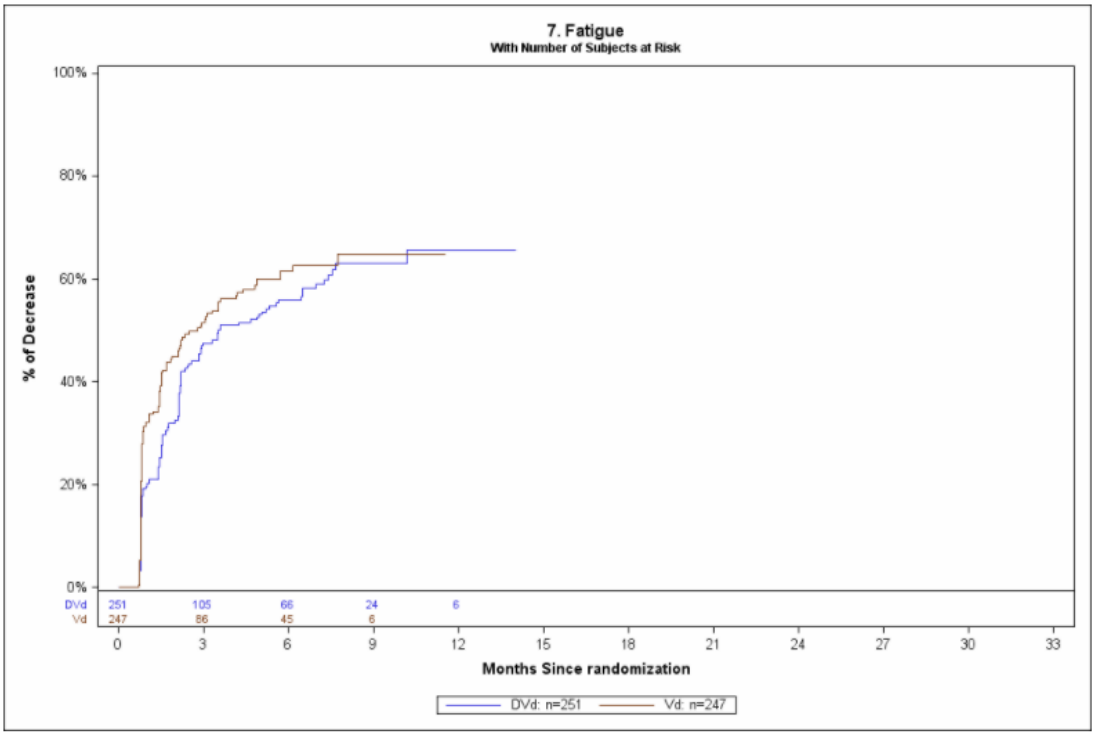


EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung MCID≥10 – Finanzielle Schwierigkeiten

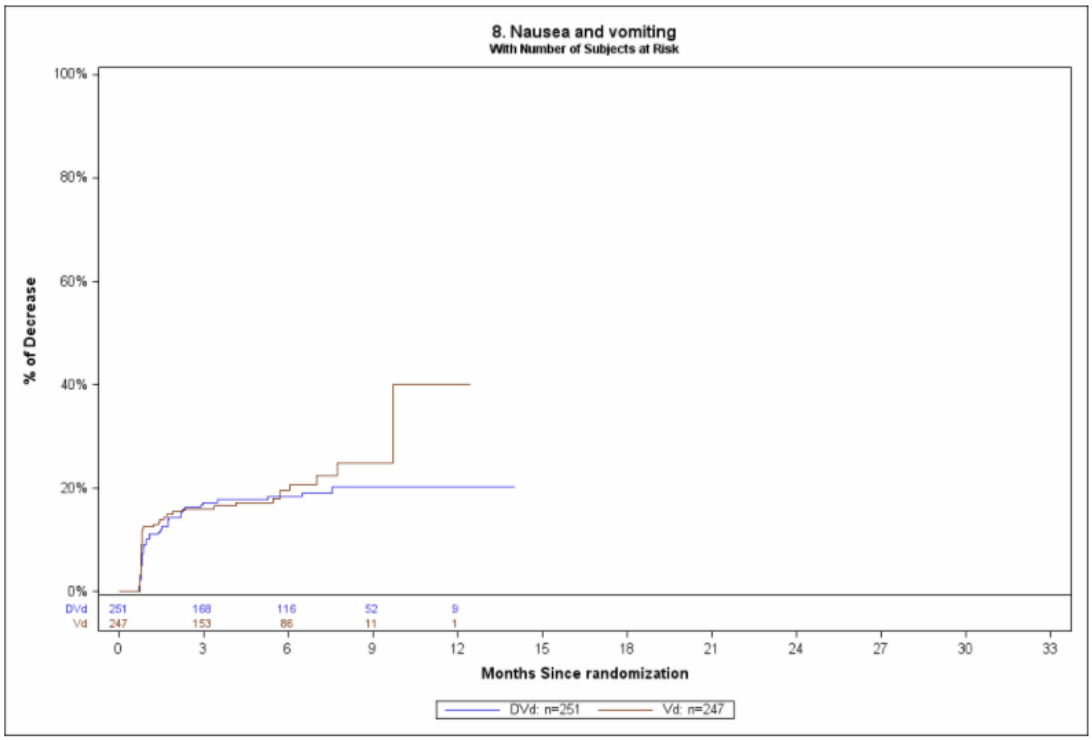


CASTOR

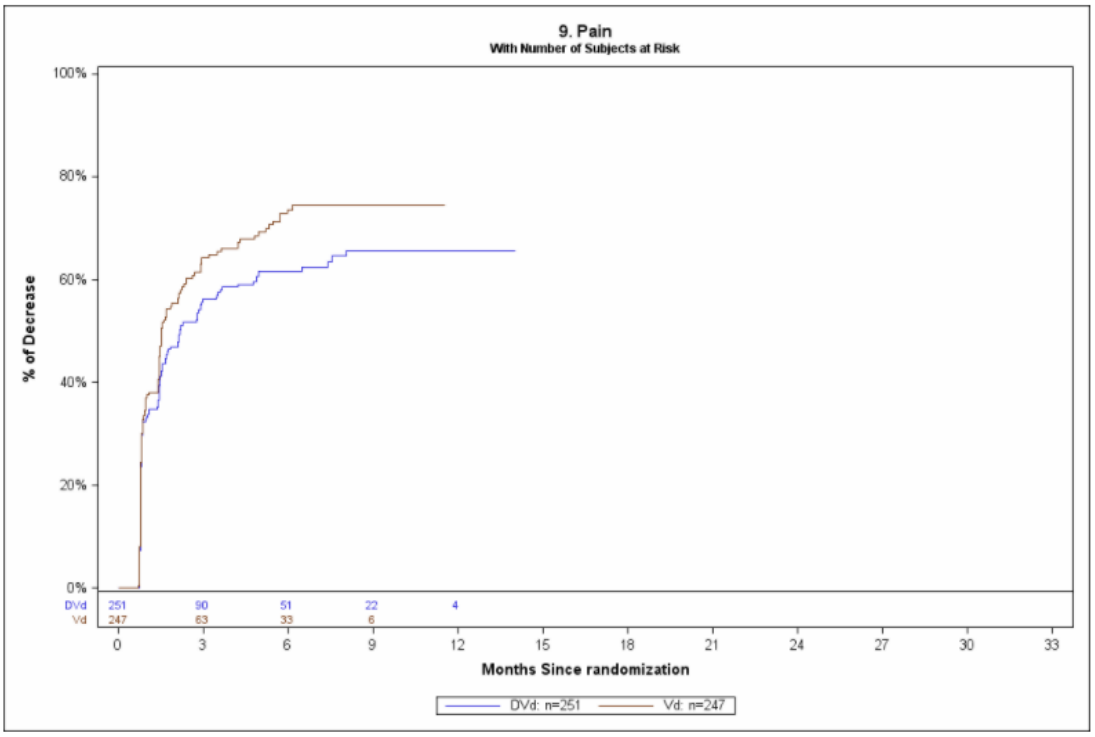
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID≥10 – Fatigue



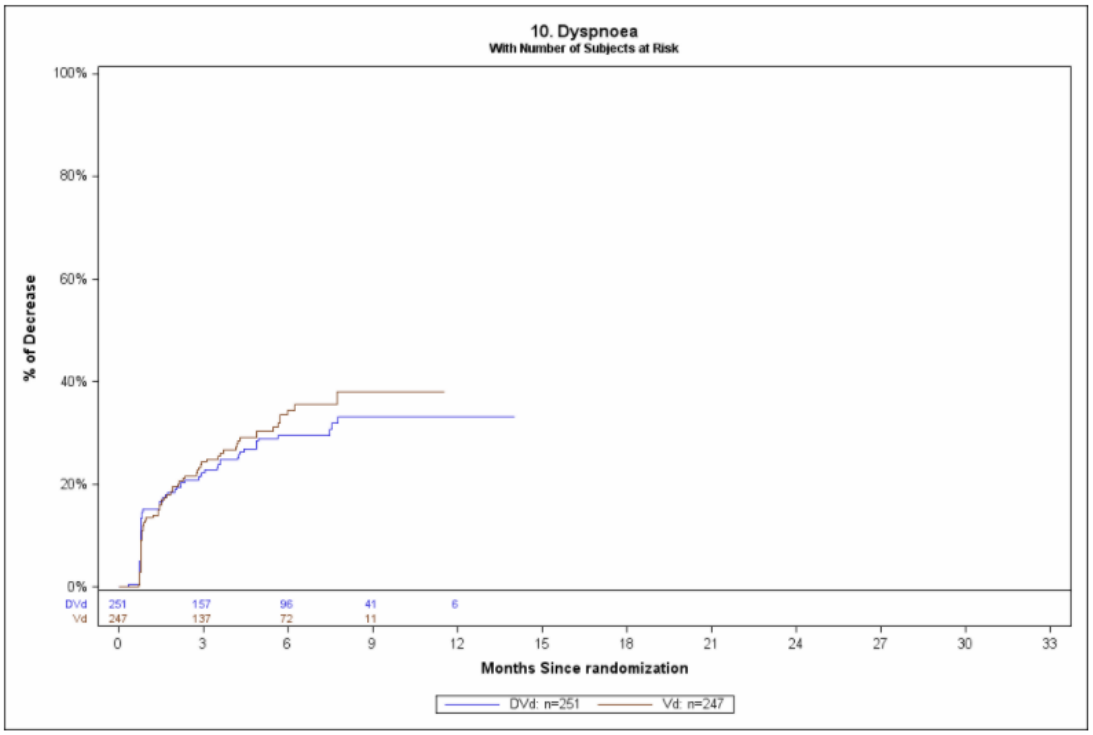
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID≥10 – Übelkeit und Erbrechen



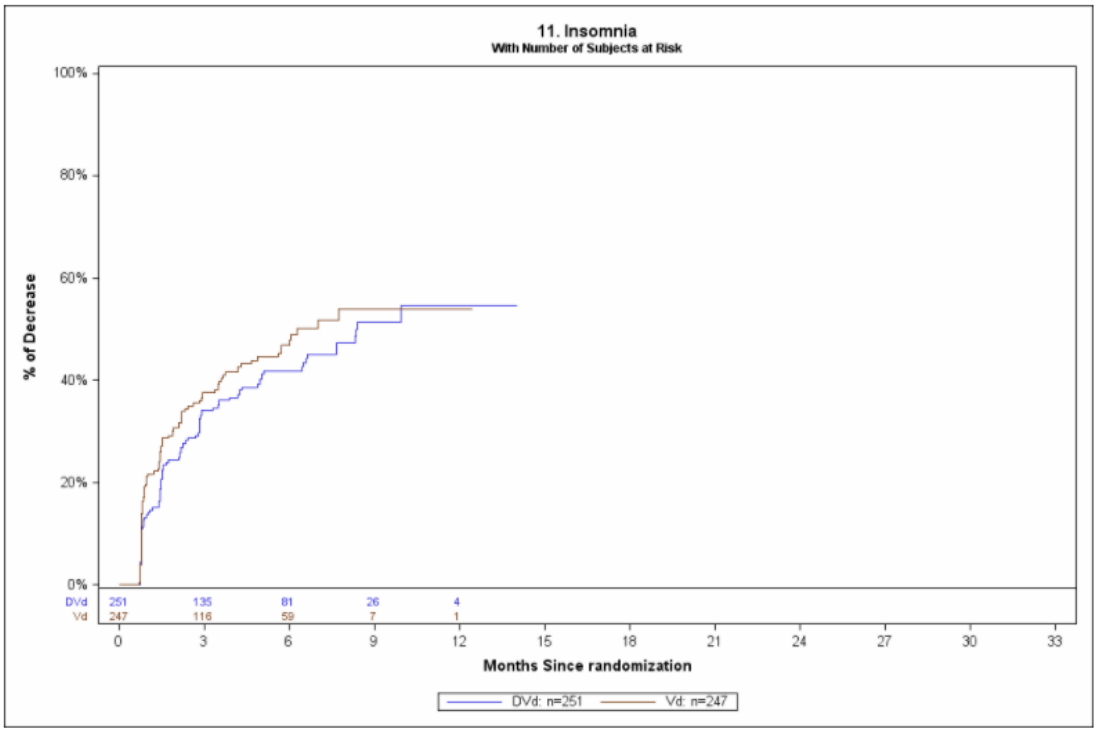
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID≥10 – Schmerz



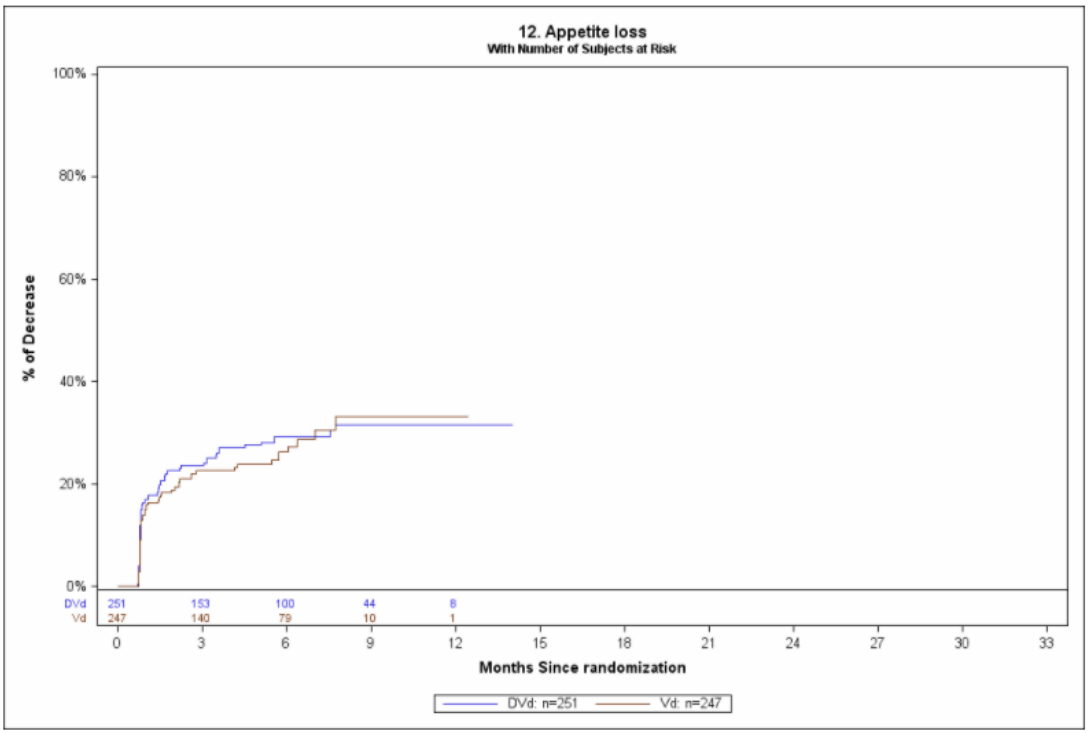
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID≥10 – Dyspnoe



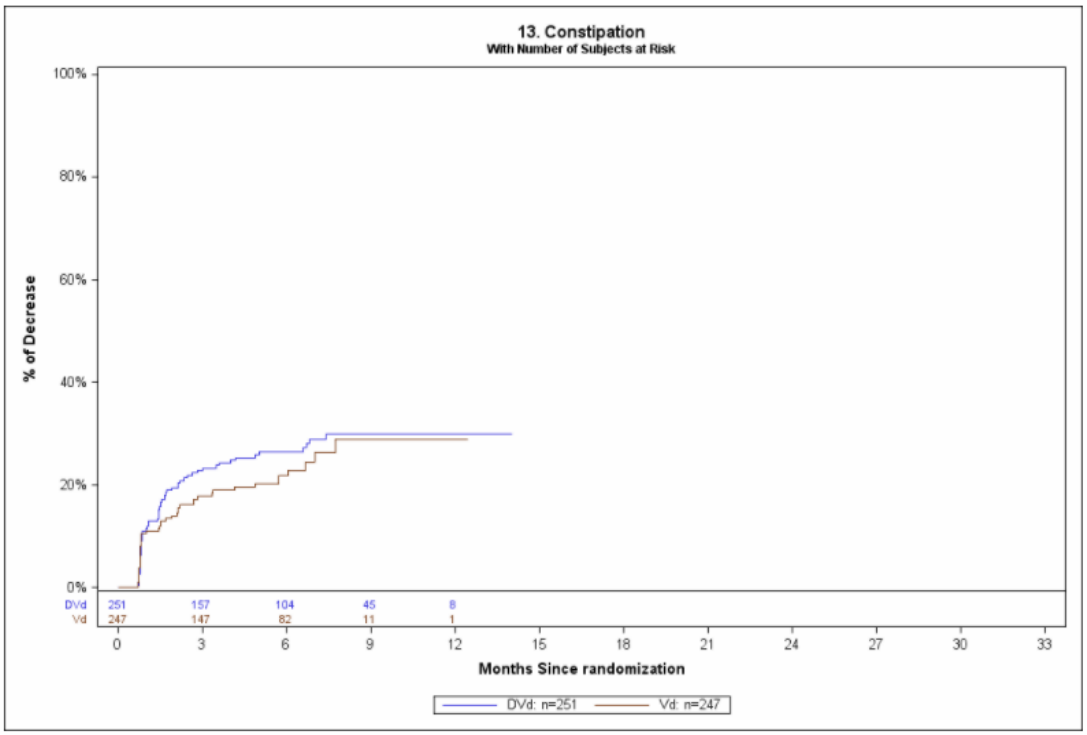
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID≥10 – Insomnie



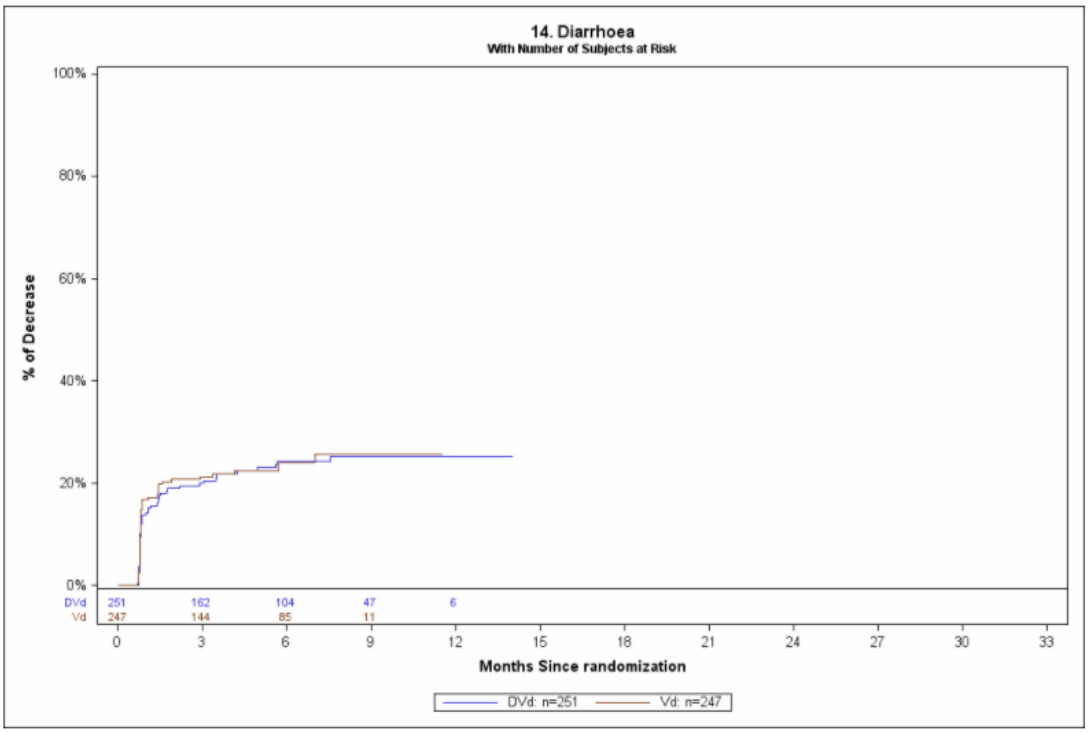
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID≥10 – Appetitlosigkeit



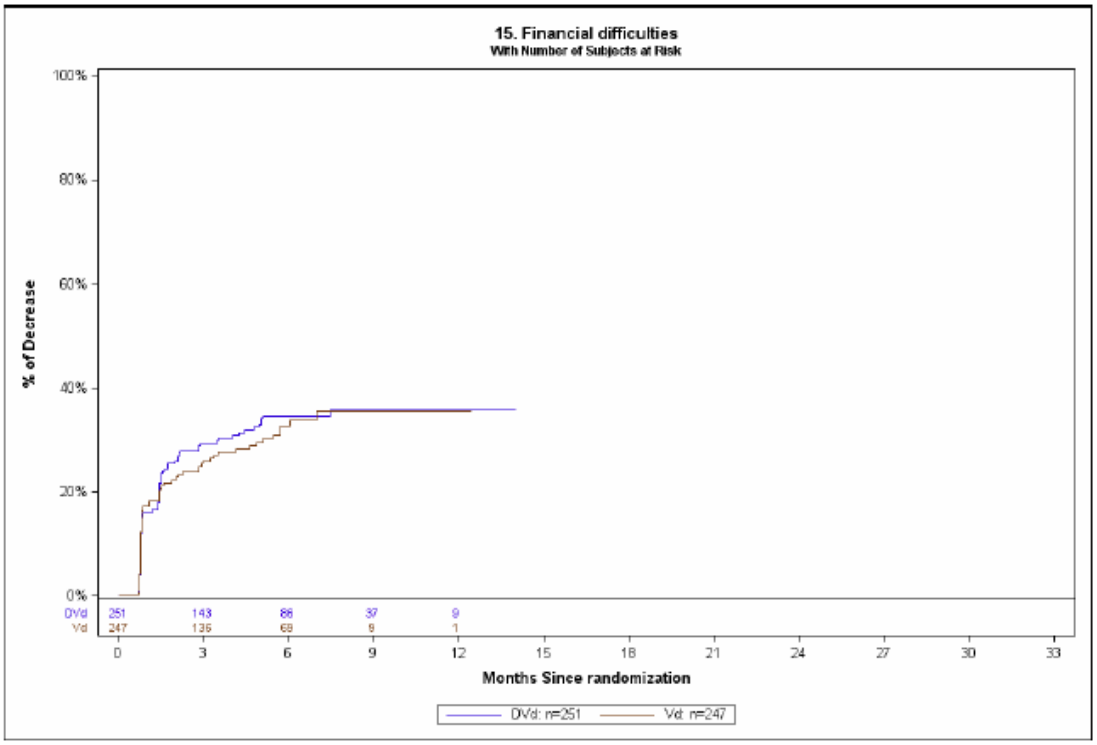
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID≥10 – Obstipation



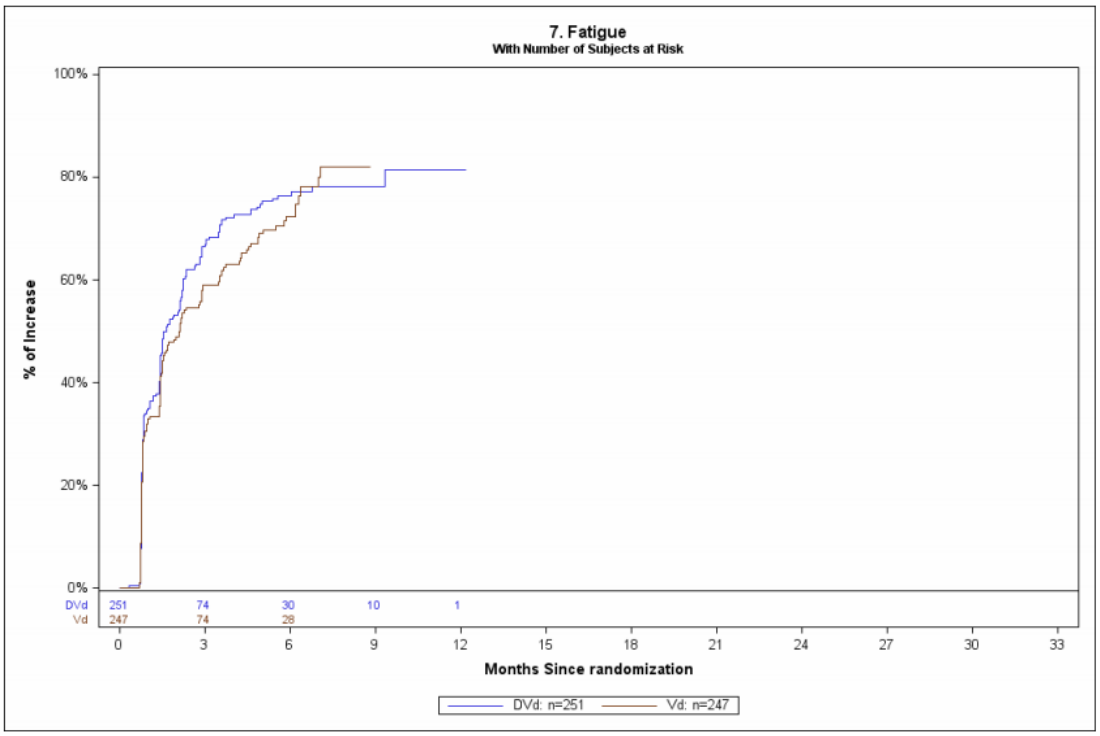
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID≥10 – Diarrhoe



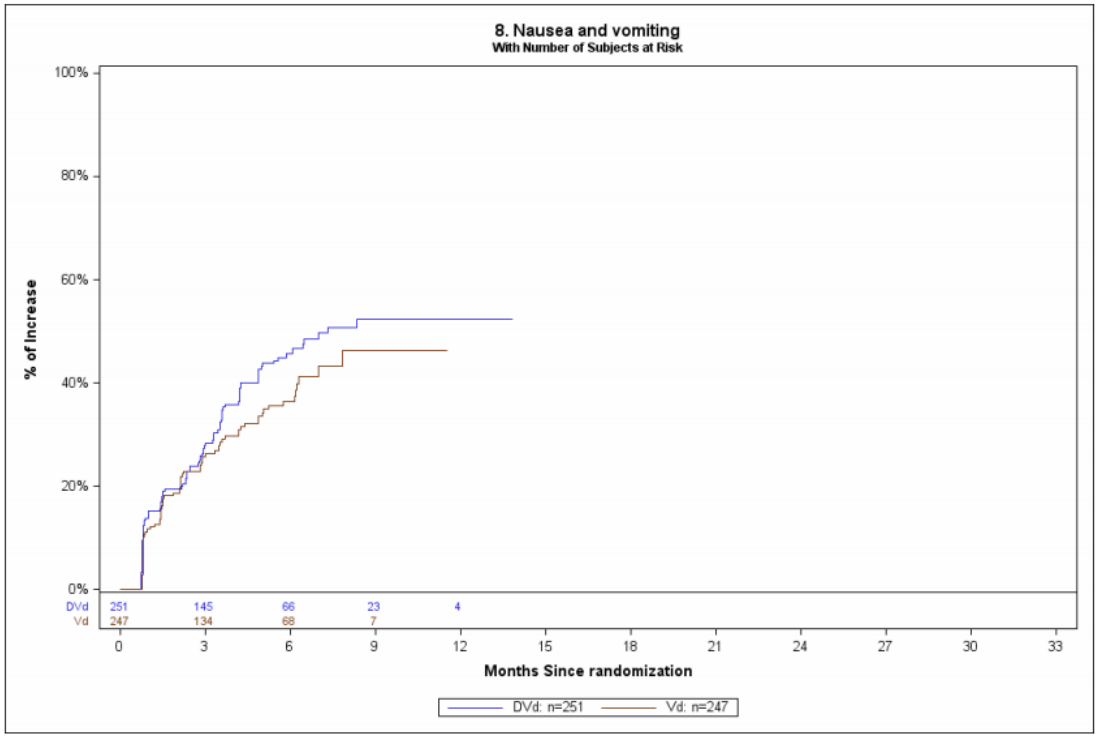
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID≥10 – Finanzielle Schwierigkeiten



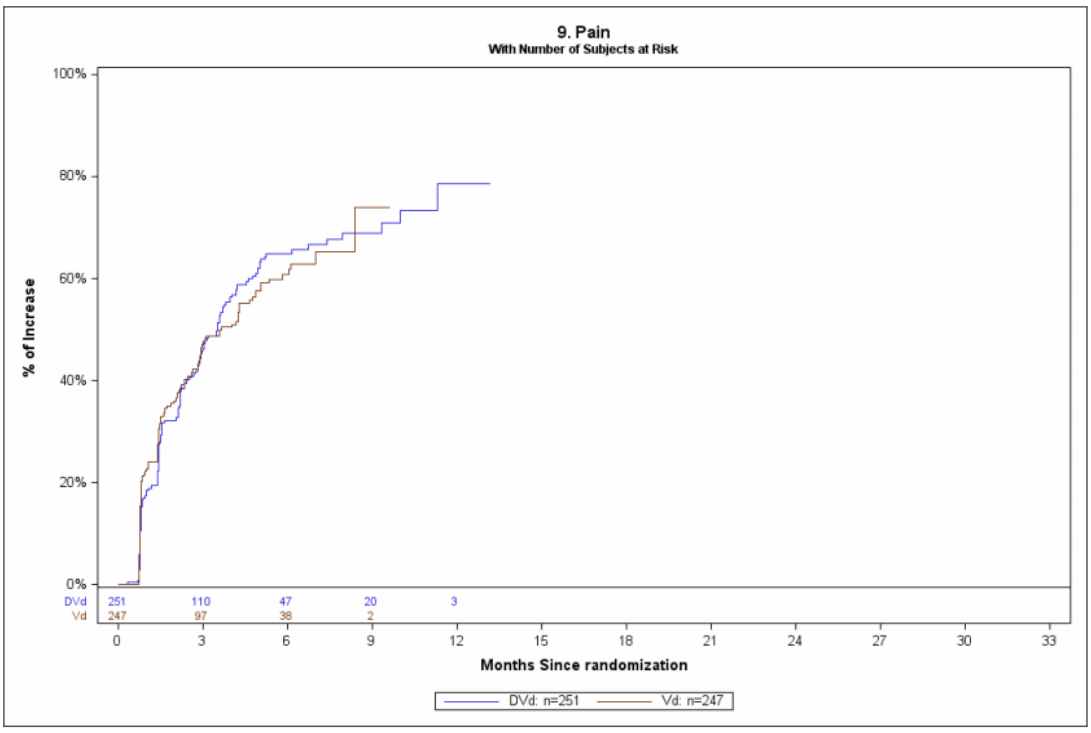
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung MCID≥10 – Fatigue



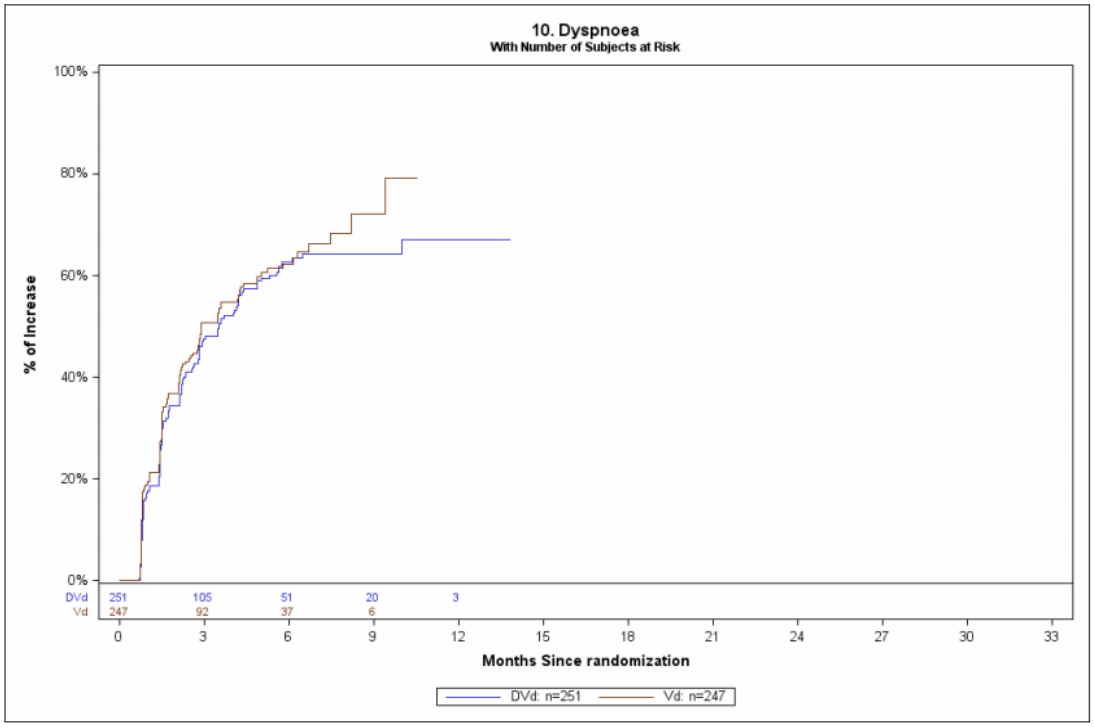
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung MCID≥10 – Übelkeit und Erbrechen



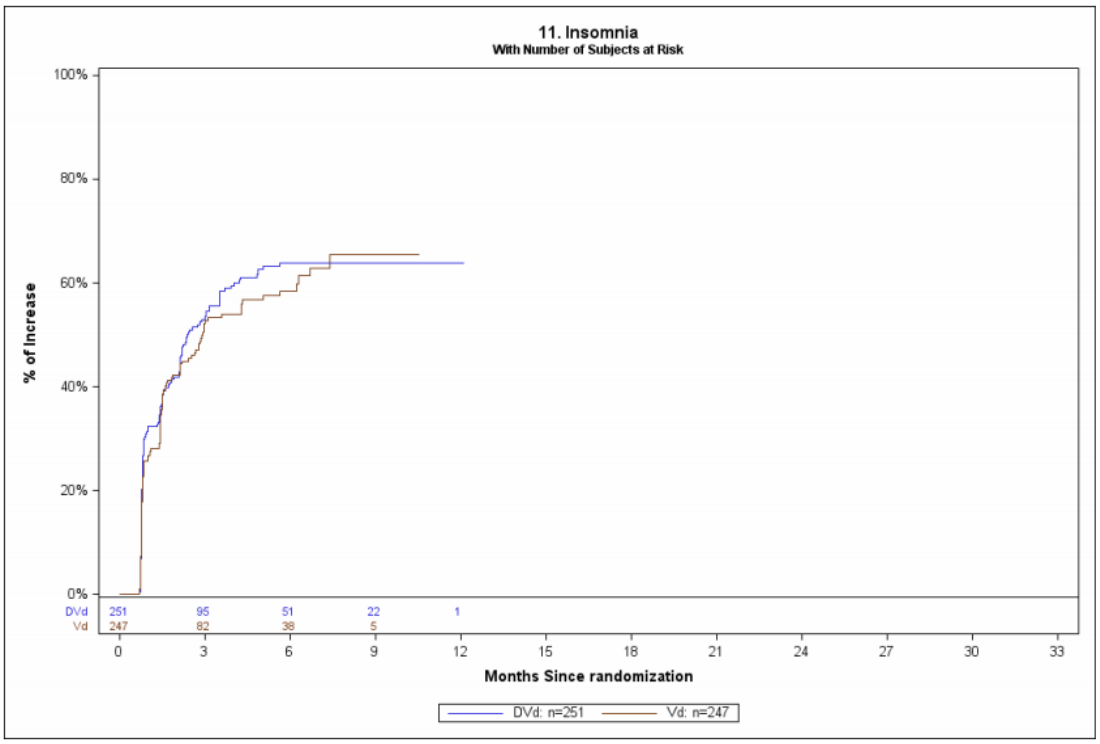
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung MCID≥10 – Schmerz



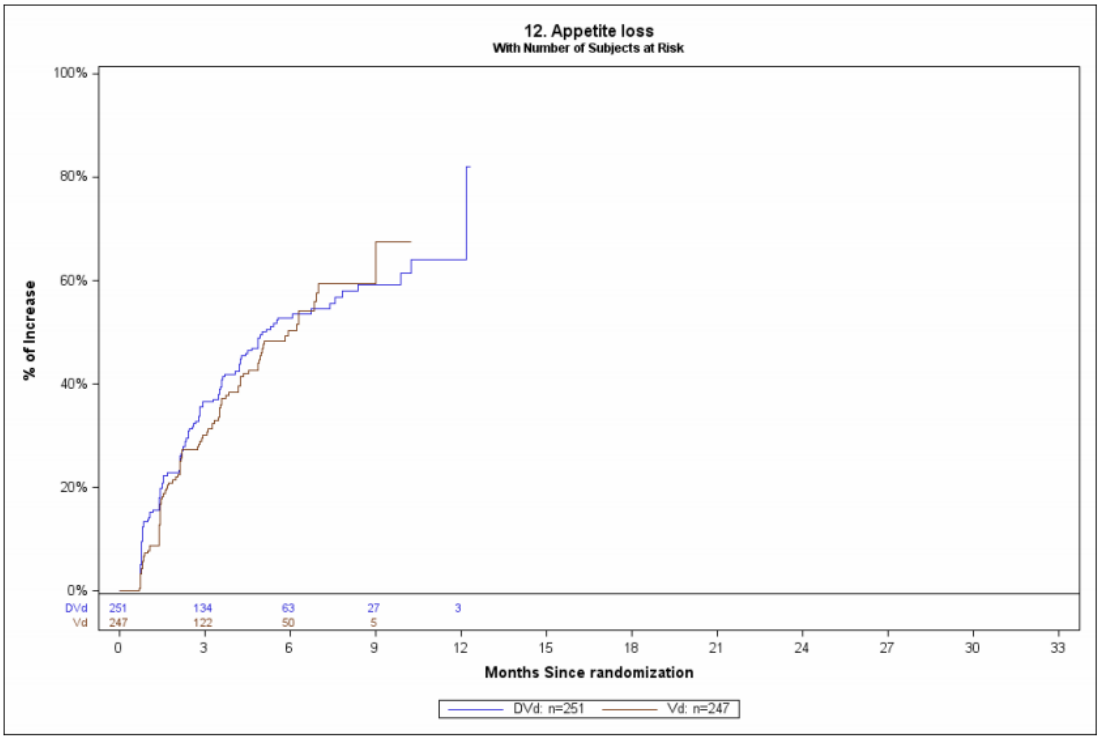
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung MCID≥10 – Dyspnoe



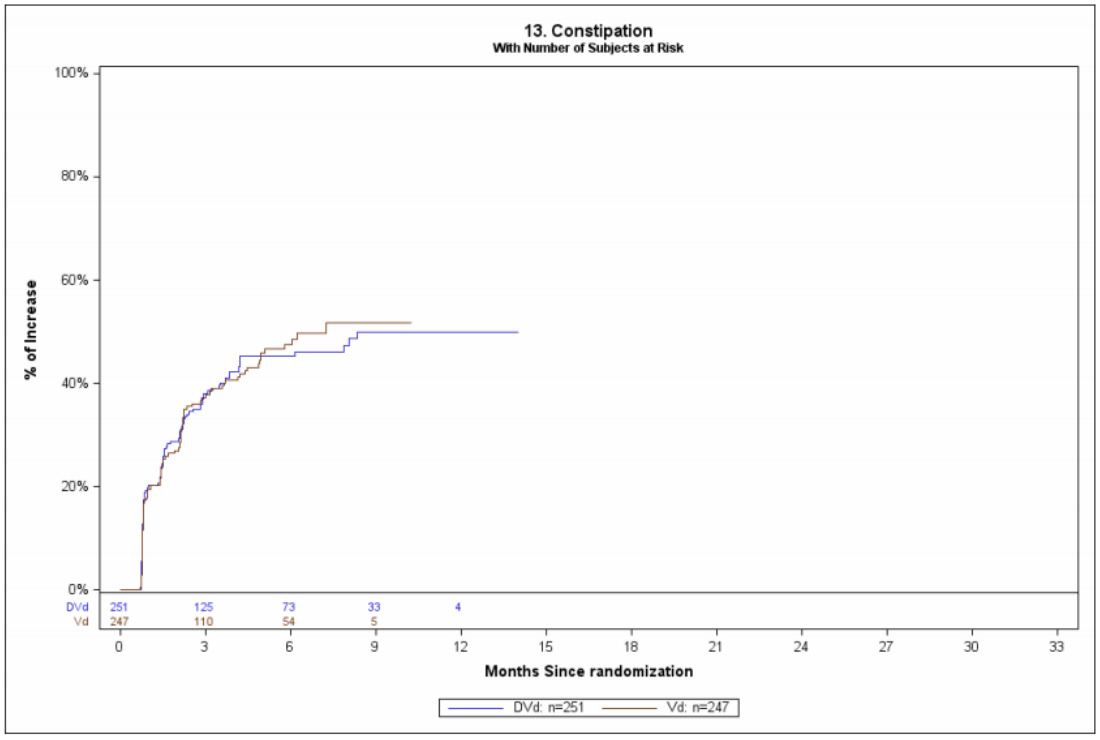
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung MCID≥10 – Insomnie



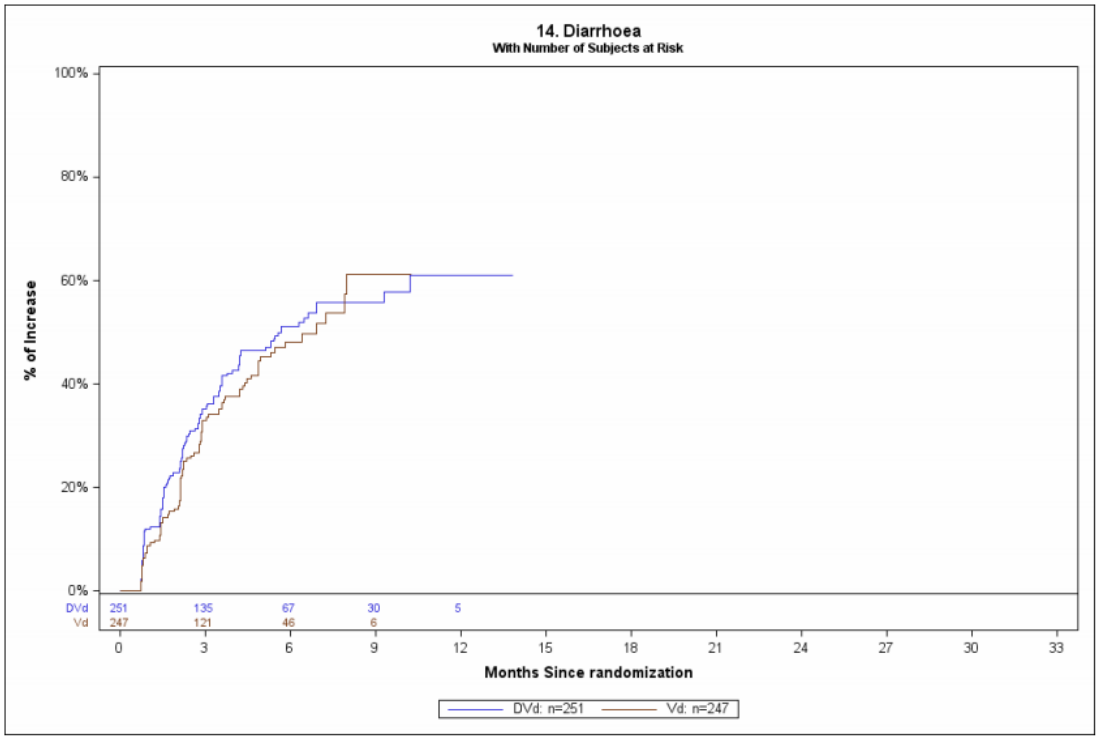
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung MCID≥10 – Appetitlosigkeit



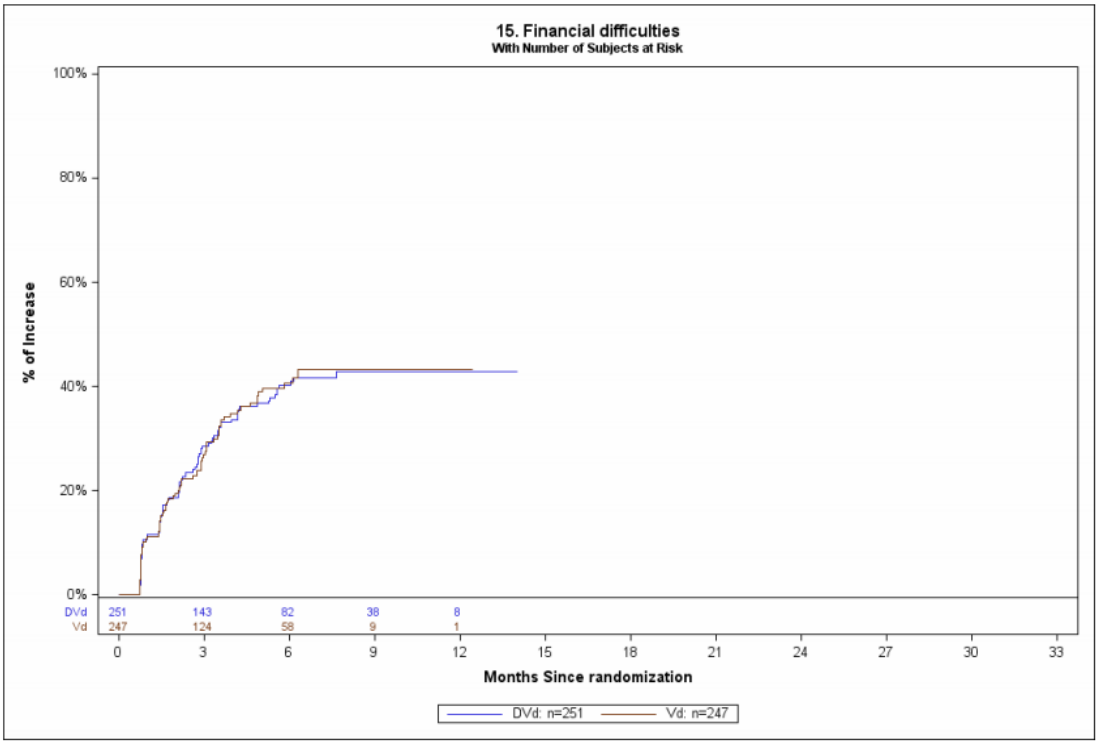
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung MCID≥10 – Obstipation



EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung MCID≥10 – Diarrhoe



EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung MCID≥10 – Finanzielle Schwierigkeiten

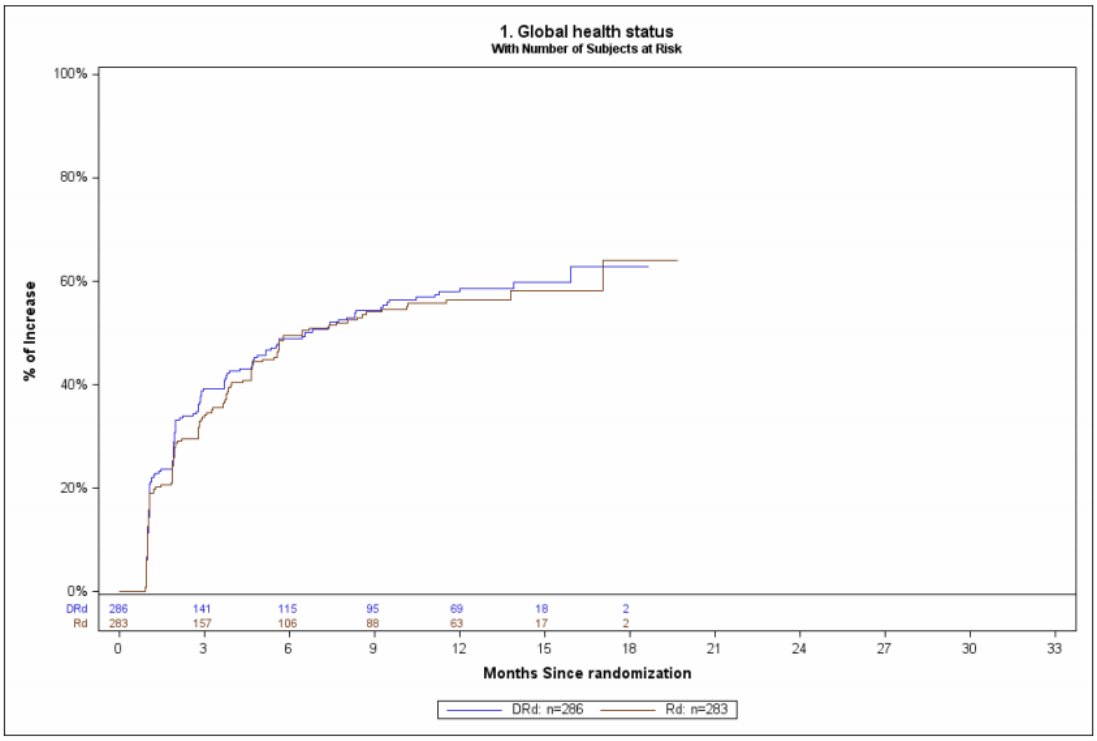


4.3.1.3.1.9 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen – RCT

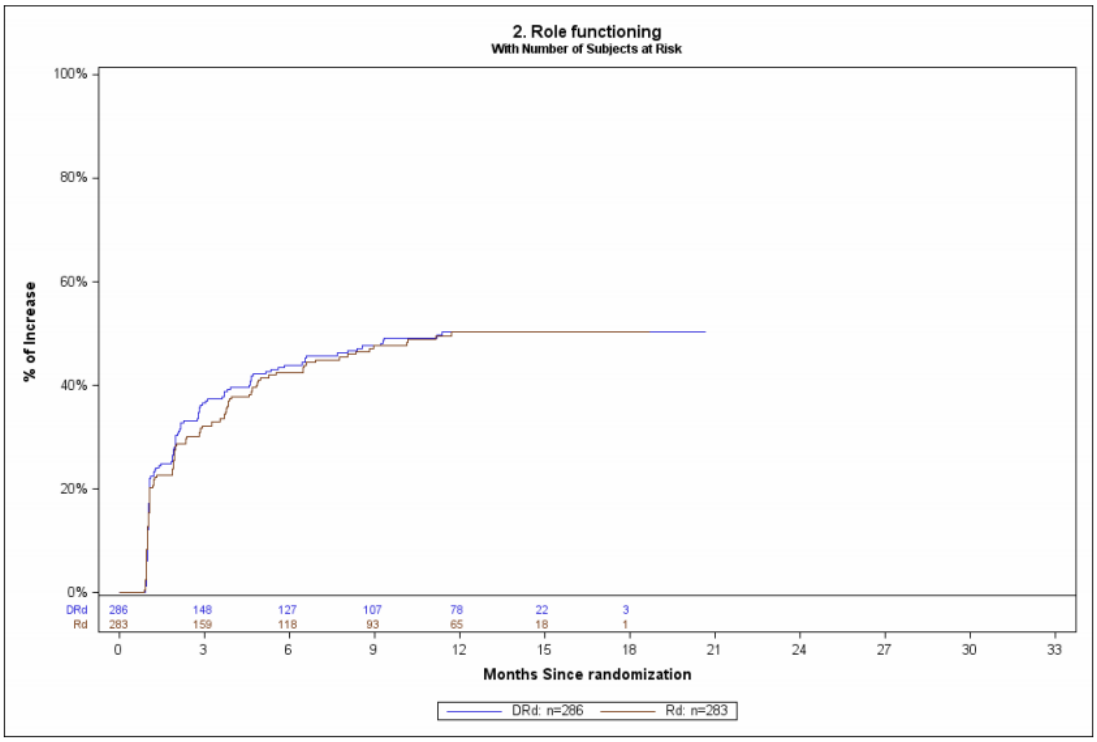
Kaplan-Meier-Kurven der Überlebenszeitanalysen des EORTC-QLQ-C30 Allgemeinen Gesundheitszustandes und der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (1. Datenschnitt)

POLLUX

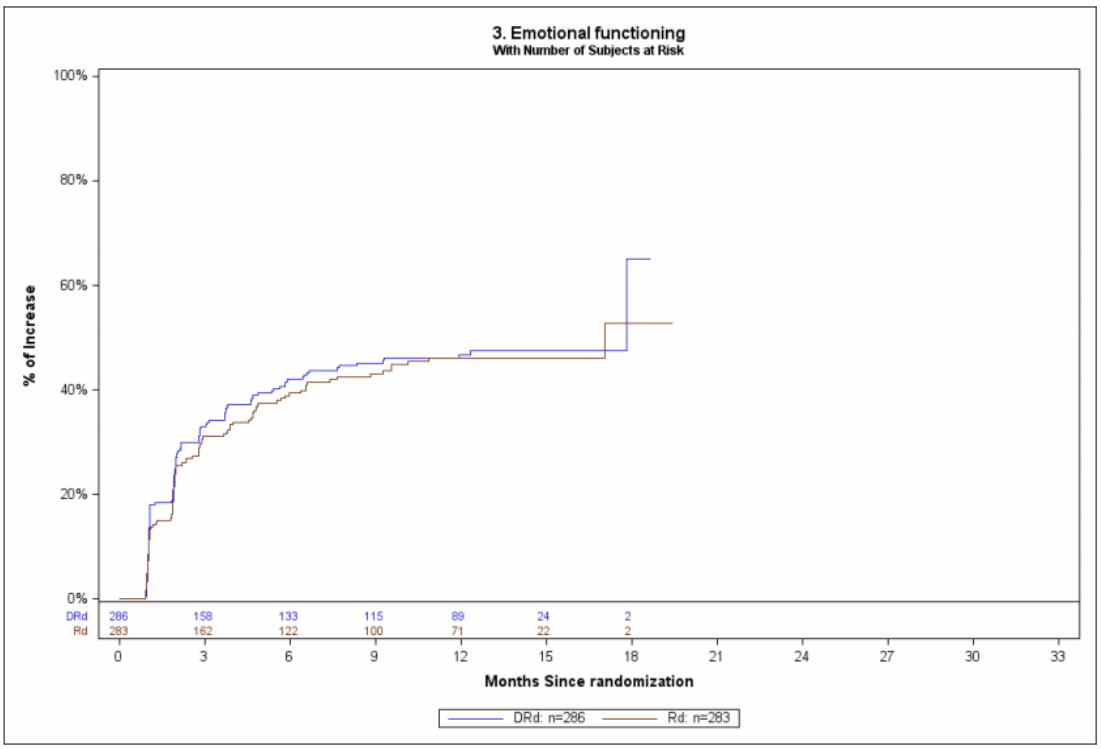
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung MCID≥10



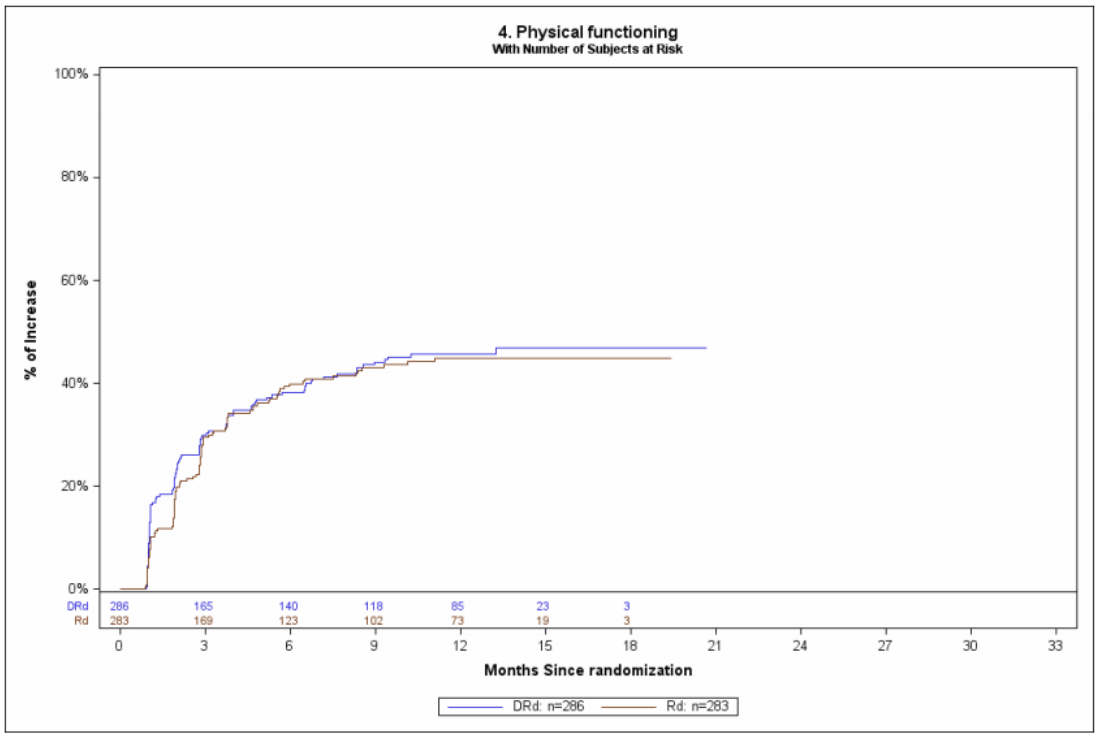
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verbesserung MCID≥10 – Rollenfunktion



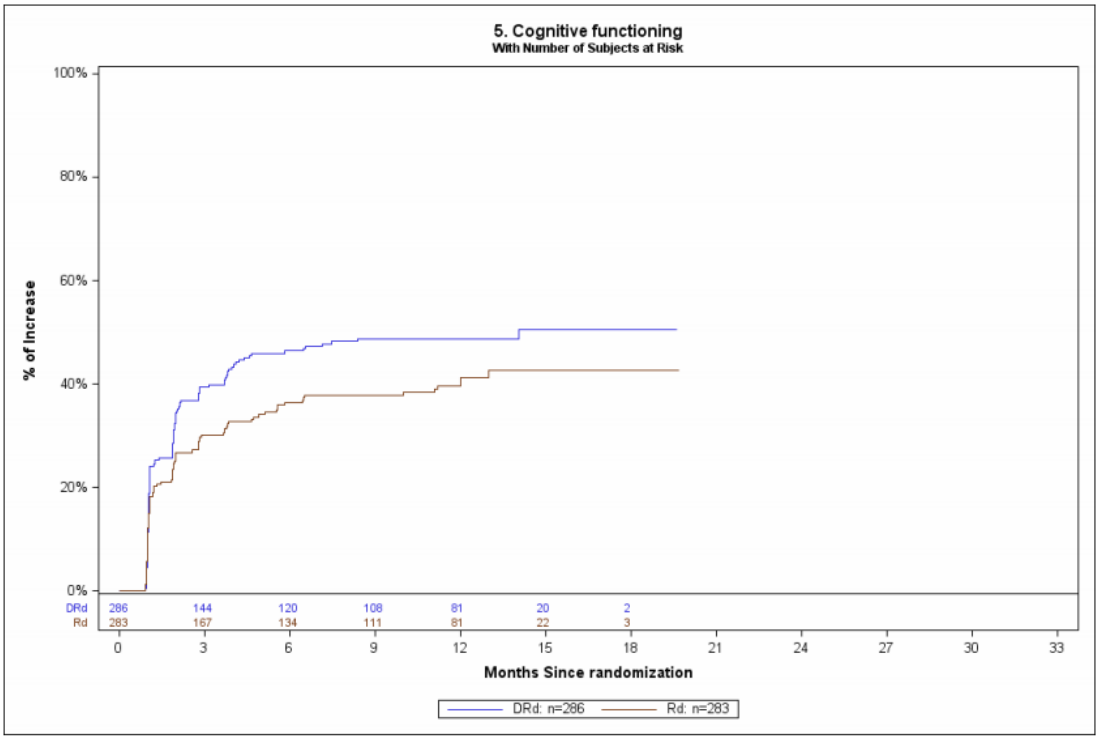
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verbesserung MCID≥10 – Emotionales Befinden



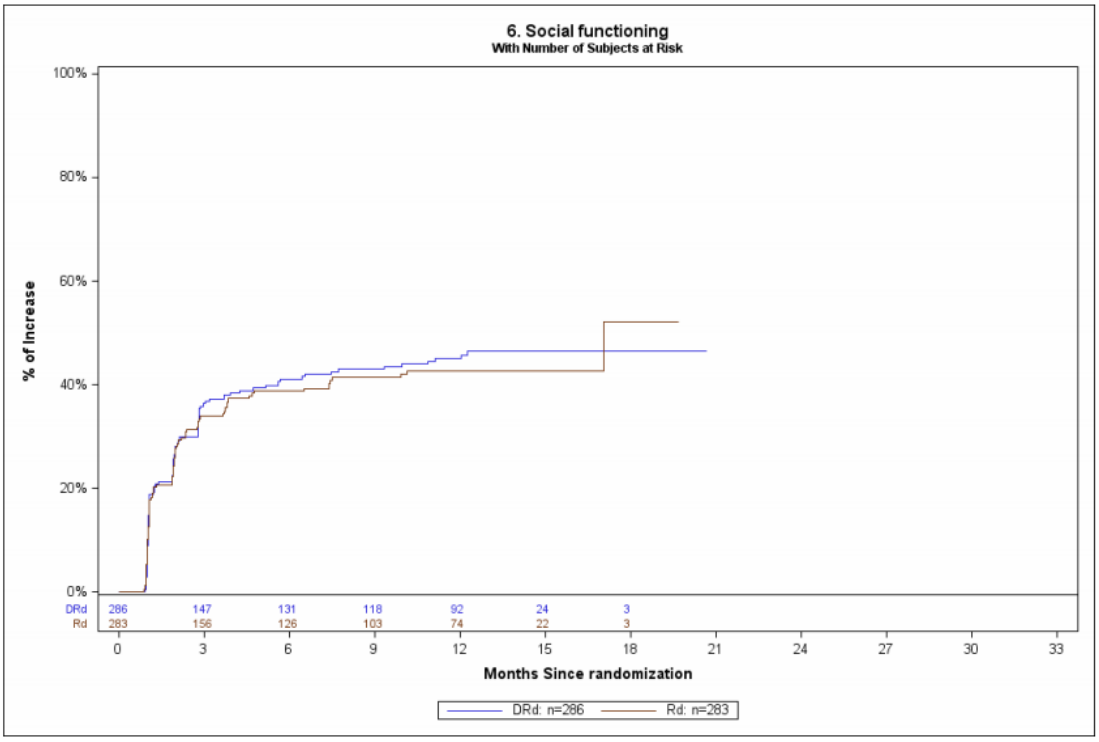
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verbesserung MCID≥10 – Physische Funktion



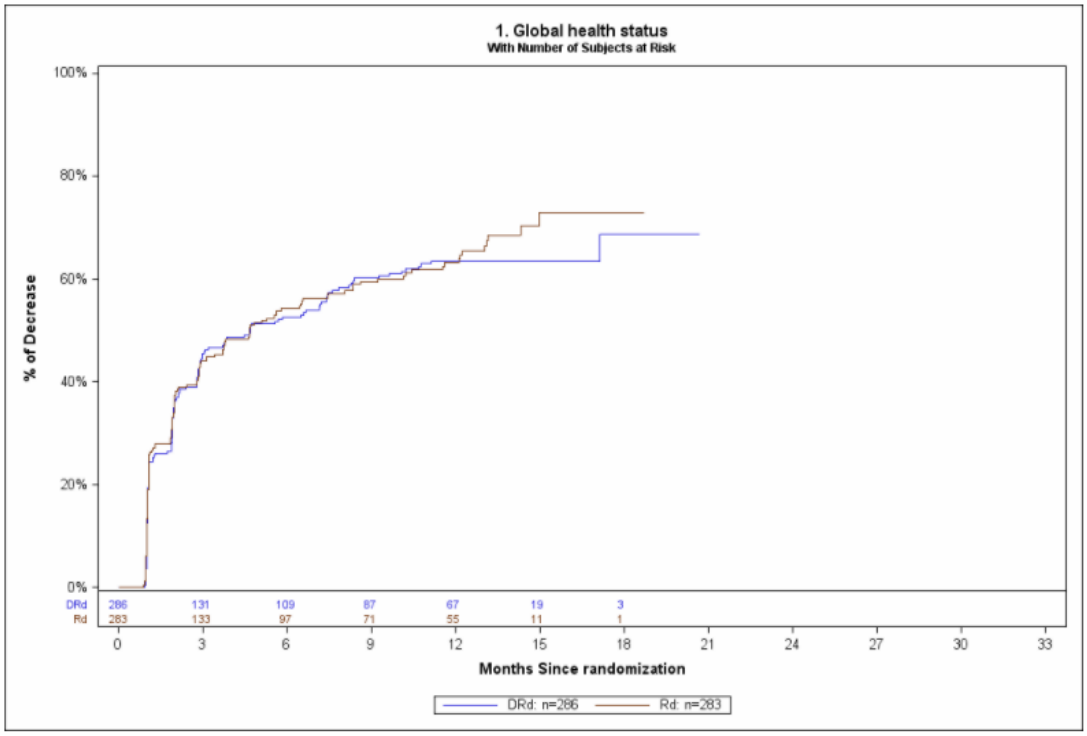
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verbesserung MCID≥10 – Kognitive Funktion



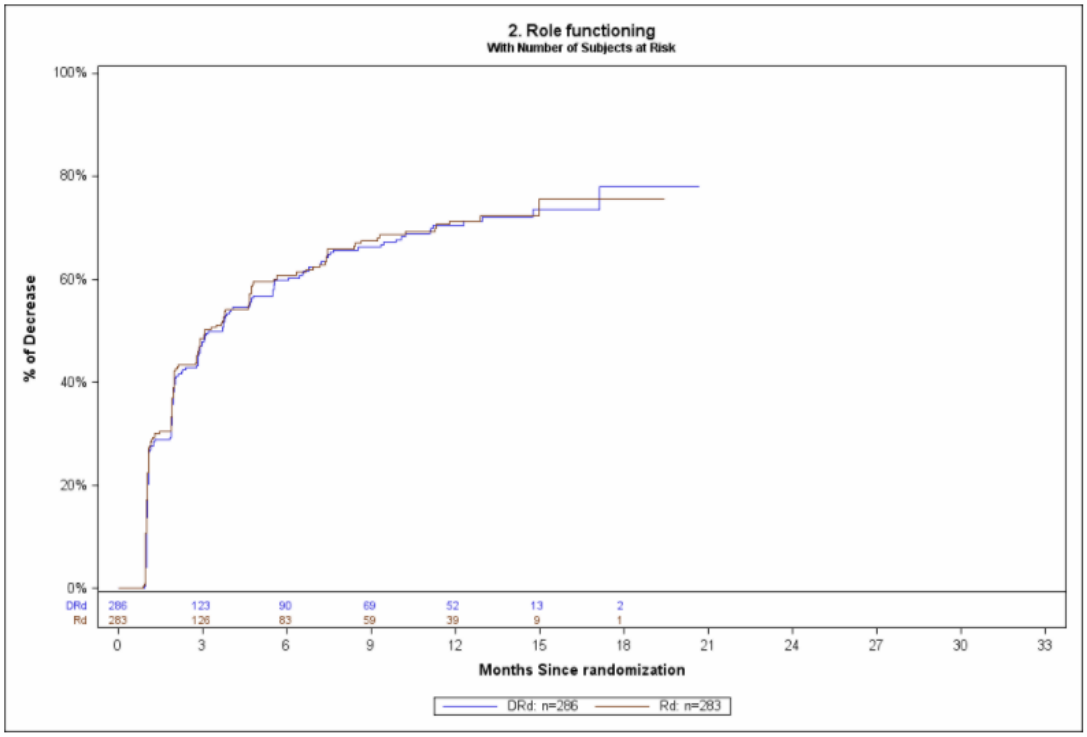
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verbesserung MCID≥10 – Soziale Funktion



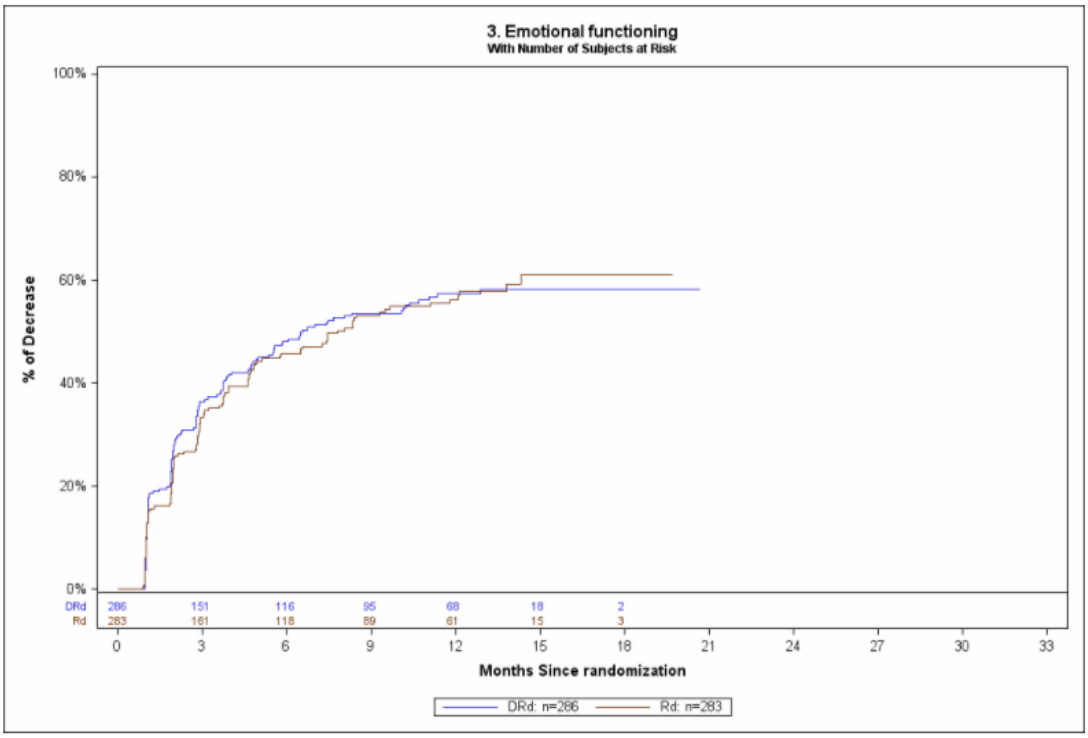
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung MCID≥10



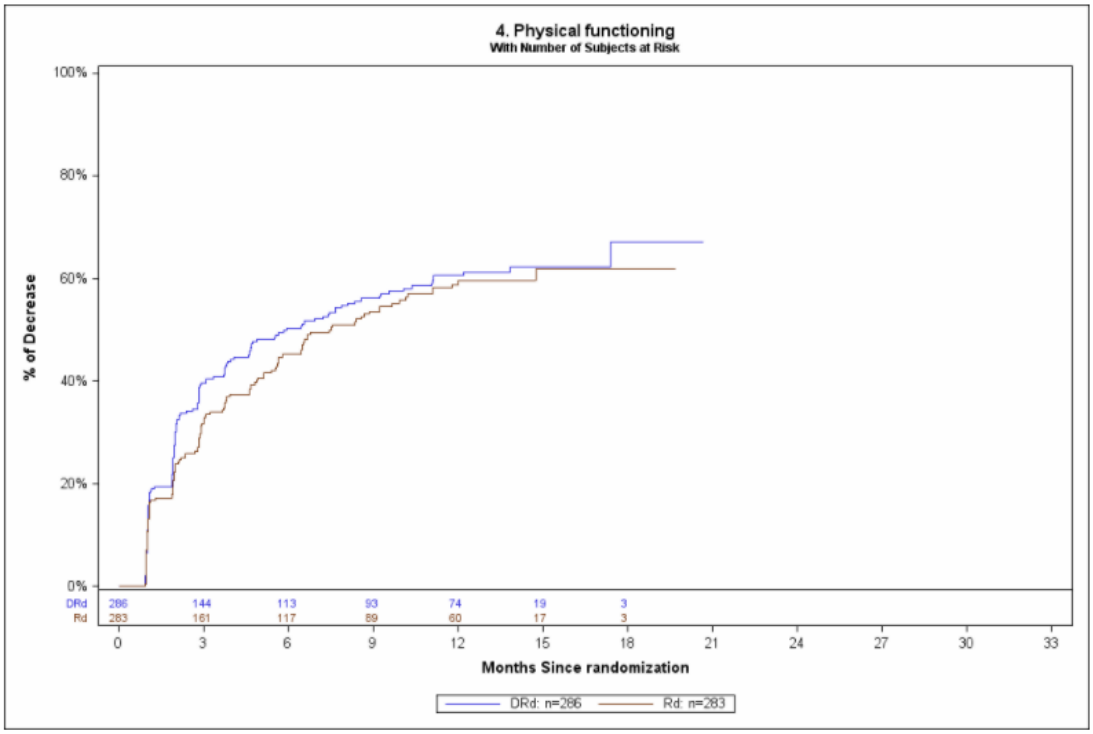
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verschlechterung MCID≥10 – Rollenfunktion



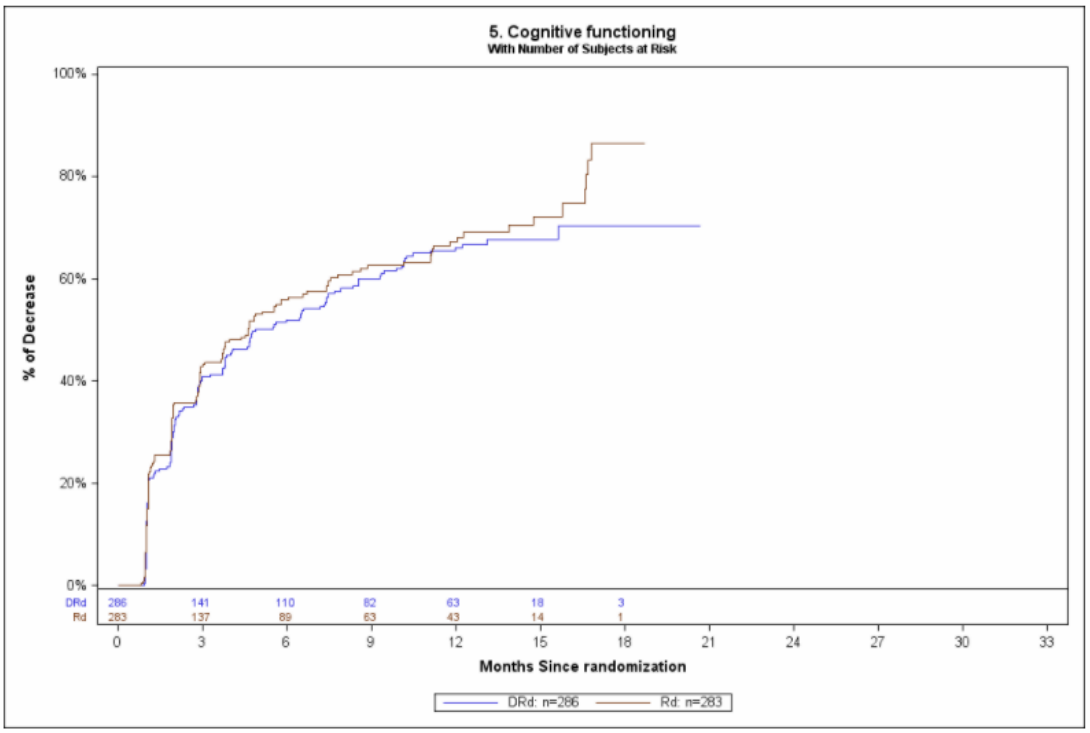
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verschlechterung MCID≥10 – Emotionales Befinden



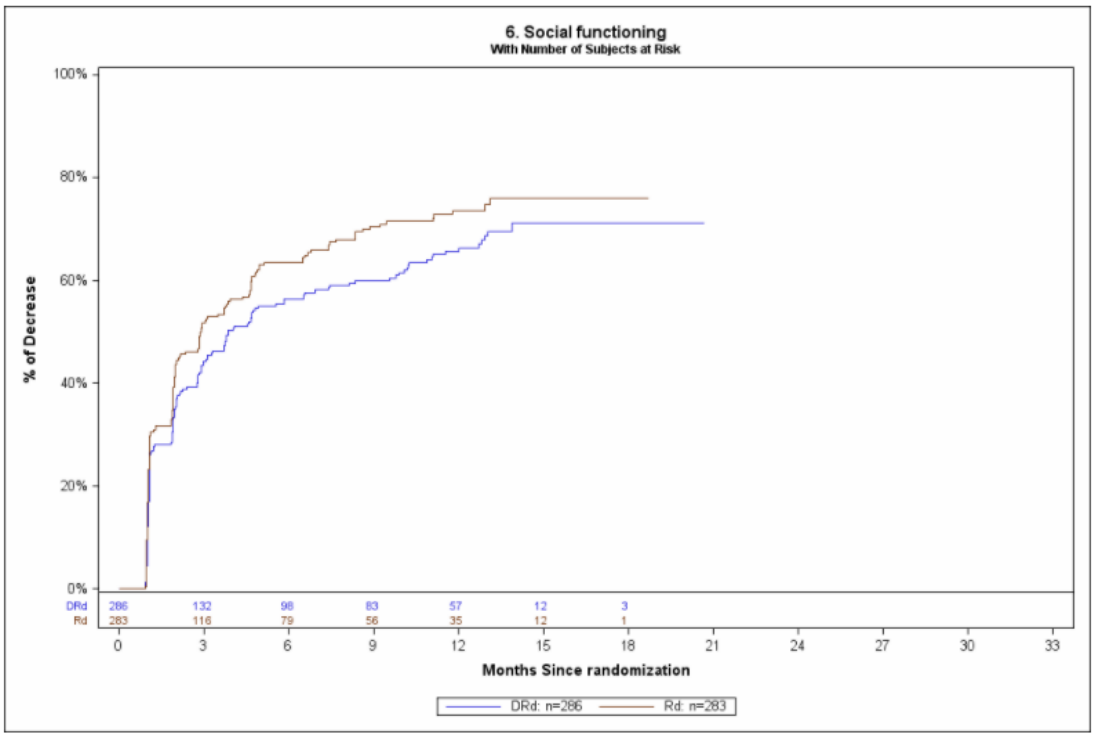
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verschlechterung MCID≥10 – Physische Funktion



EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verschlechterung MCID≥10 – Kognitive Funktion

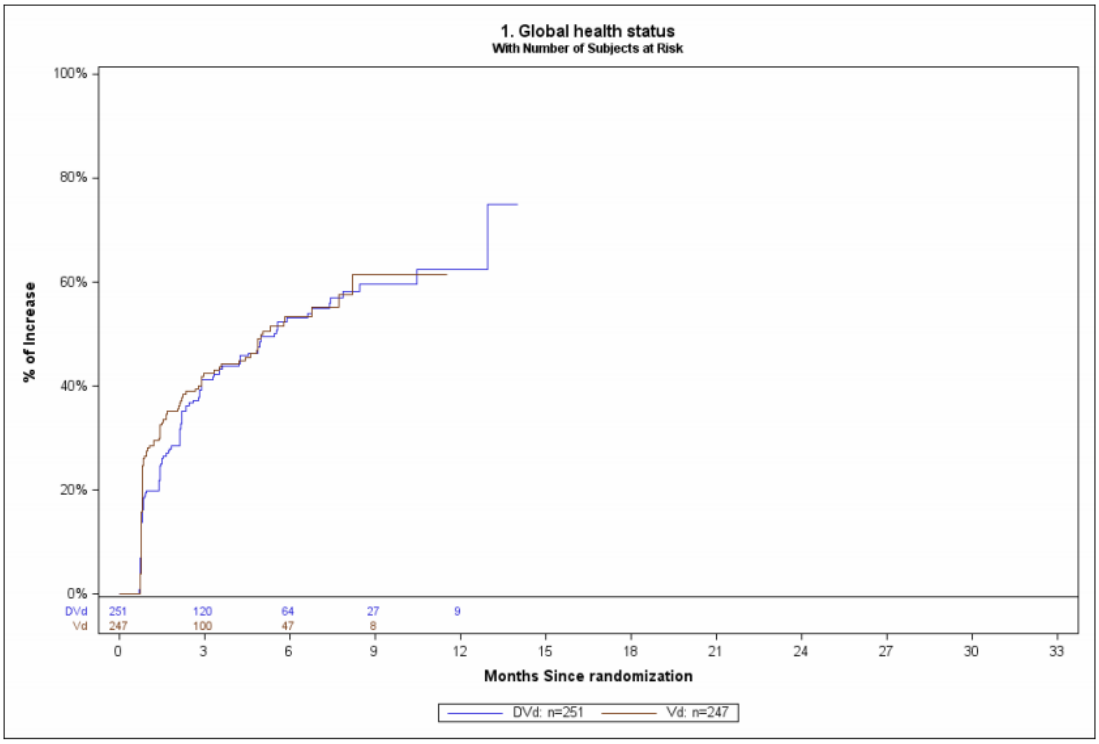


EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verschlechterung MCID≥10 – Soziale Funktion

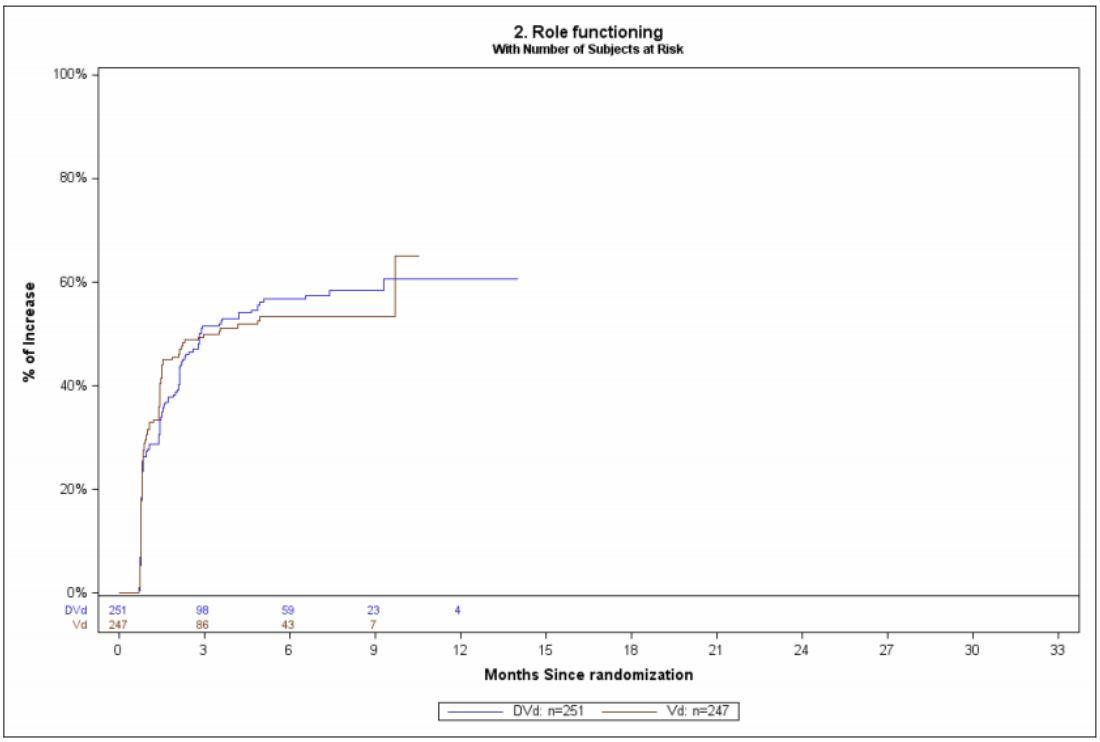


CASTOR

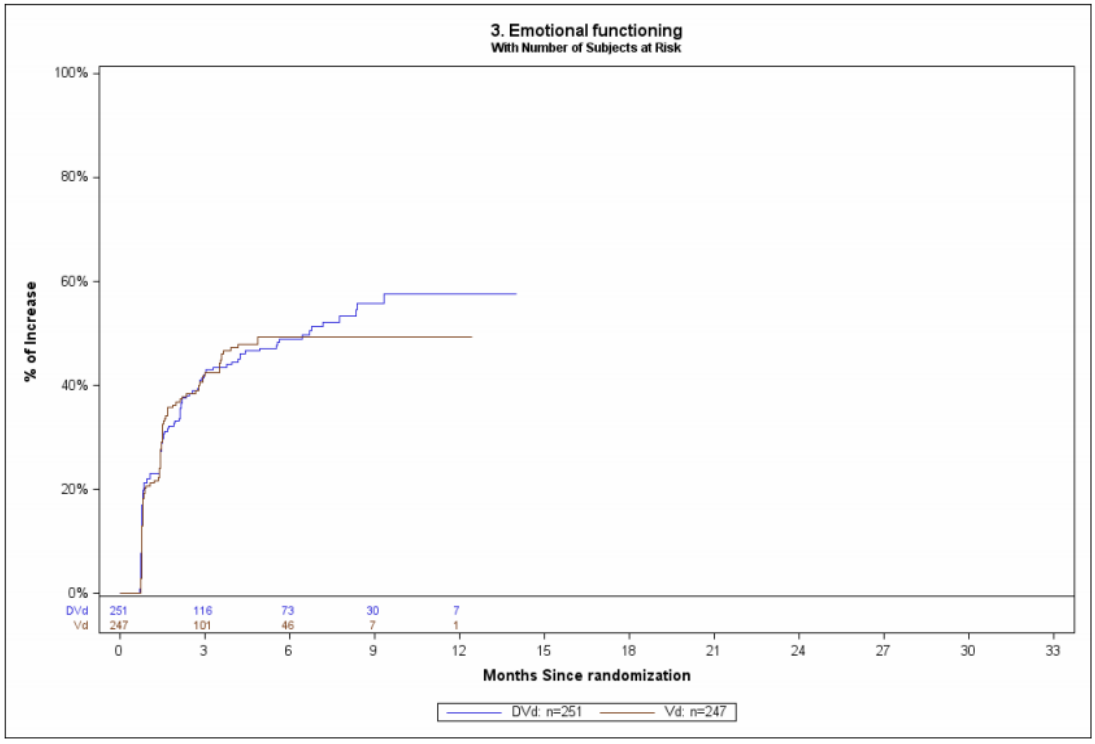
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung MCID≥10



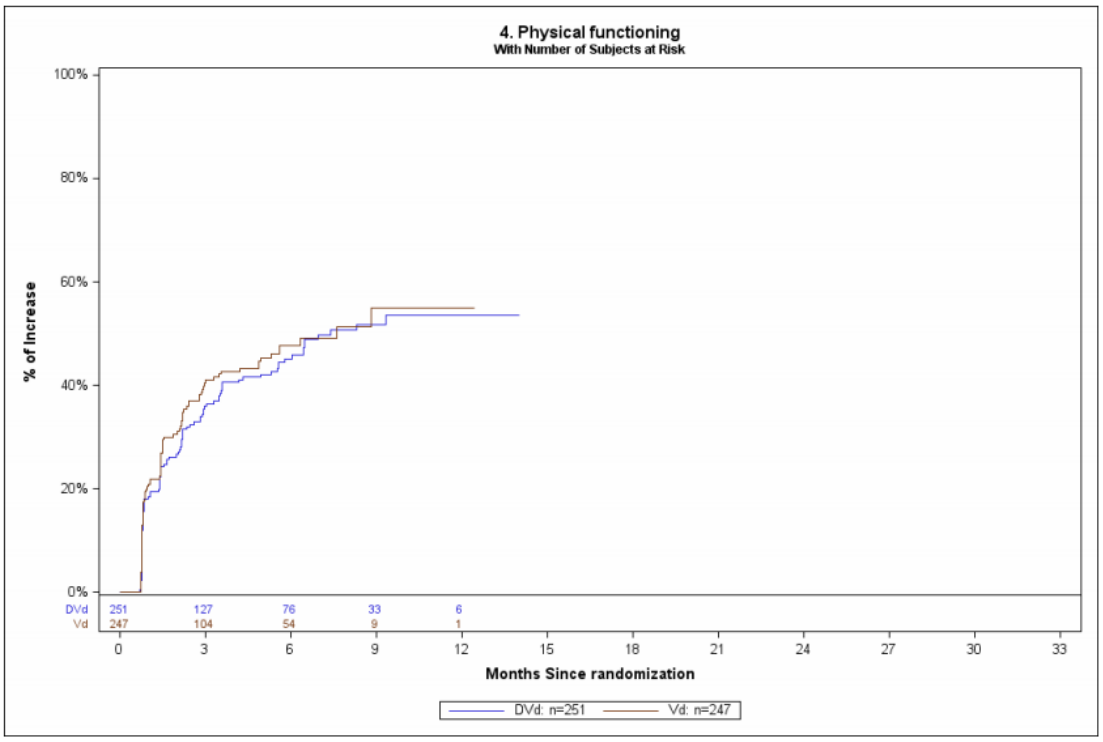
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verbesserung MCID≥10 – Rollenfunktion



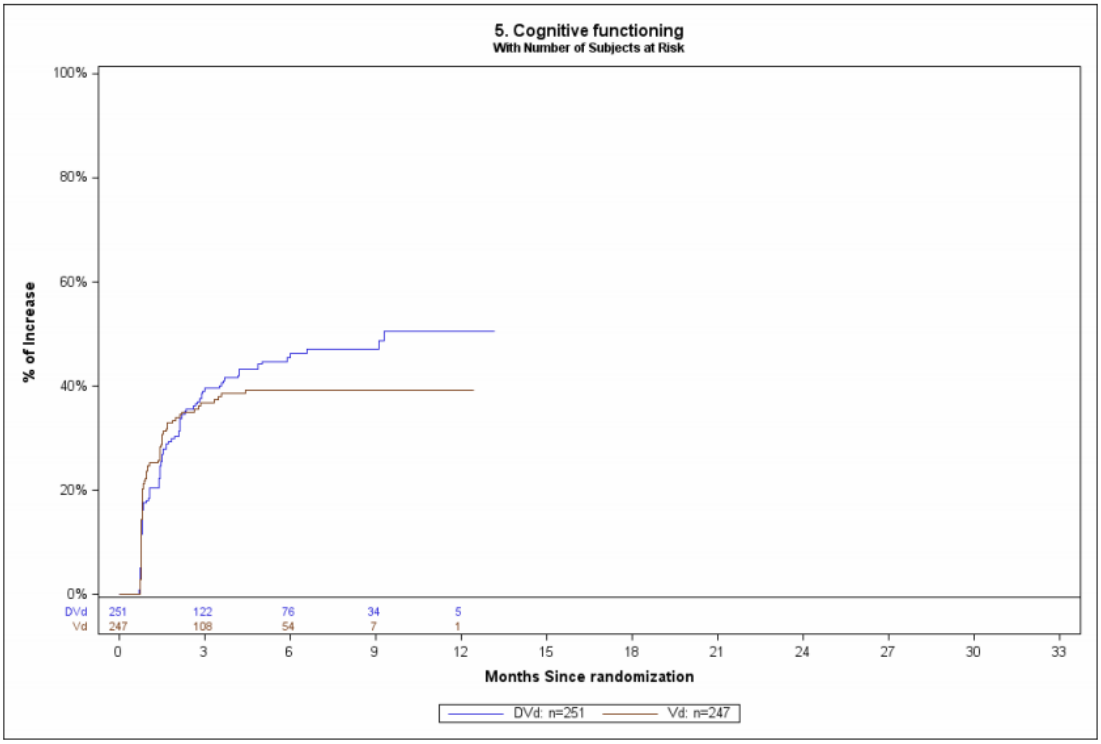
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verbesserung MCID≥10 – Emotionales Befinden



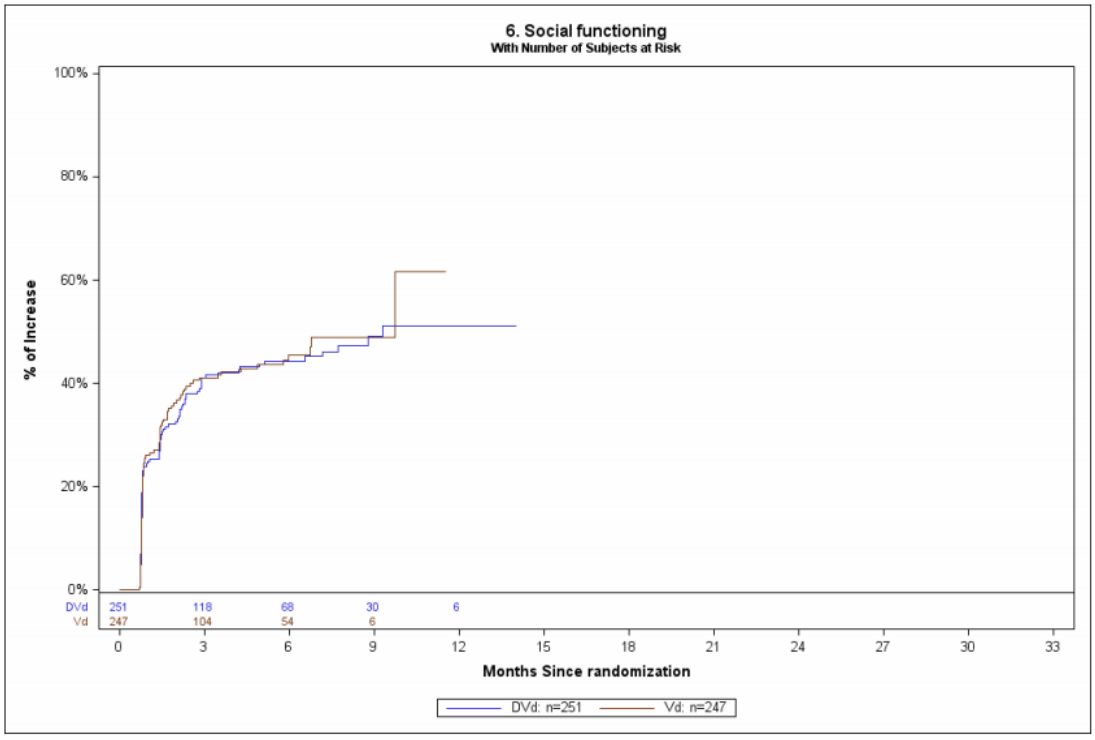
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verbesserung MCID≥10 – Physische Funktion



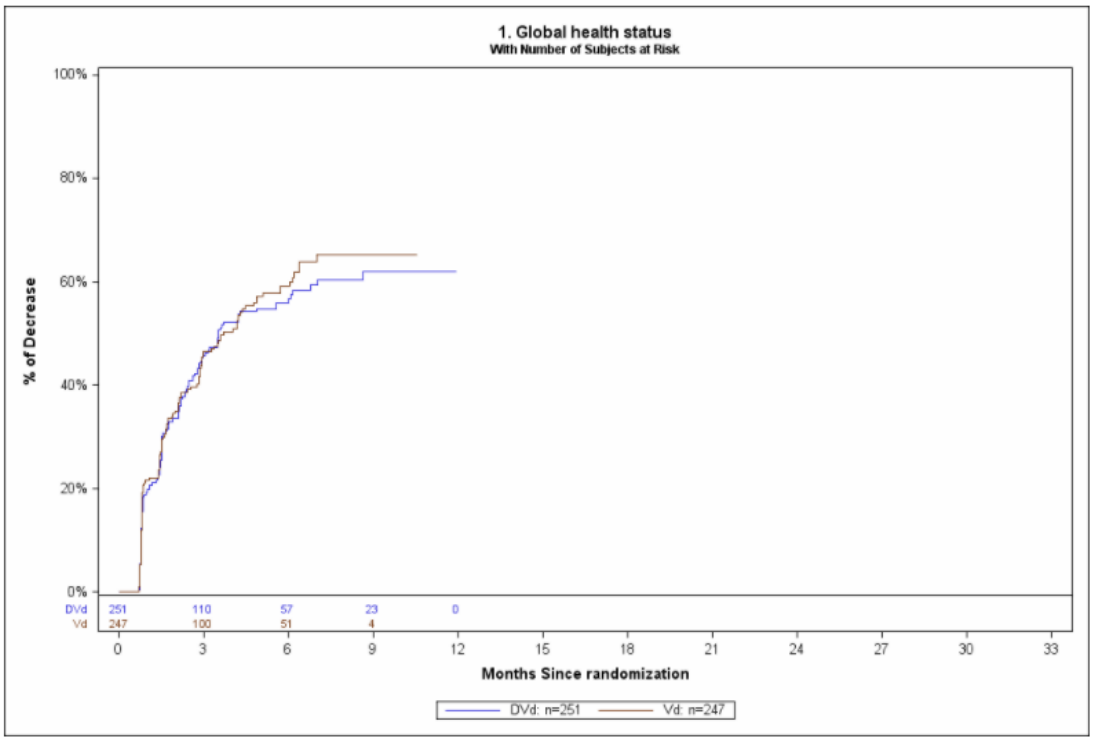
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verbesserung MCID≥10 – Kognitive Funktion



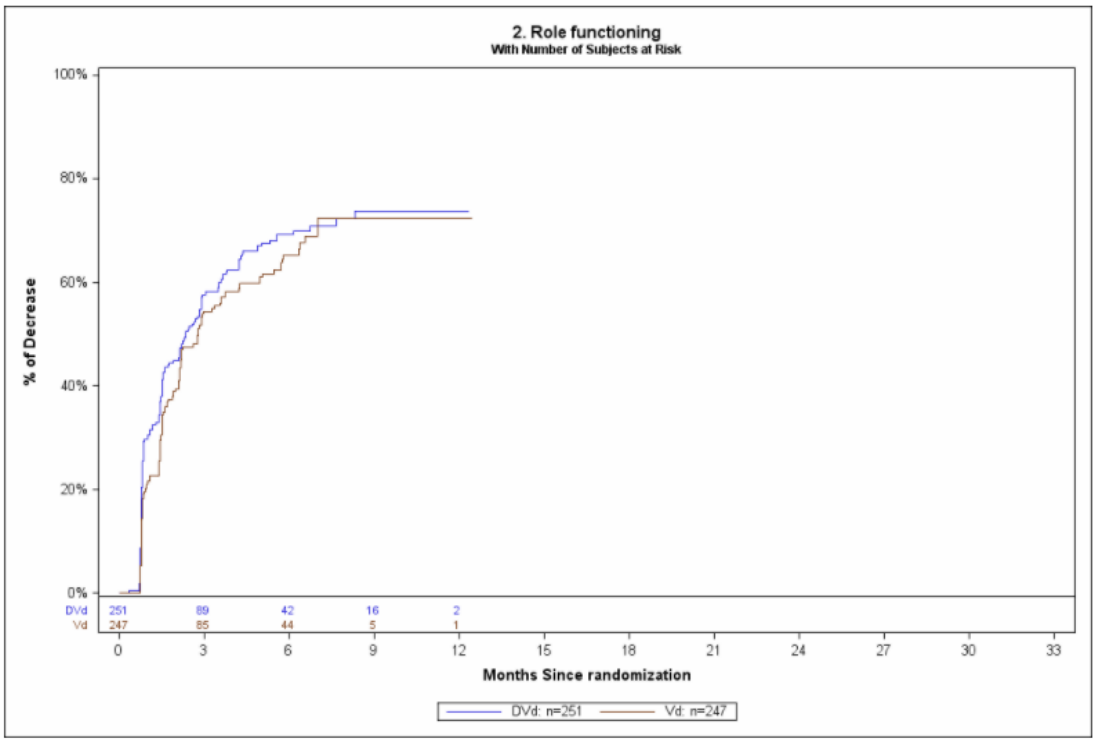
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verbesserung MCID≥10 – Soziale Funktion



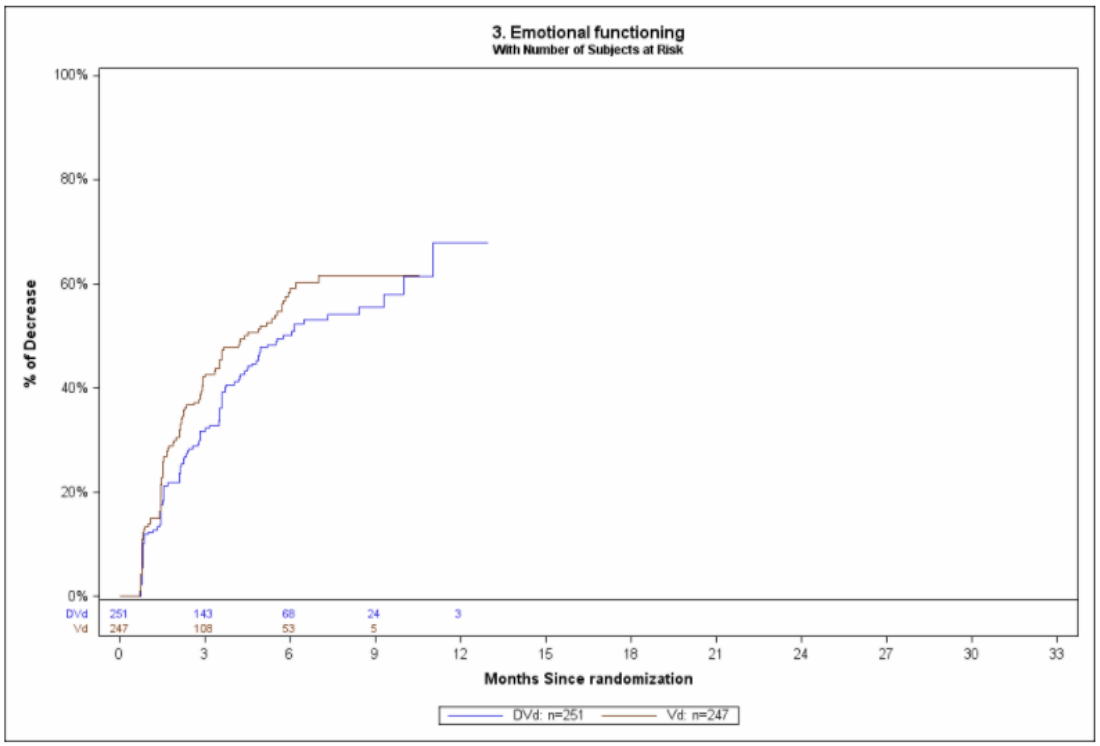
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung MCID≥10



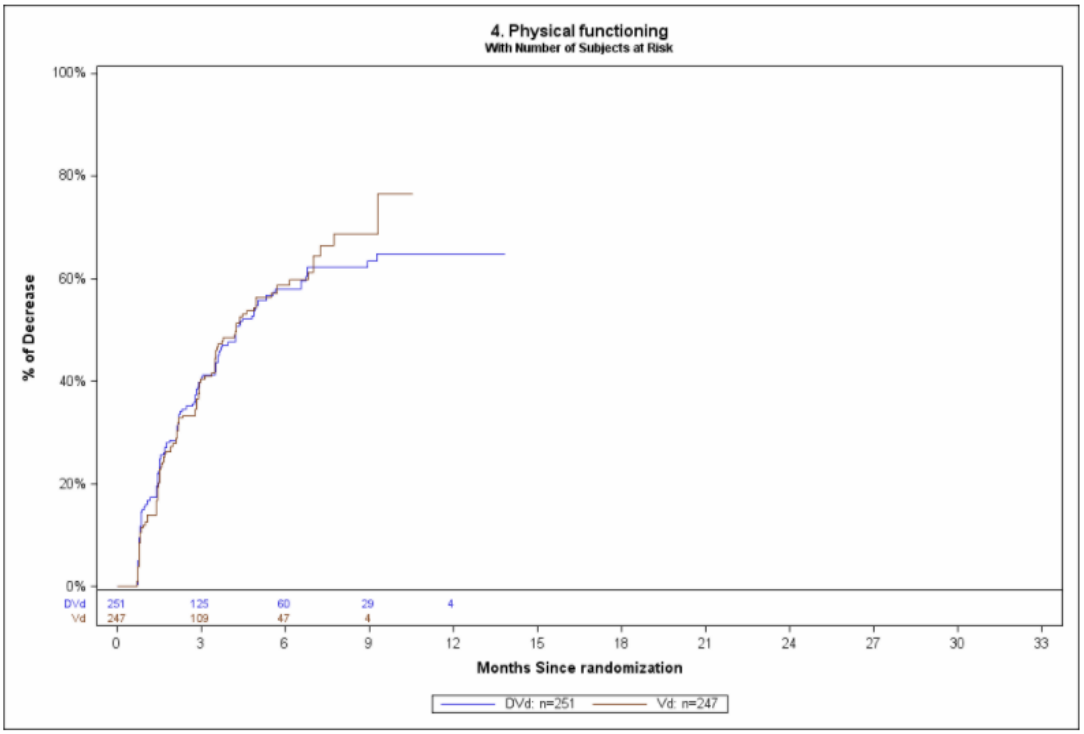
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verschlechterung MCID≥10 – Rollenfunktion



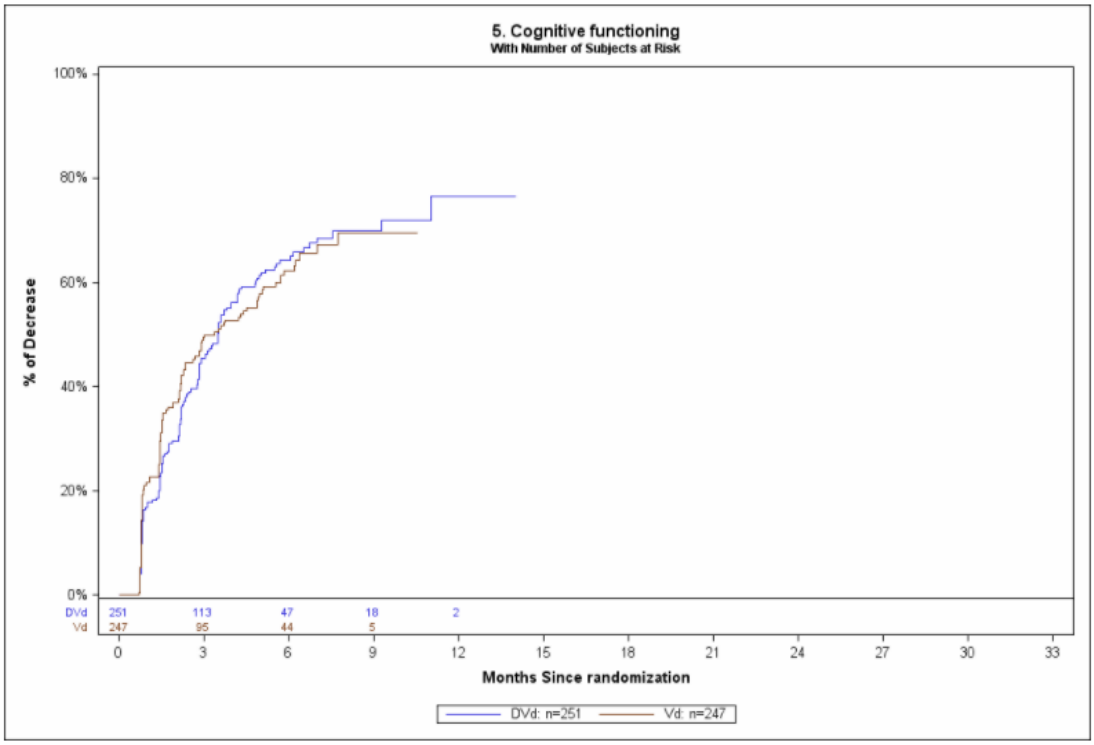
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verschlechterung MCID≥10 – Emotionales Befinden



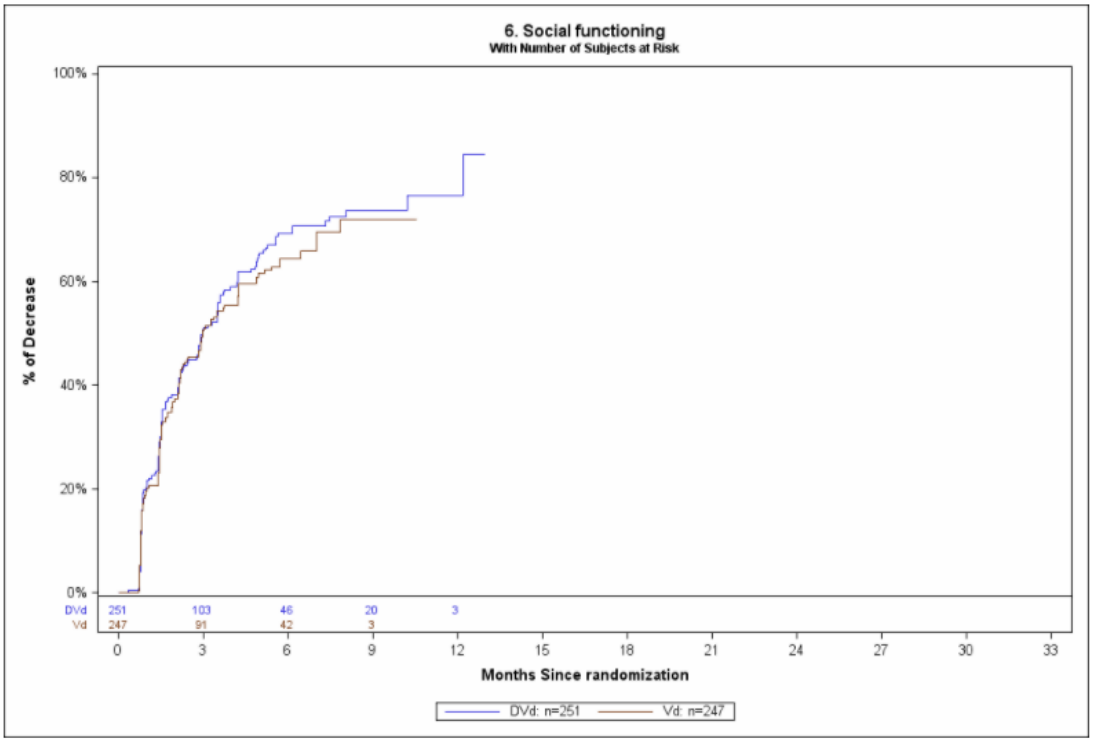
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verschlechterung MCID≥10 – Physische Funktion



EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verschlechterung MCID≥10 – Kognitive Funktion



EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verschlechterung MCID≥10 – Soziale Funktion

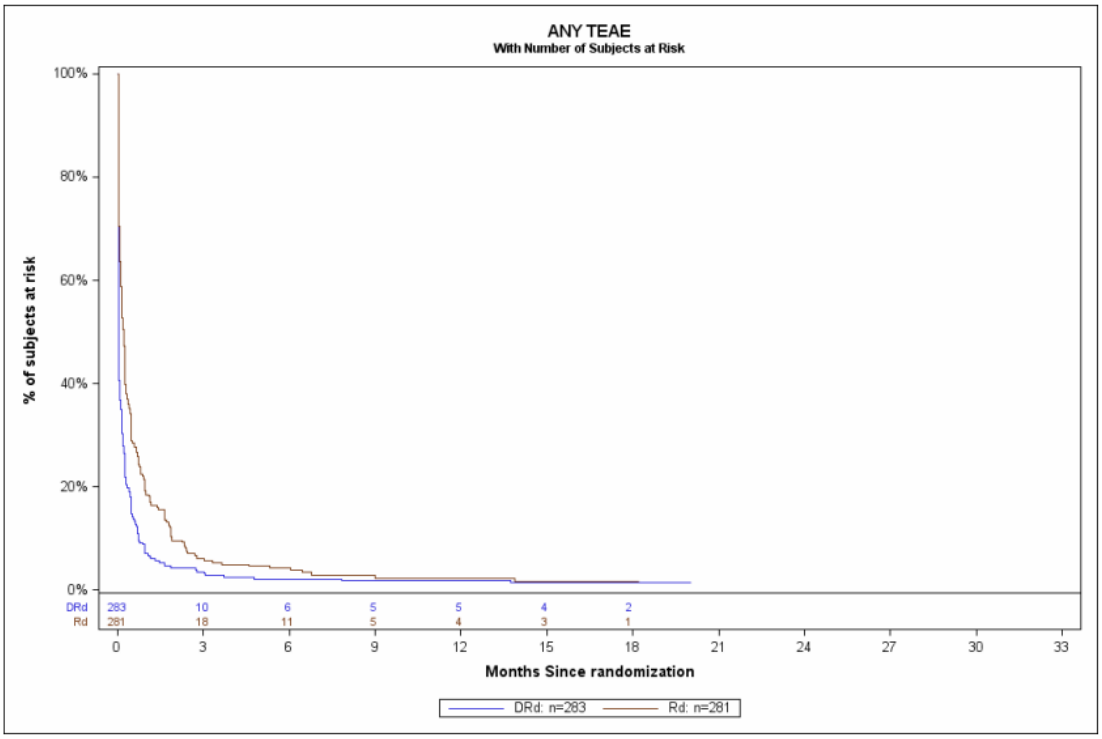


4.3.1.3.1.10 Nebenwirkungen – Sicherheit und Verträglichkeit – RCT

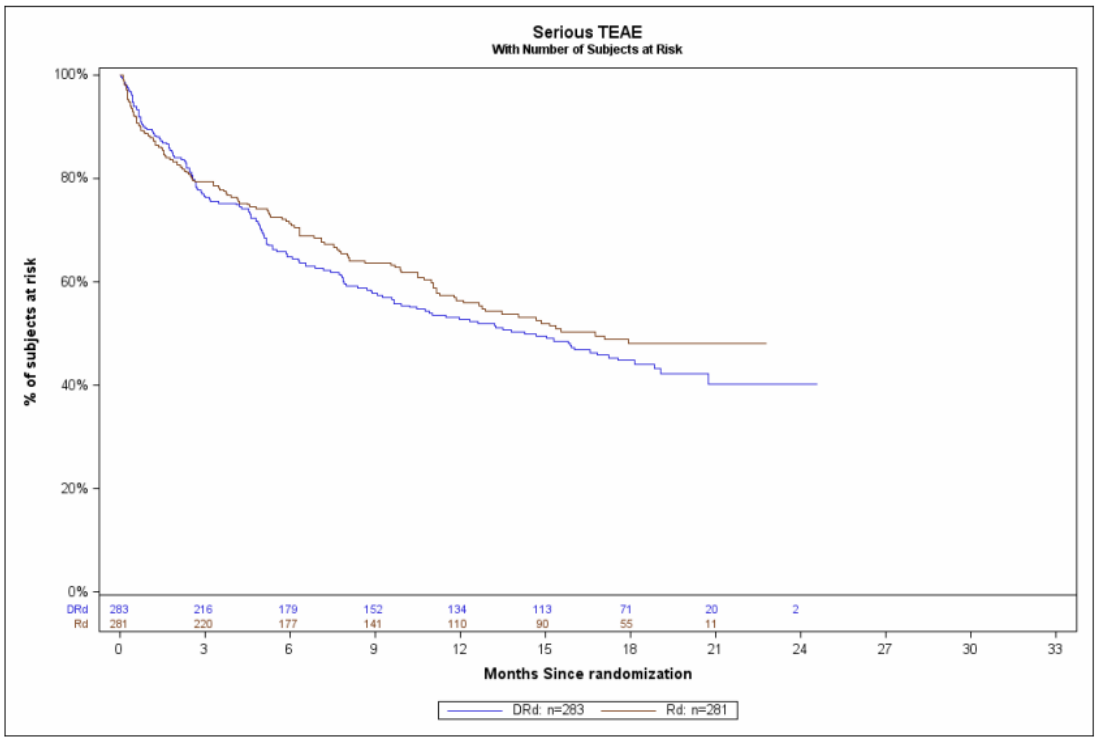
Kaplan-Meier-Kurven der Überlebenszeitanalysen (2. Datenschnitt)

POLLUX

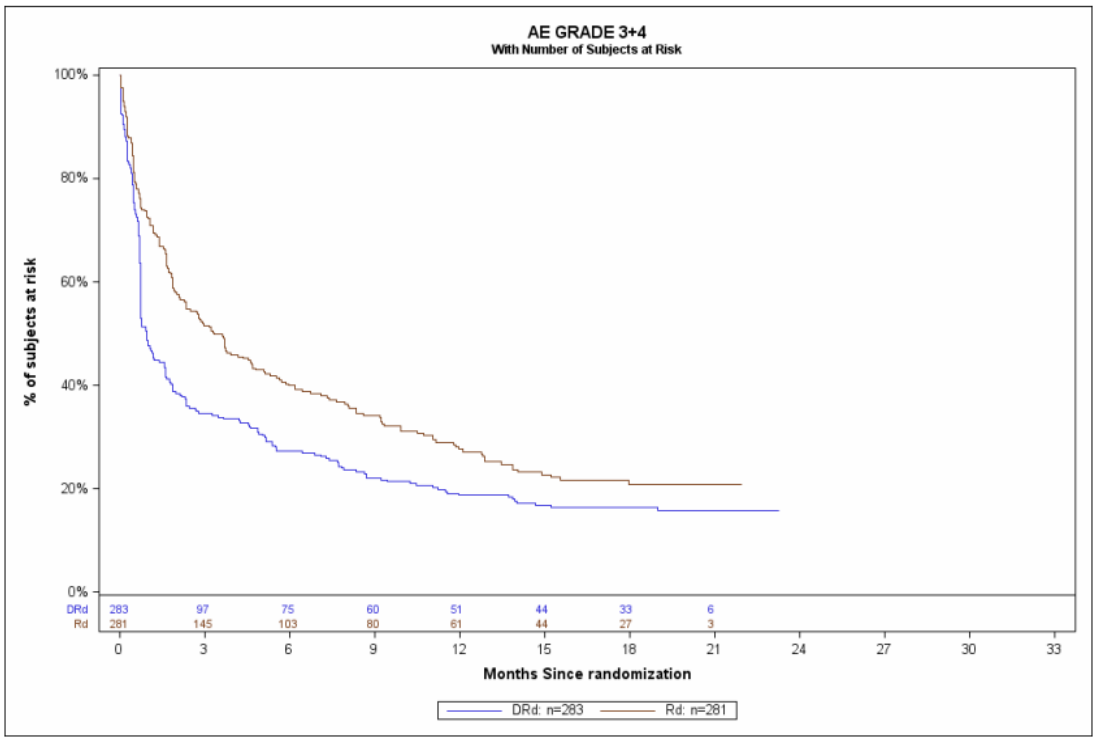
Jegliches UE



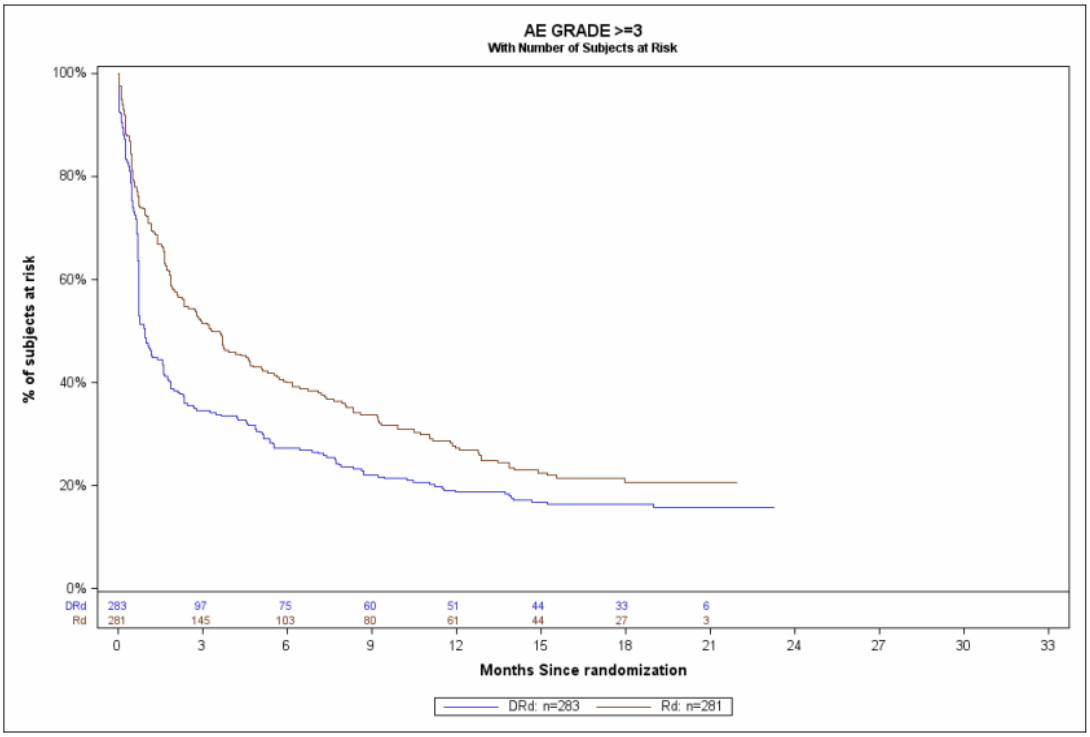
Schwerwiegende UE



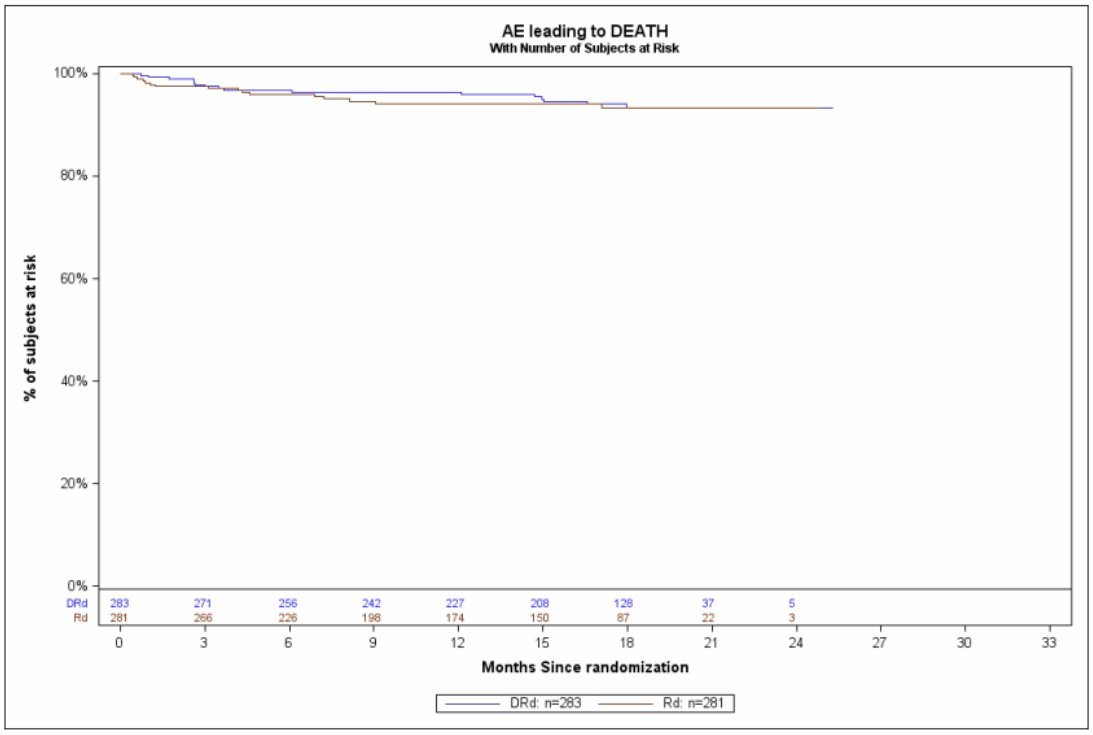
UE CTCAE-Grad 3+4



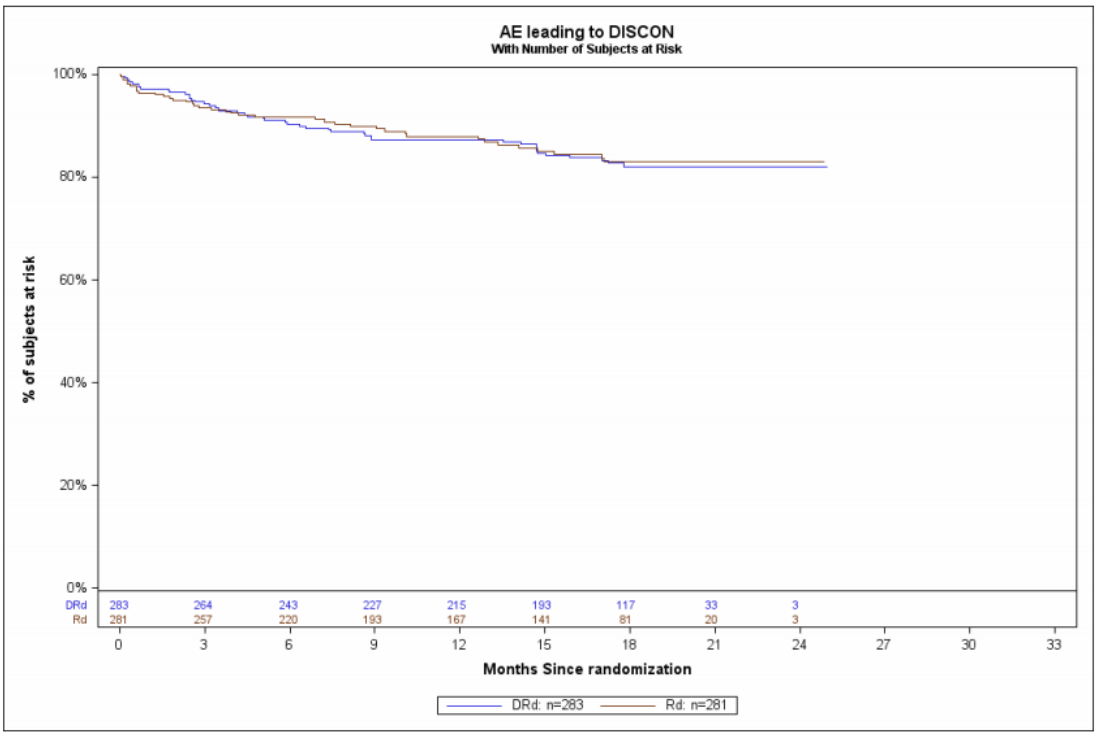
UE CTCAE-Grad ≥3



UE, die zum Tod führten

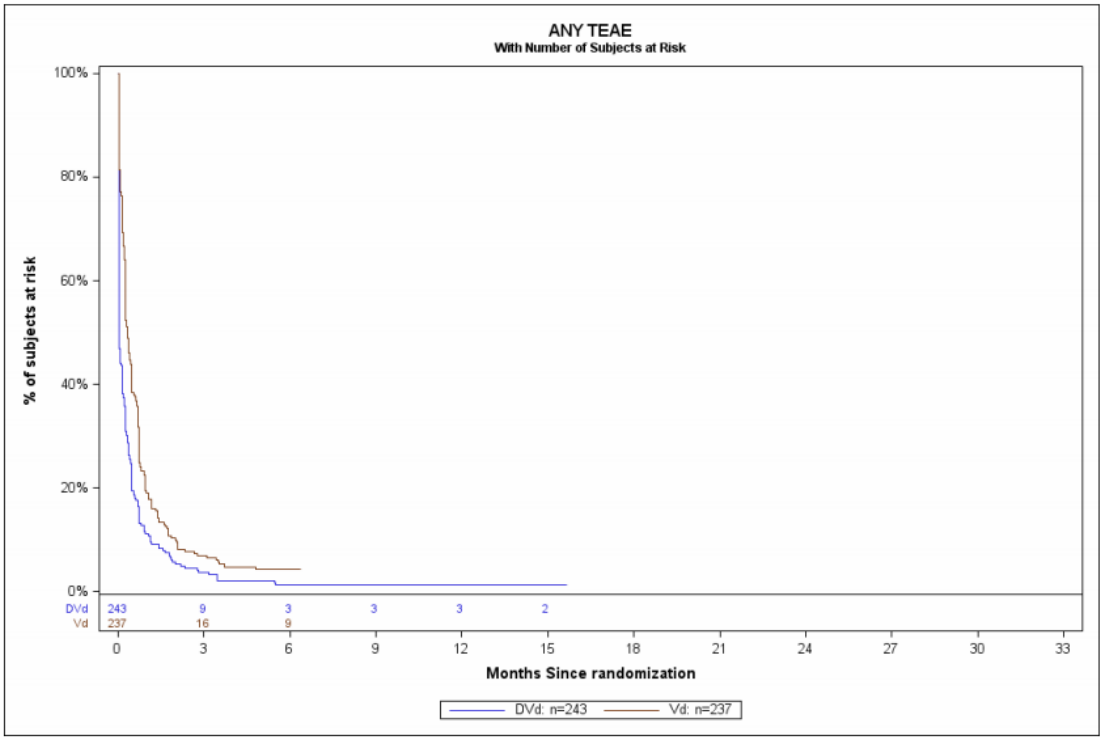


UE, die zum Therapieabbruch führten

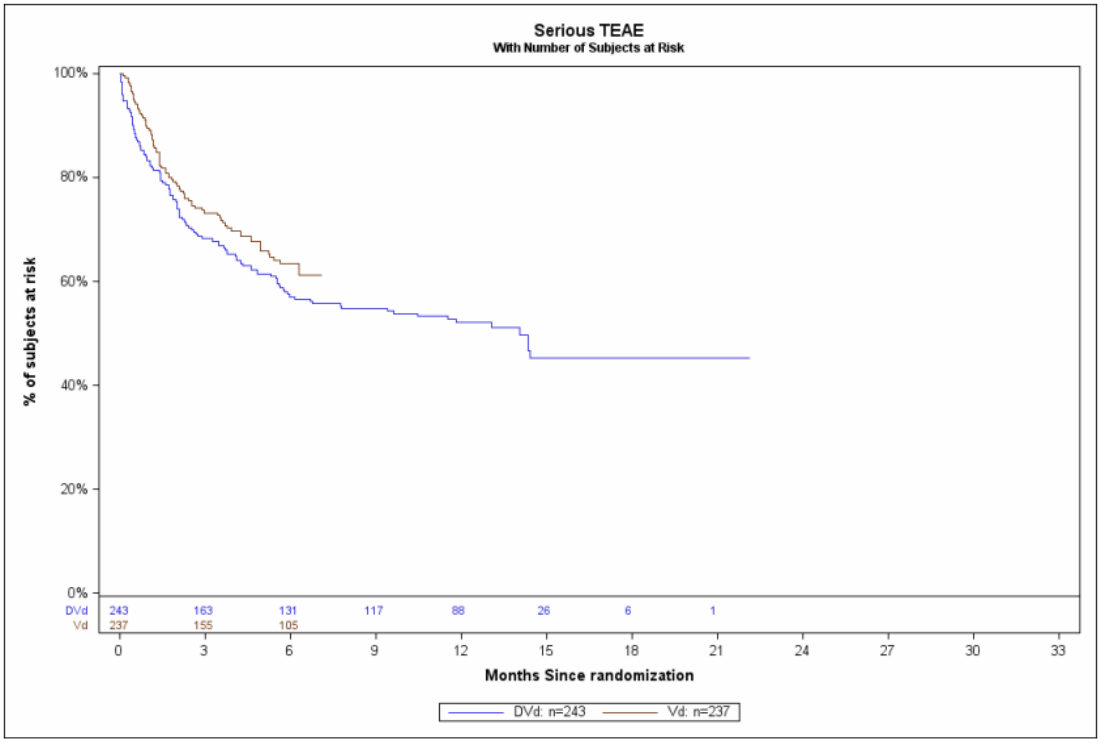


CASTOR

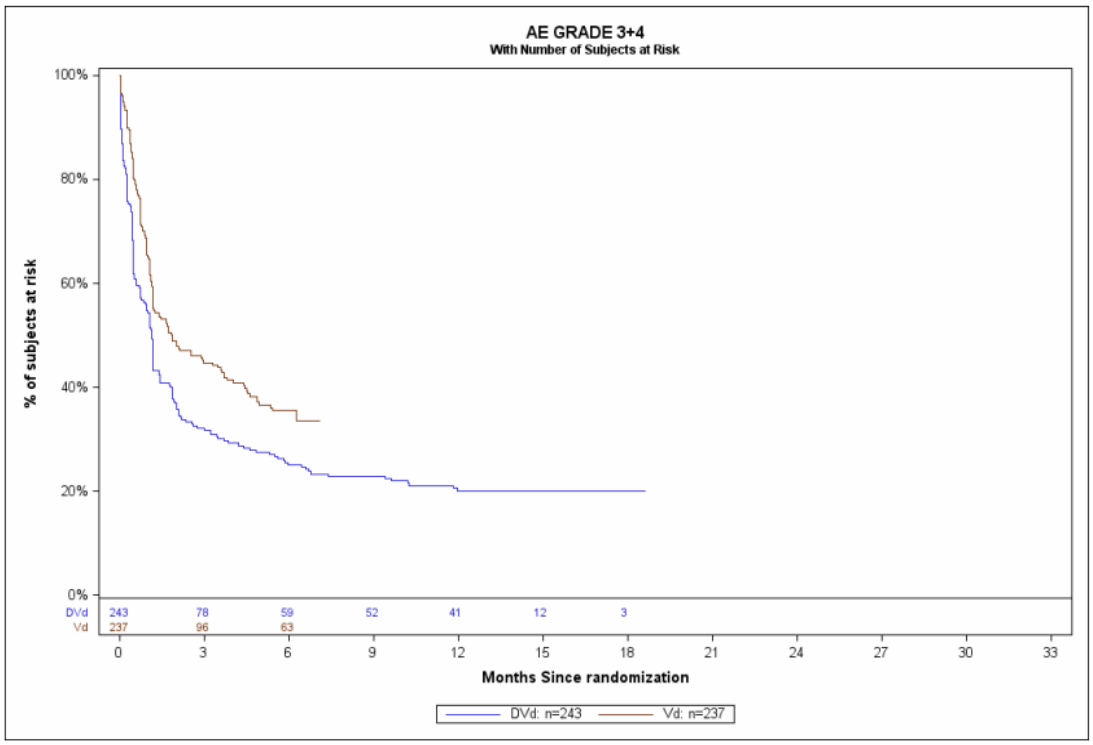
Jegliches UE



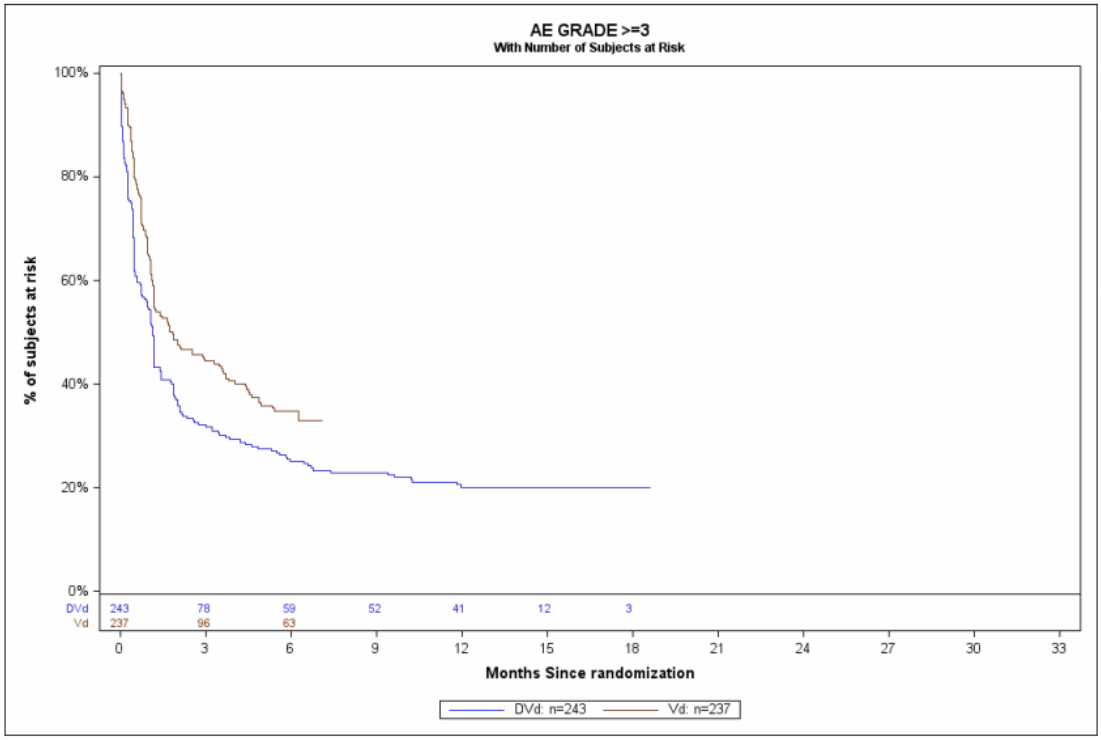
Schwerwiegende UE



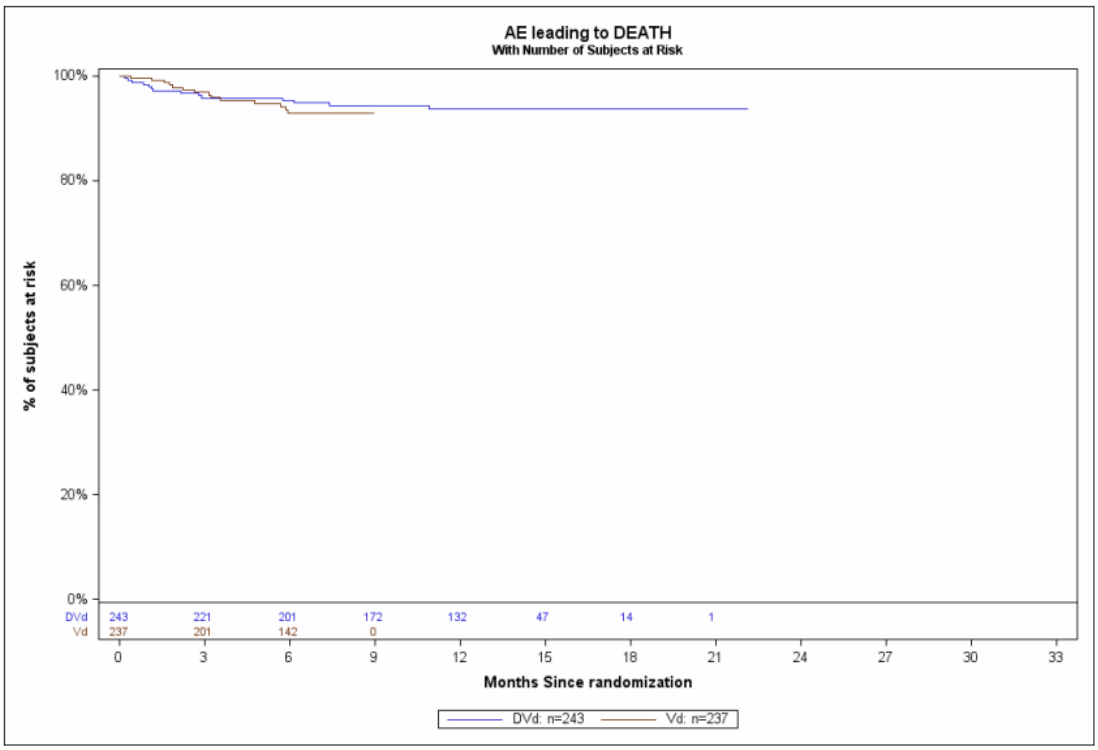
UE CTCAE-Grad 3+4



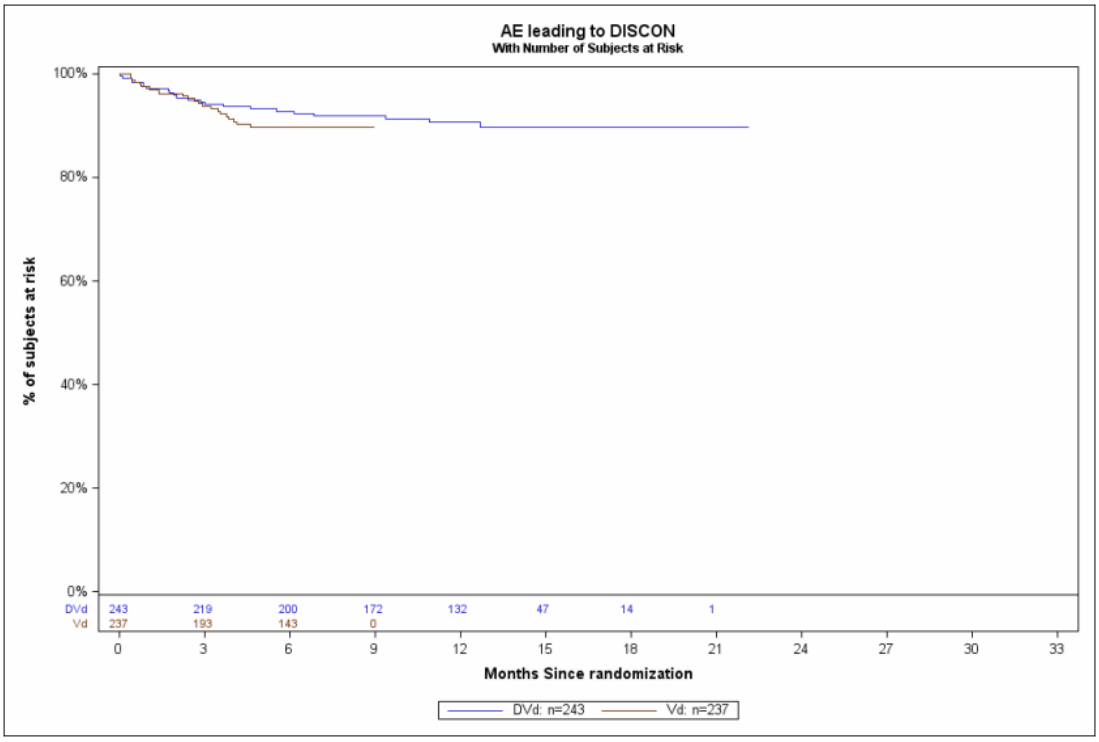
UE CTCAE-Grad ≥3



UE, die zum Tod führten



UE, die zum Therapieabbruch führten



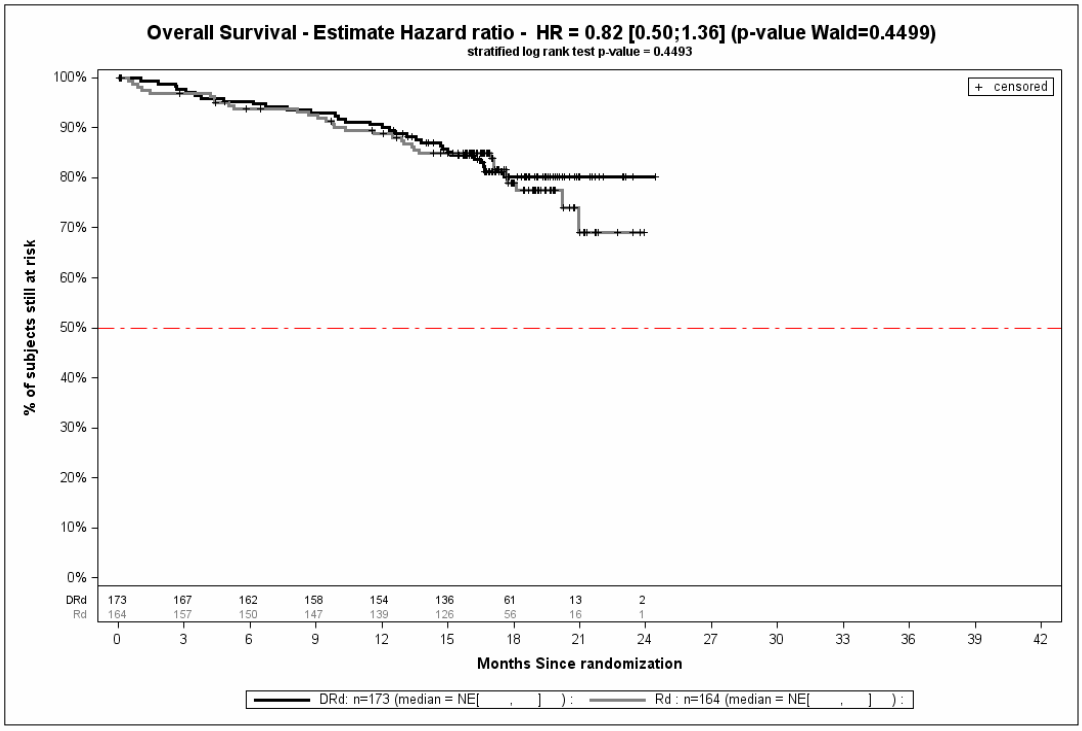
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Kaplan-Meier-Kurven der Überlebenszeitanalysen

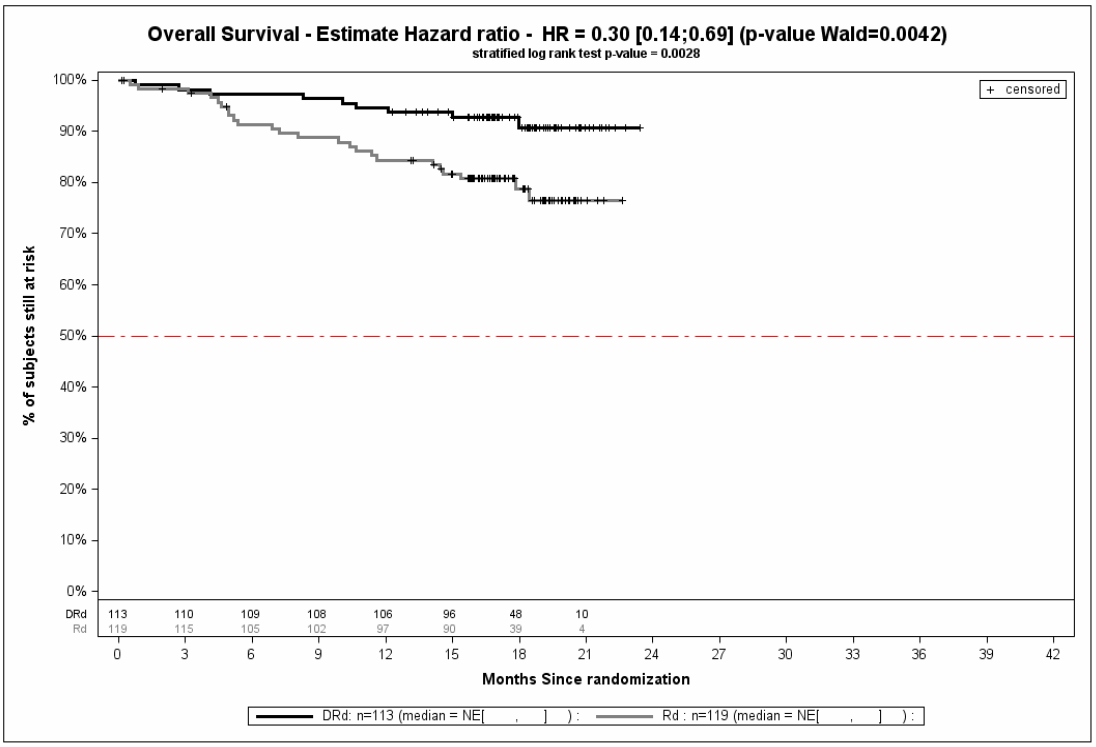
4.3.1.3.2.1 Mortalität und Morbidität

POLLUX

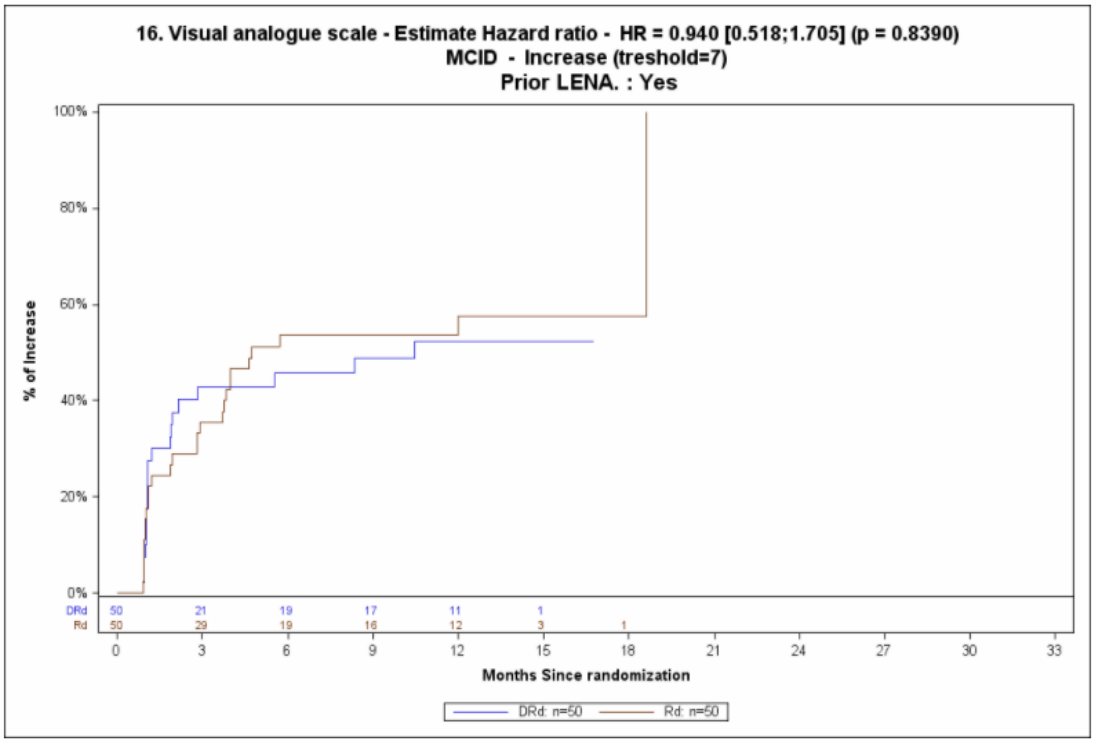
Mortalität – Geschlecht – männlich (2. Datenschnitt)



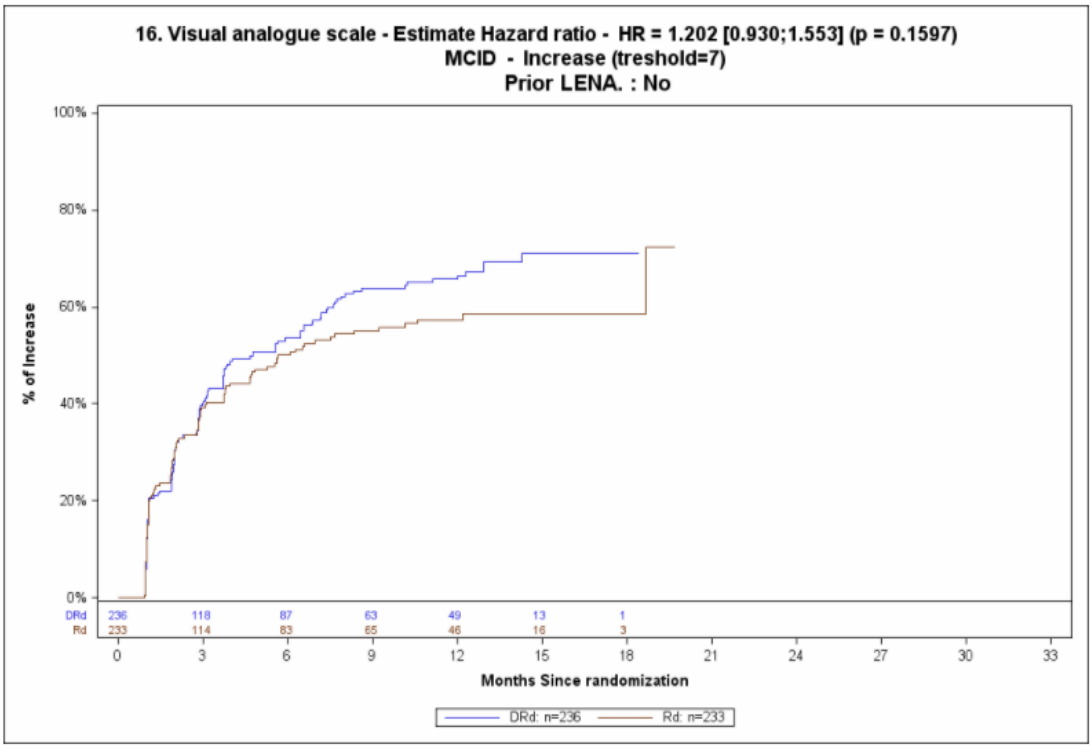
Mortalität – Geschlecht – weiblich (2. Datenschnitt)



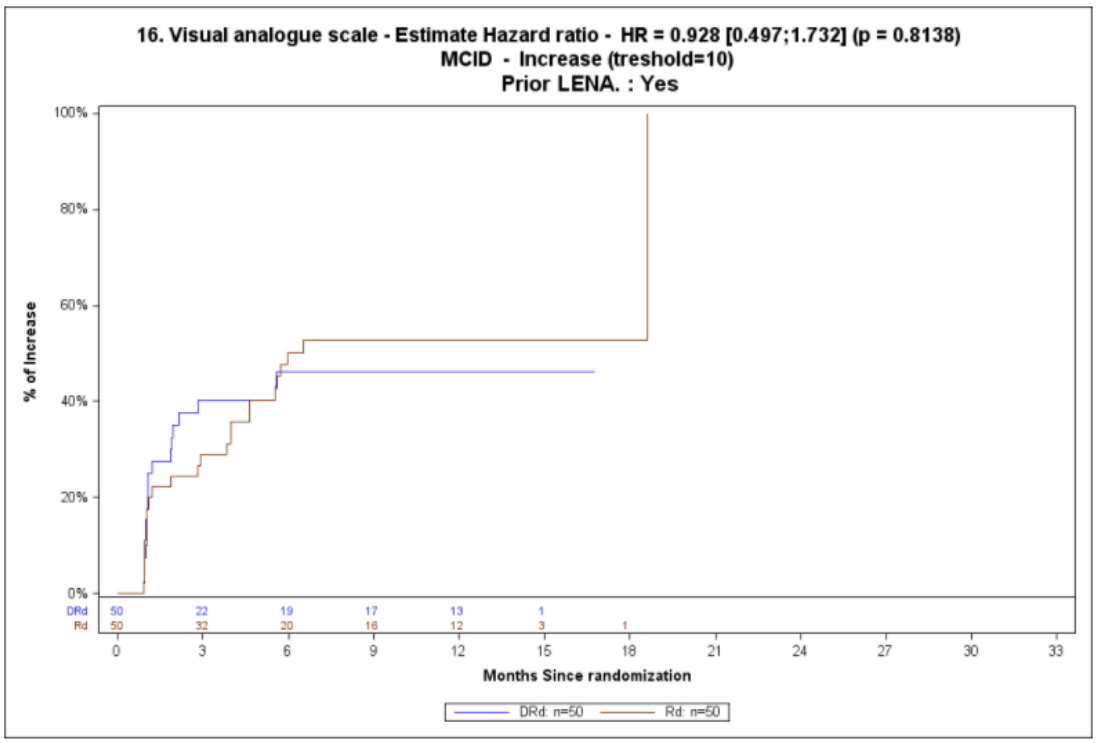
EQ-5D VAS Verbesserung MCID ≥7 Vorbehandlung mit Lenalidomid – ja (1. Datenschnitt)



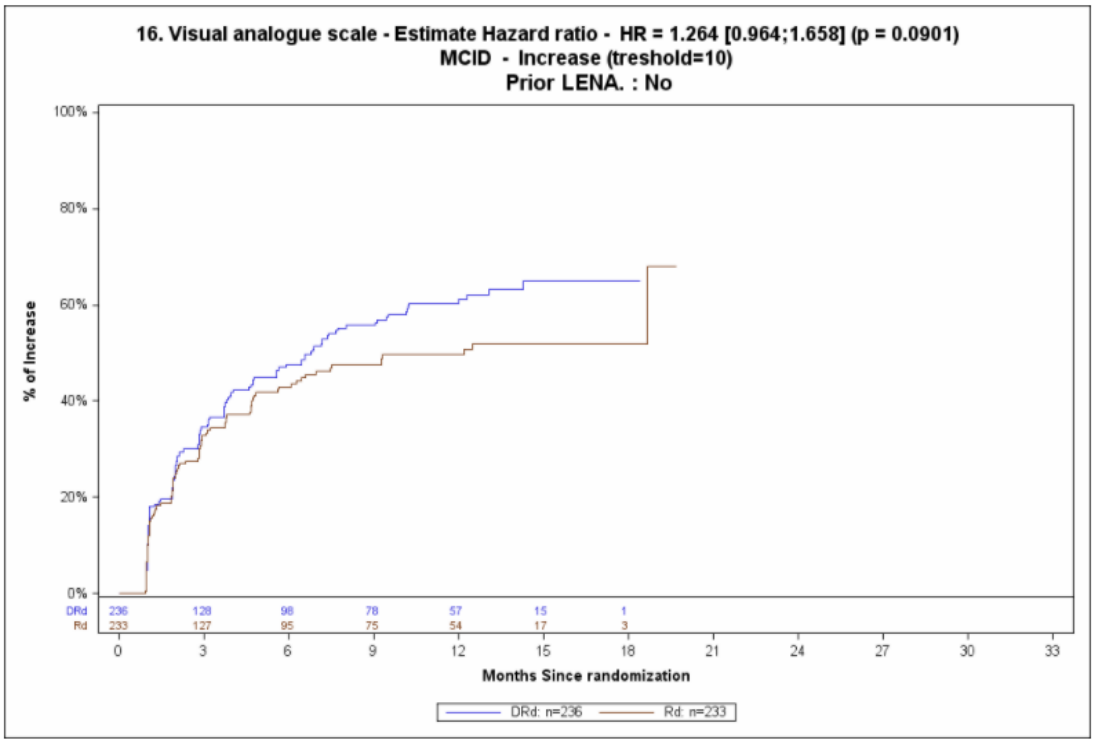
EQ-5D VAS Verbesserung MCID ≥7 Vorbehandlung mit Lenalidomid – nein (1. Datenschnitt)



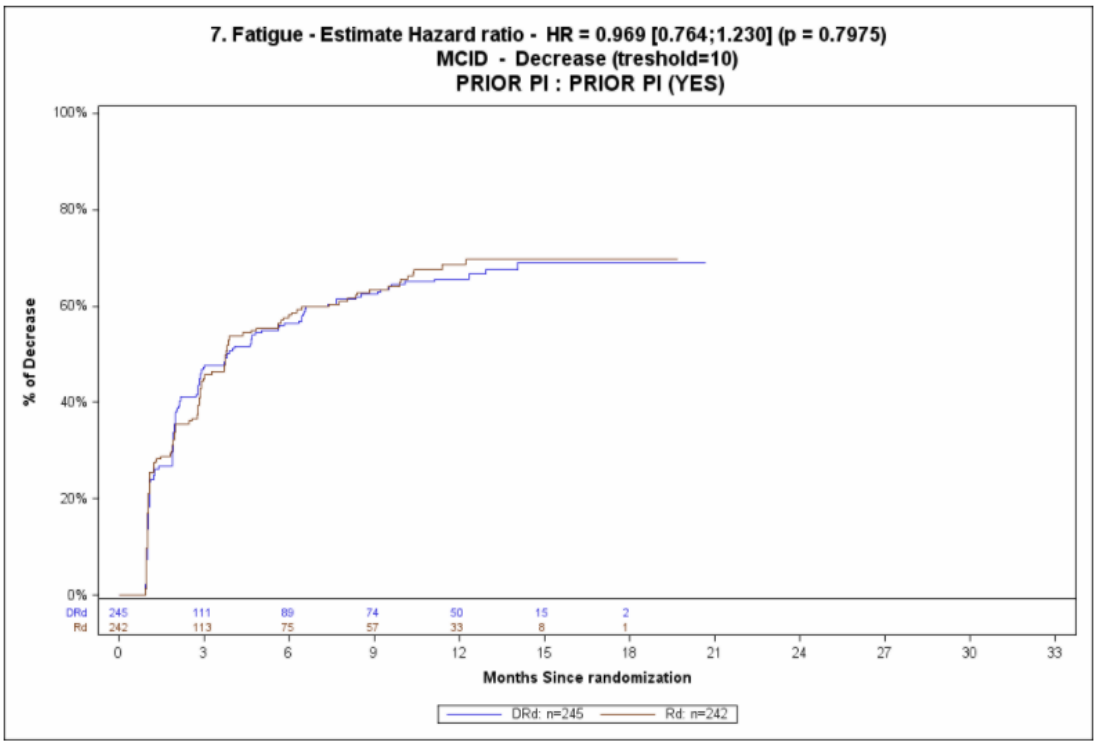
EQ-5D VAS Verbesserung MCID ≥10 Vorbehandlung mit Lenalidomid – ja (1. Datenschnitt)



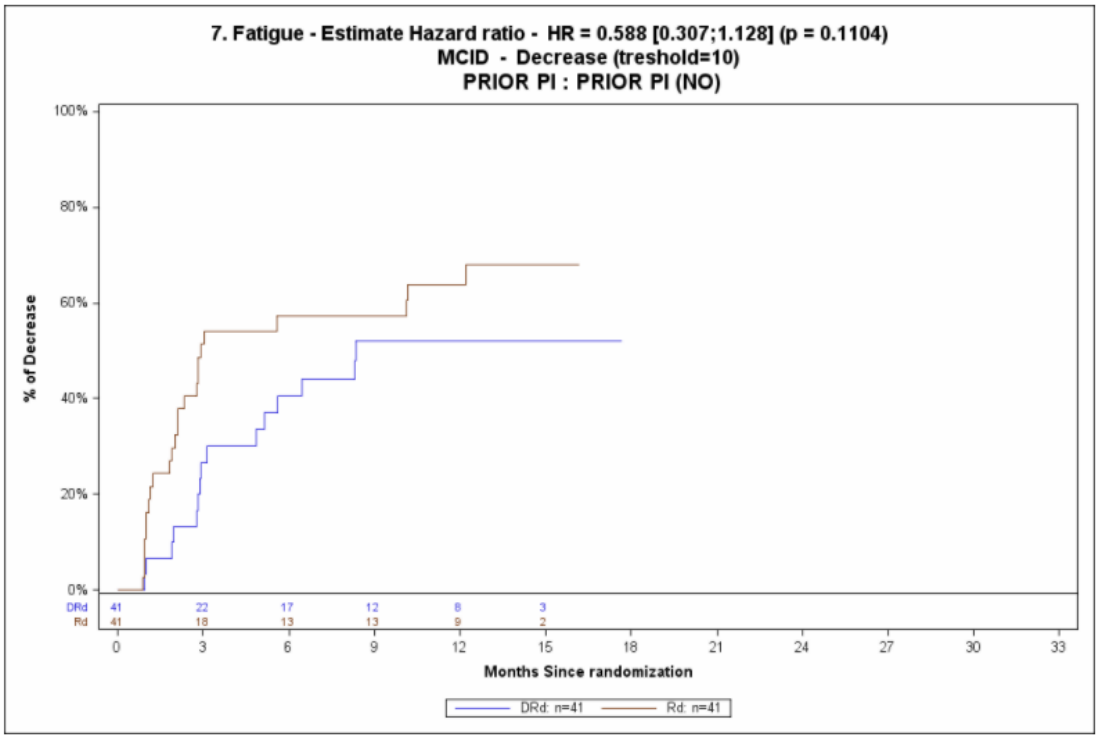
EQ-5D VAS Verbesserung MCID ≥10 Vorbehandlung mit Lenalidomid – nein (1. Datenschnitt)



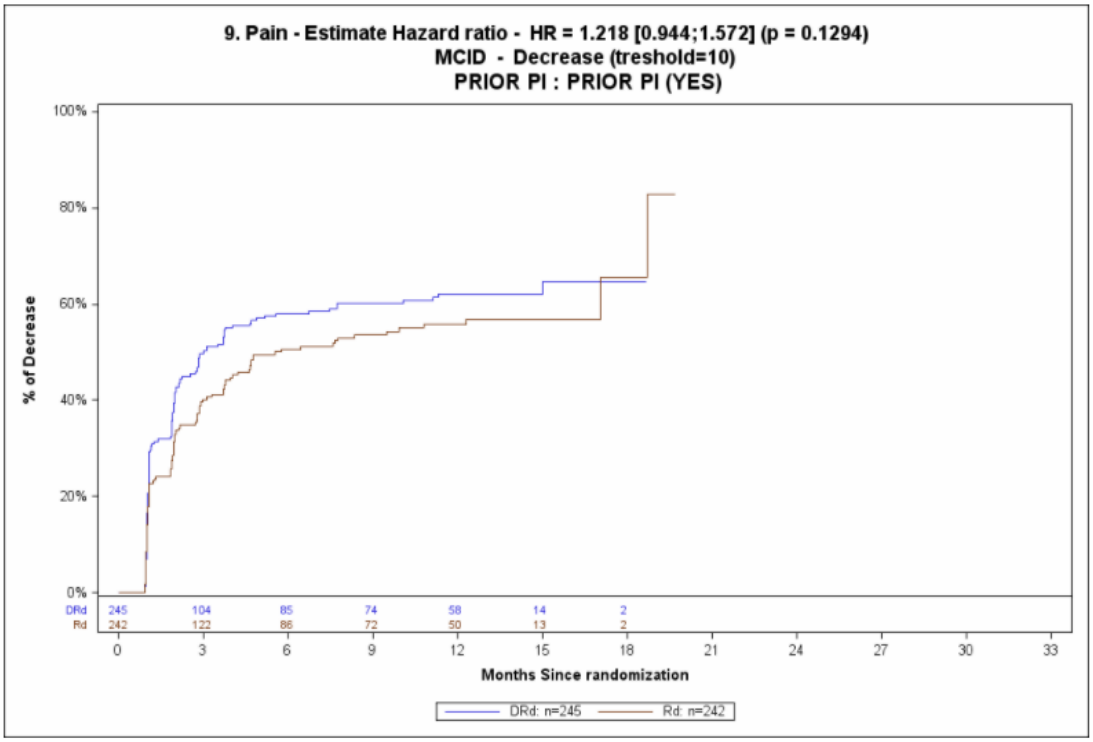
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Fatigue – Vorbehandlung mit PI – ja (1. Datenschnitt)



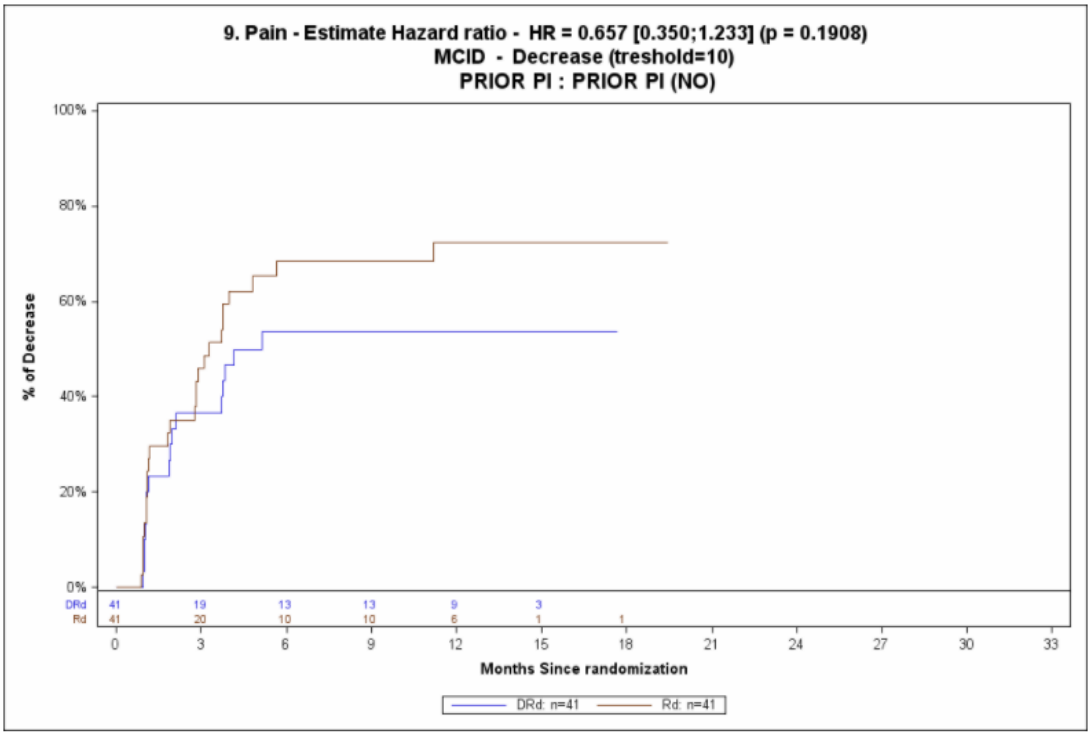
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Fatigue – Vorbehandlung mit PI – nein (1. Datenschnitt)



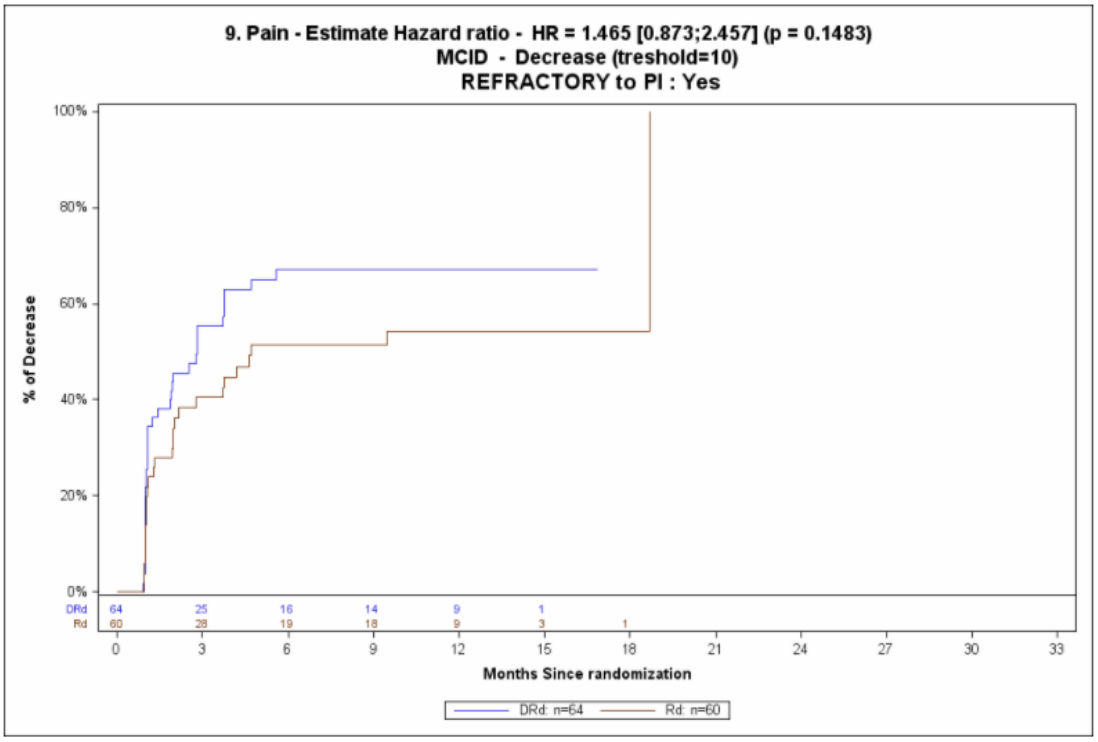
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Schmerz – Vorbehandlung mit PI – ja (1. Datenschnitt)



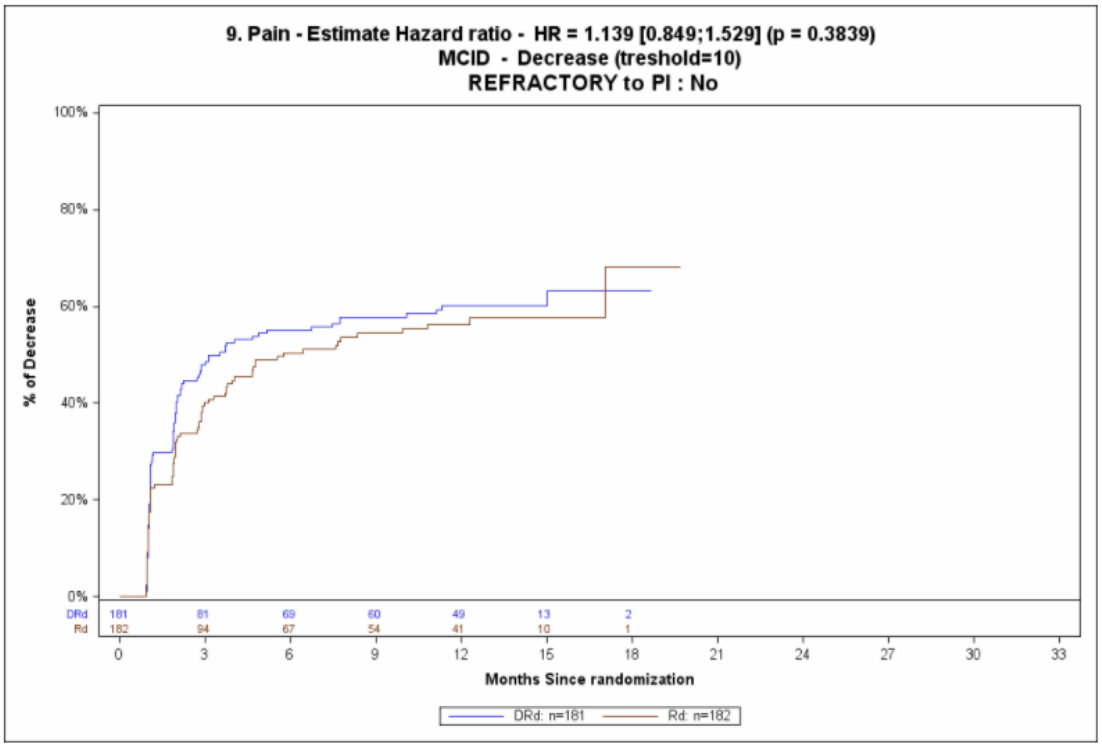
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Schmerz – Vorbehandlung mit PI – nein (1. Datenschnitt)



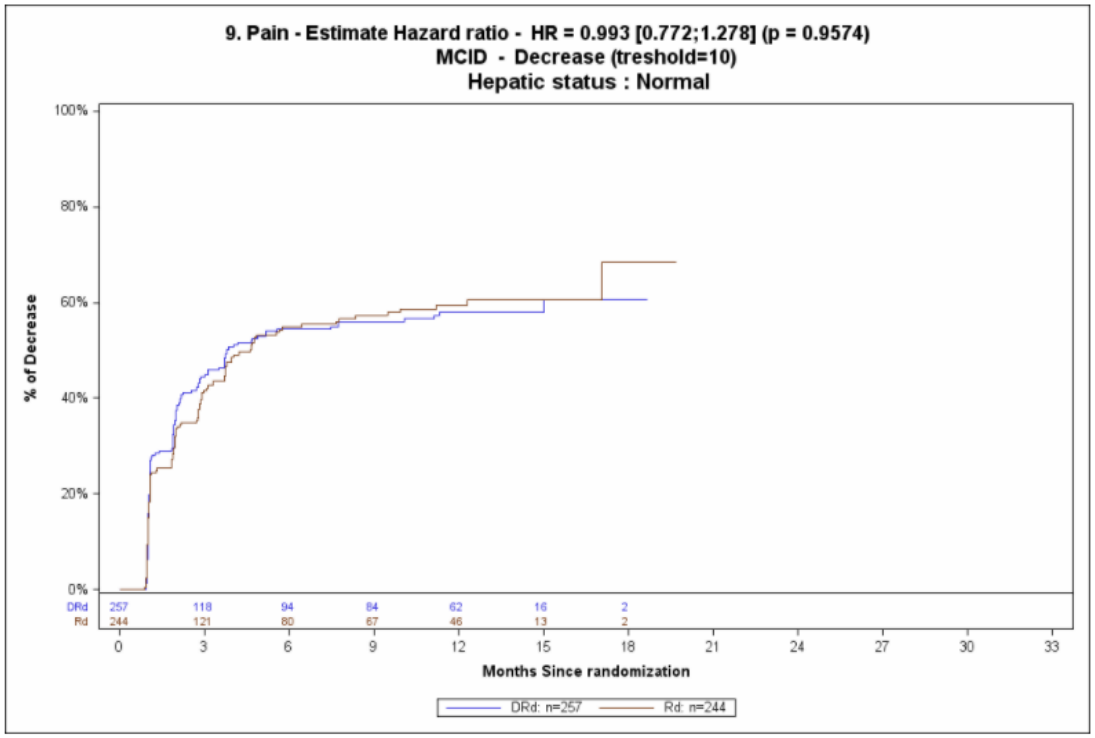
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Schmerz – refraktär gegenüber PI – ja (1. Datenschnitt)



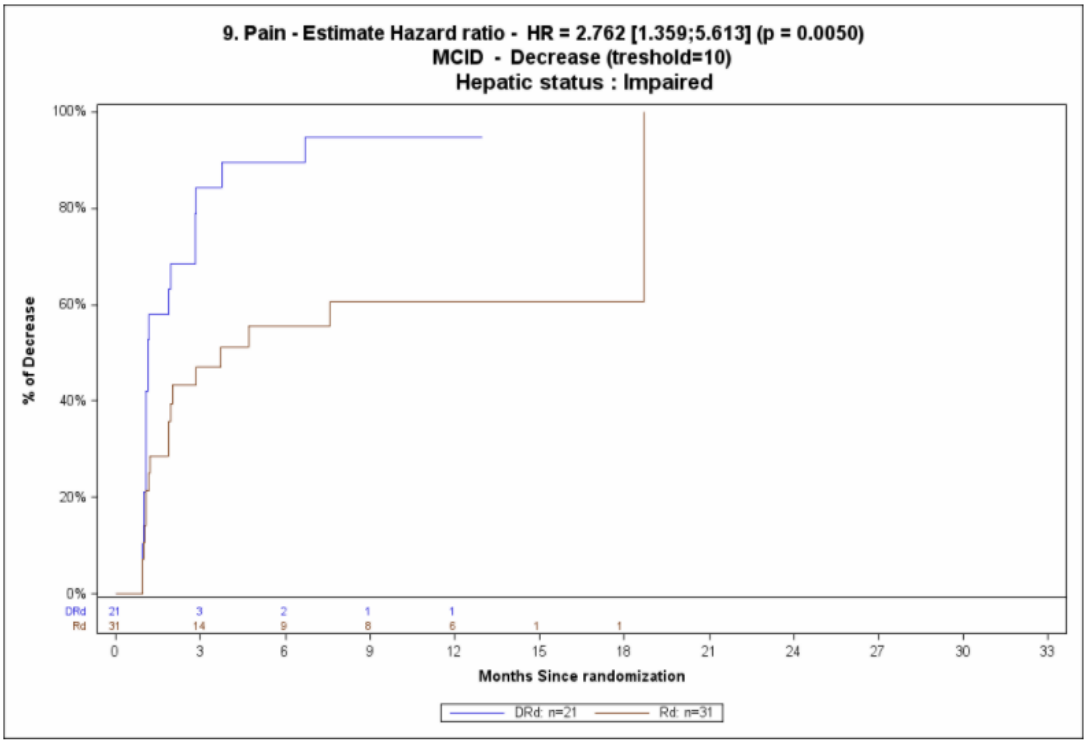
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Schmerz – refraktär gegenüber PI – nein (1. Datenschnitt)



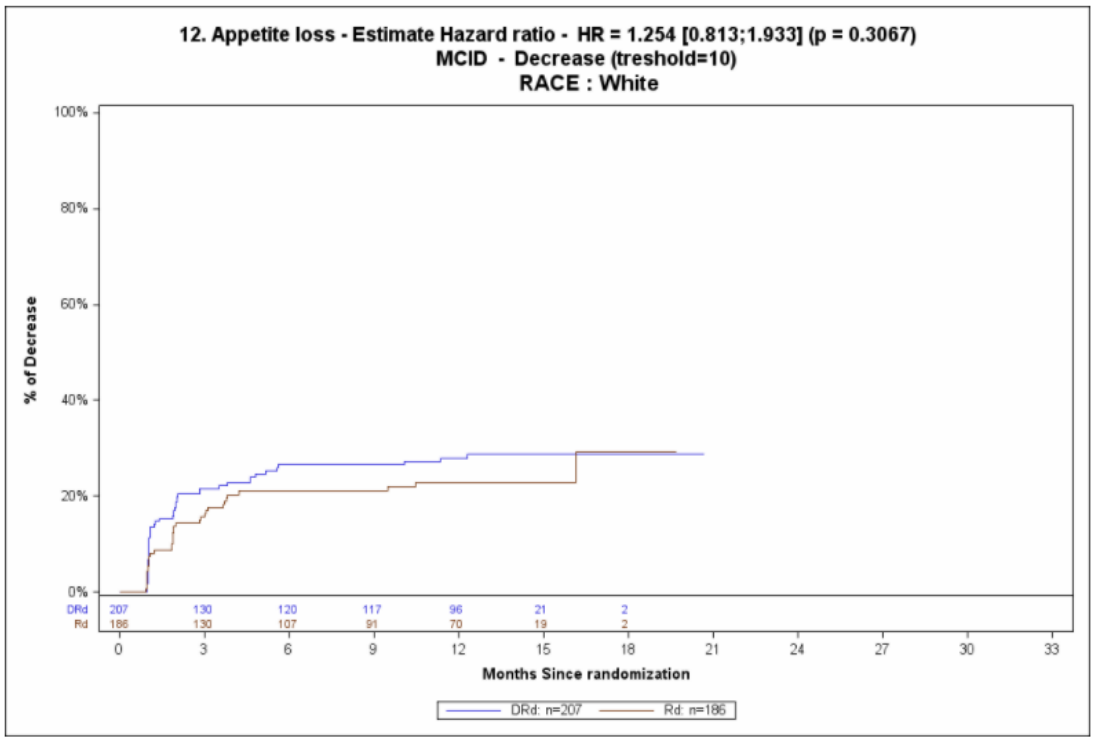
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Schmerz – Leberfunktionsstatus – normal (1. Datenschnitt)



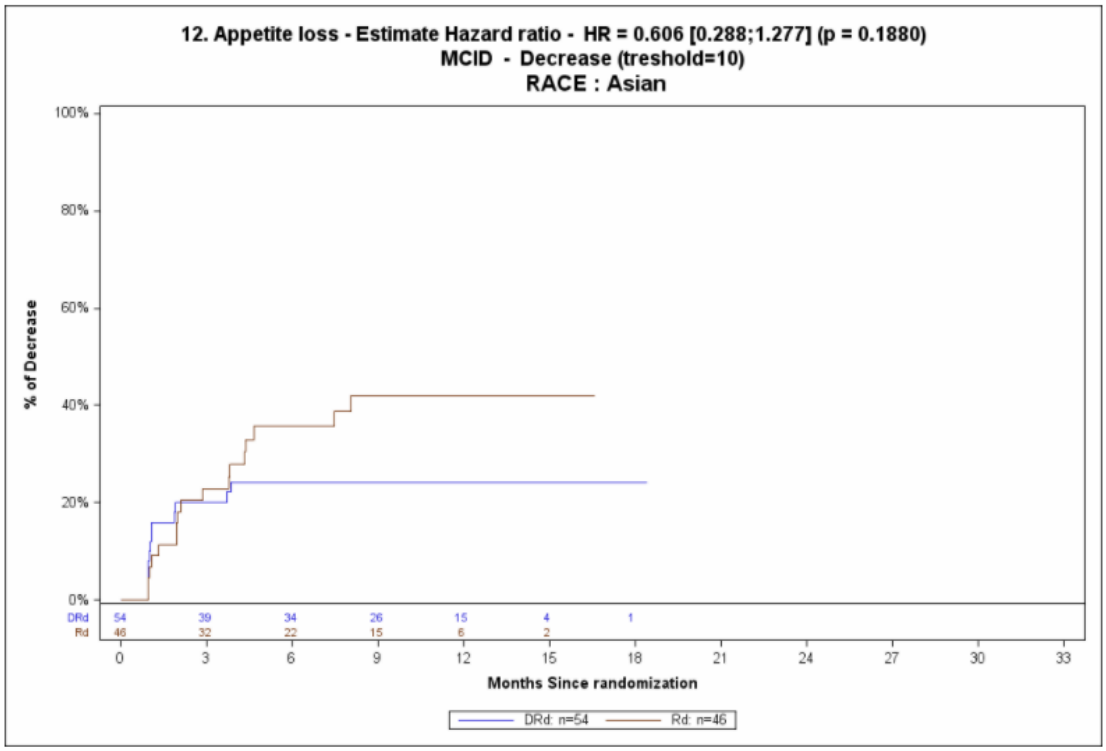
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Schmerz – Leberfunktionsstatus – eingeschränkt (1. Datenschnitt)



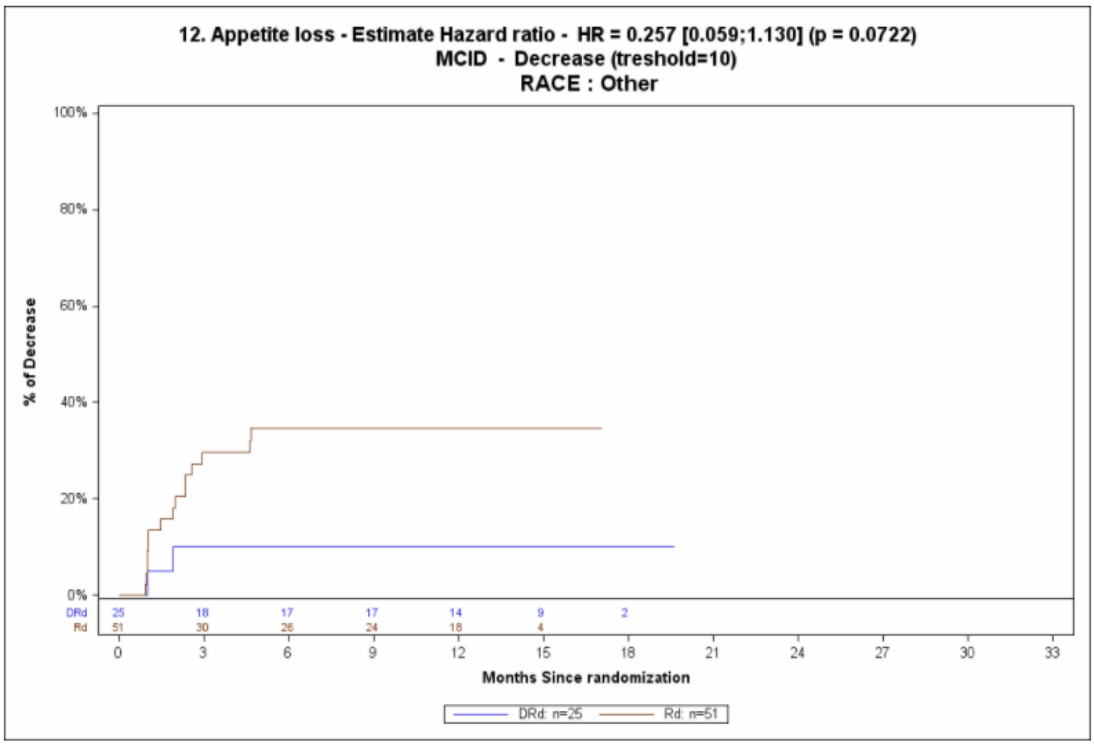
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Appetitlosigkeit – ethnische Herkunft – kaukasisch (1. Datenschnitt)



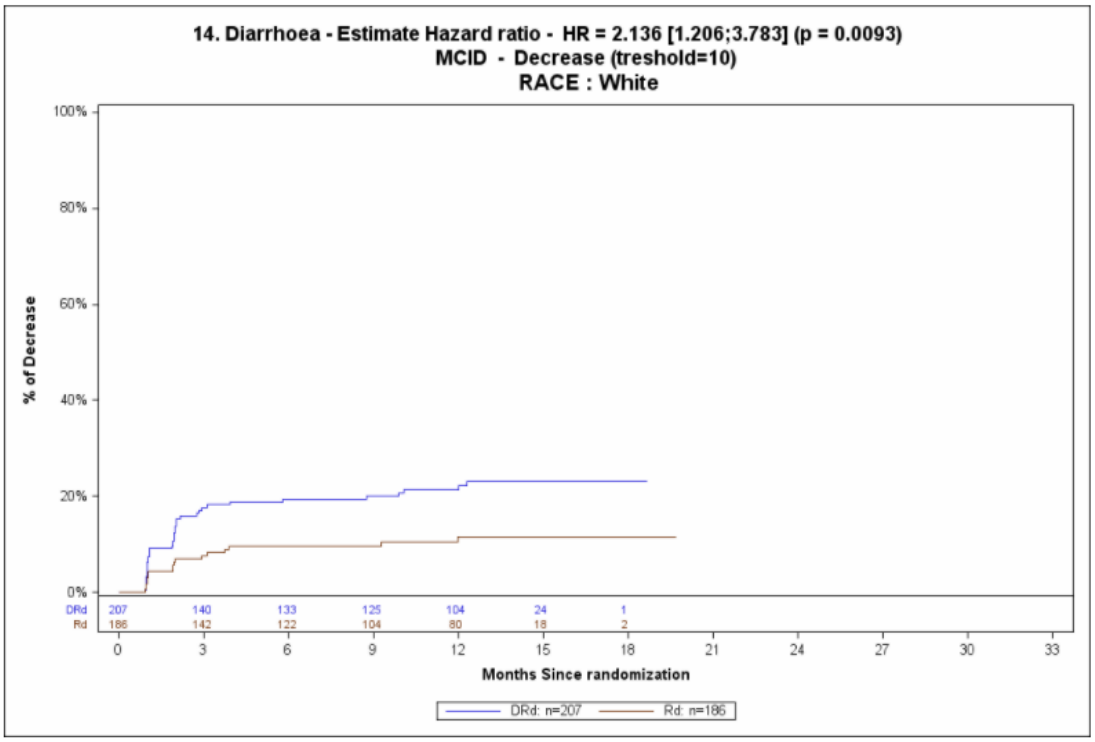
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Appetitlosigkeit – ethnische Herkunft – asiatisch (1. Datenschnitt)



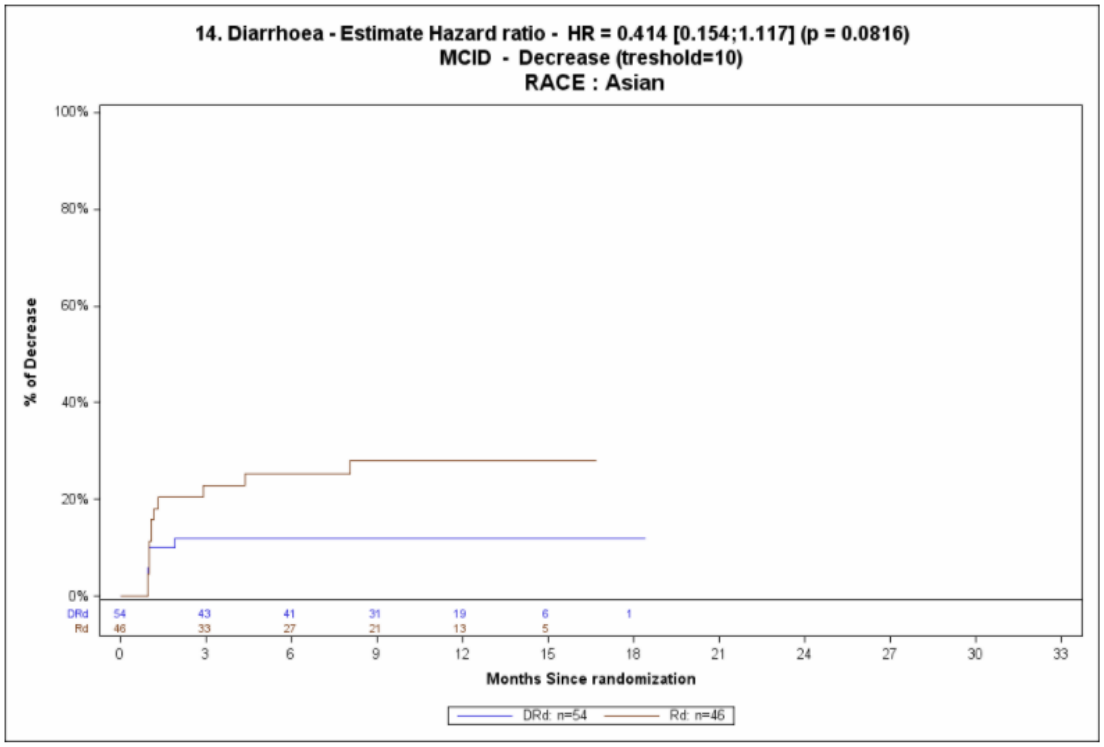
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Appetitlosigkeit – ethnische Herkunft – andere (1. Datenschnitt)



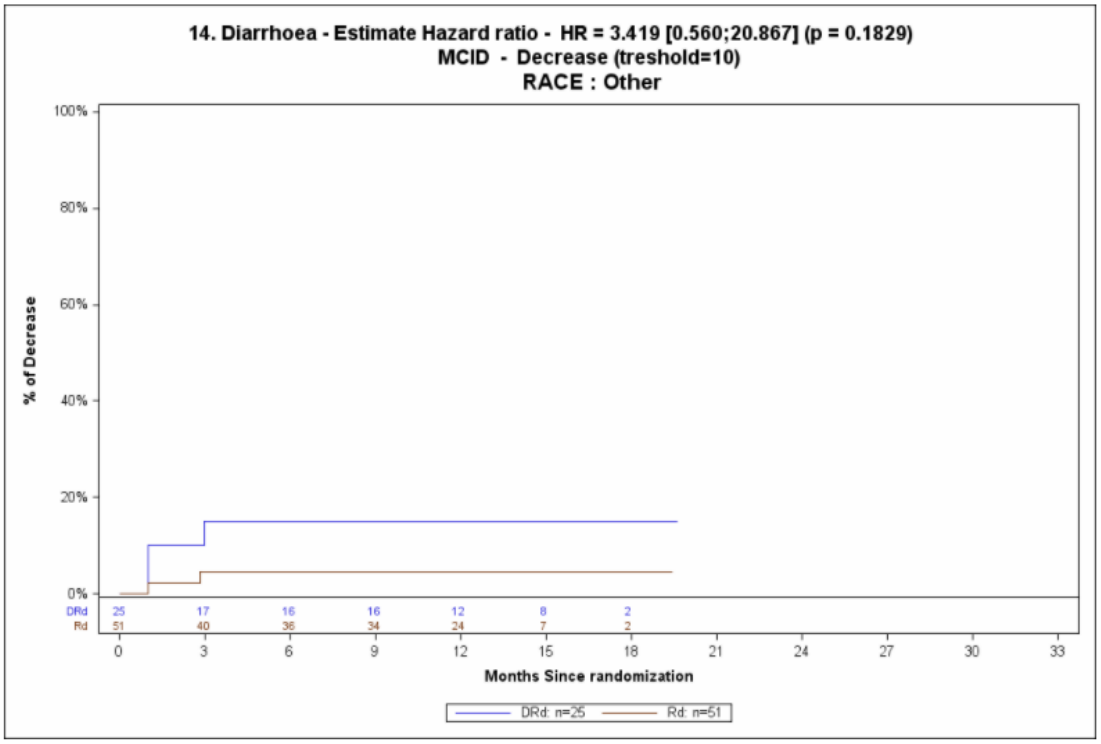
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Diarrhoe – ethnische Herkunft – kaukasisch (1. Datenschnitt)



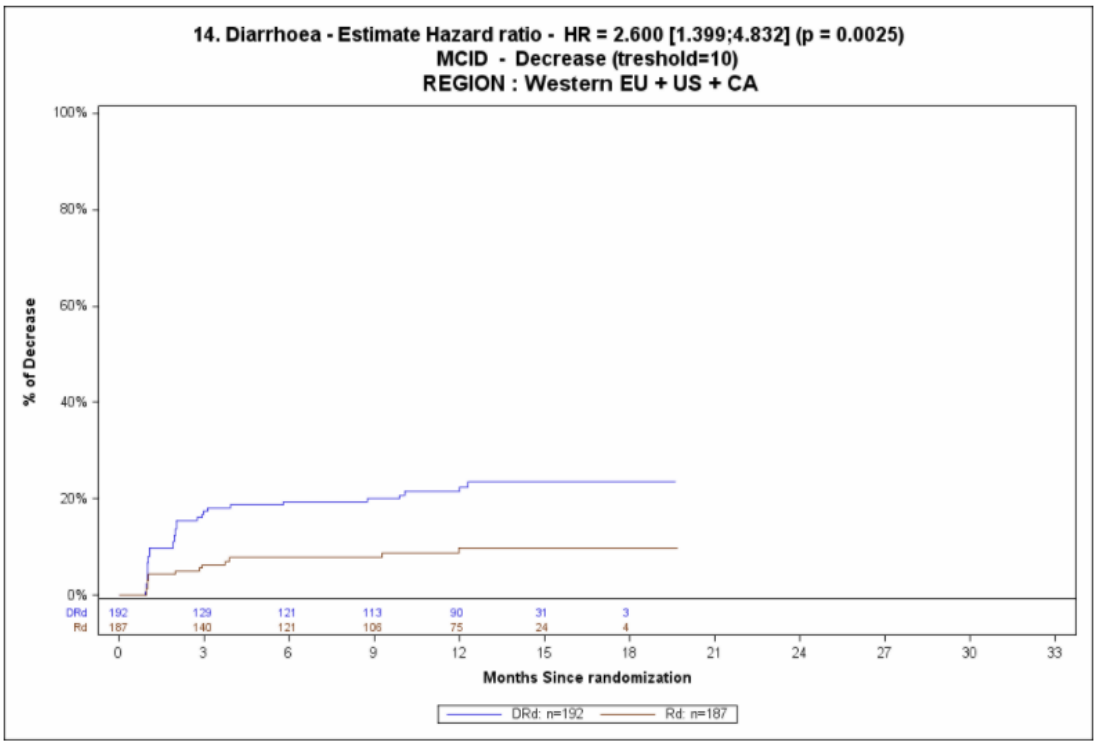
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Diarrhoe – ethnische Herkunft – asiatisch (1. Datenschnitt)



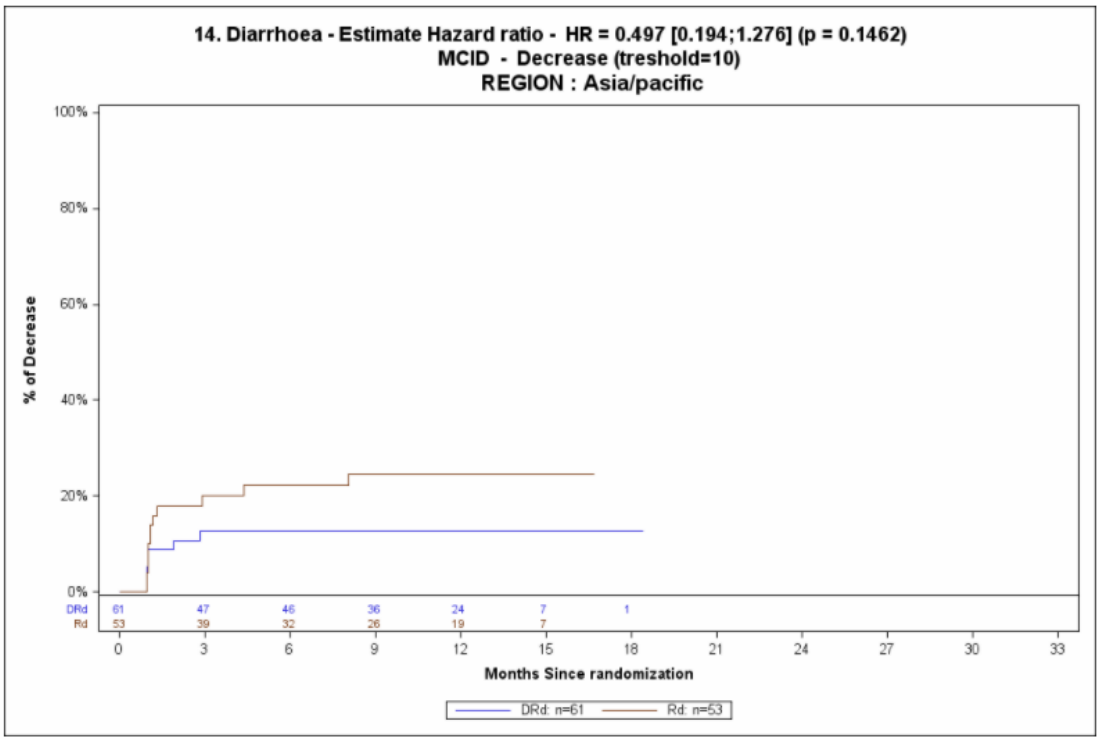
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Diarrhoe – ethnische Herkunft – andere (1. Datenschnitt)



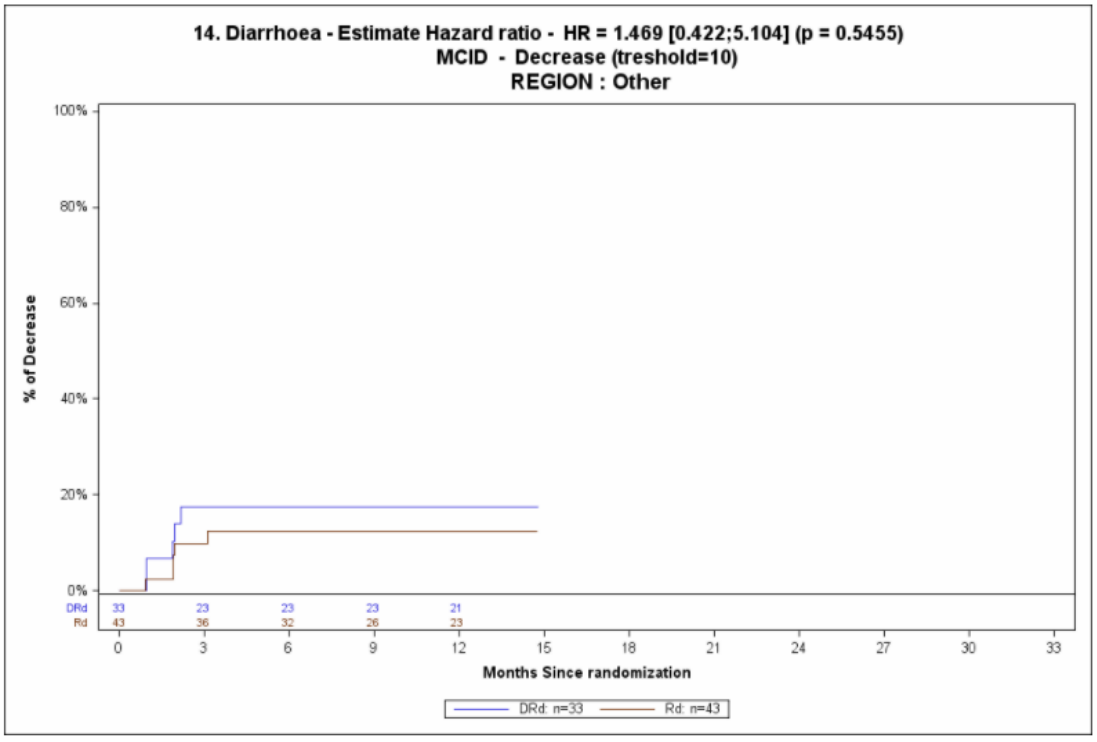
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Diarrhoe – geografische Region – West-EU+USA+Kanada (1. Datenschnitt)



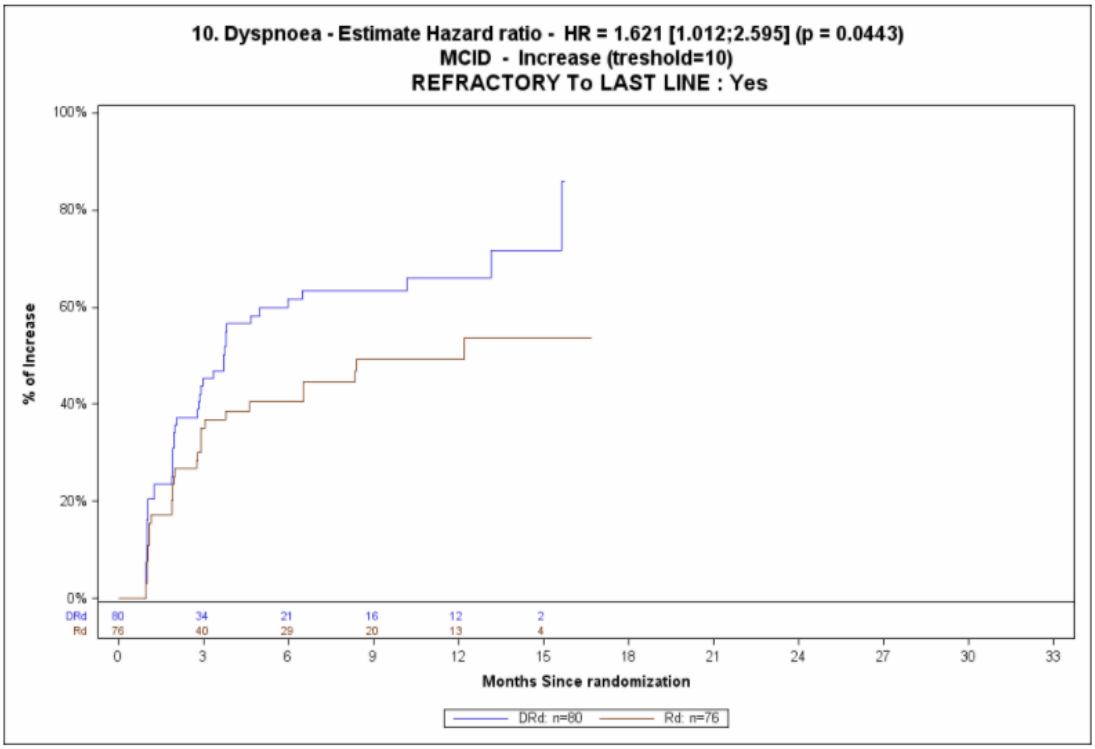
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Diarrhoe – geografische Region – Asien-Pazifik (1. Datenschnitt)



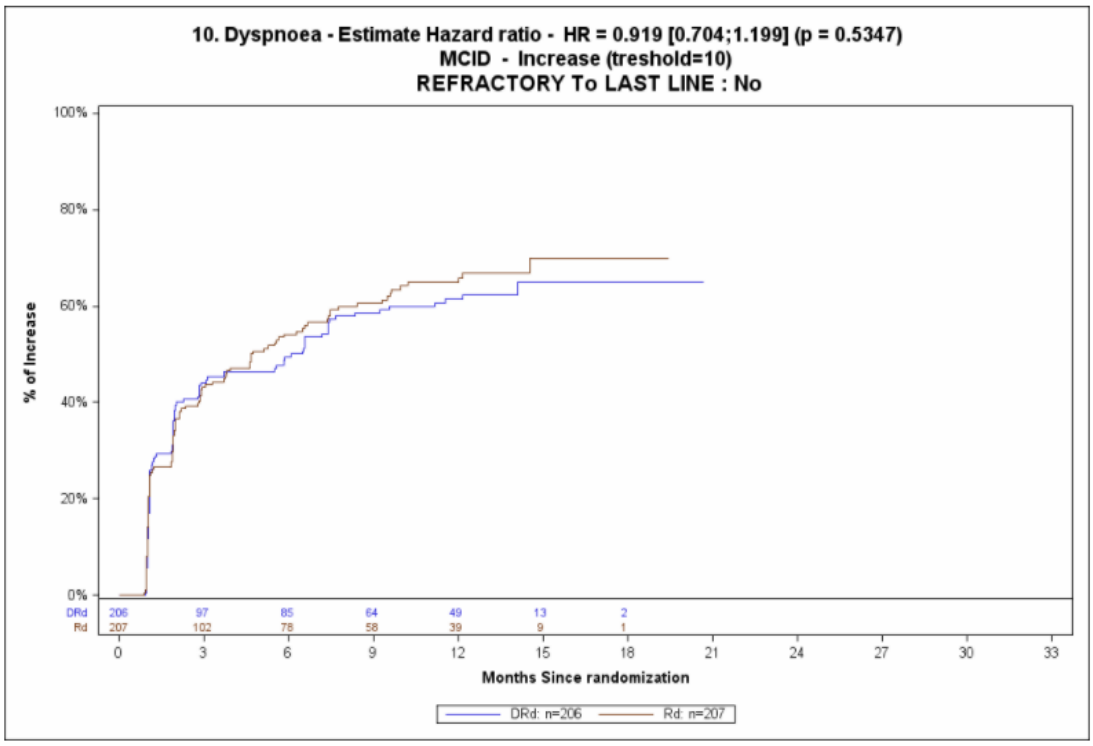
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Diarrhoe – geografische Region – andere (1. Datenschnitt)



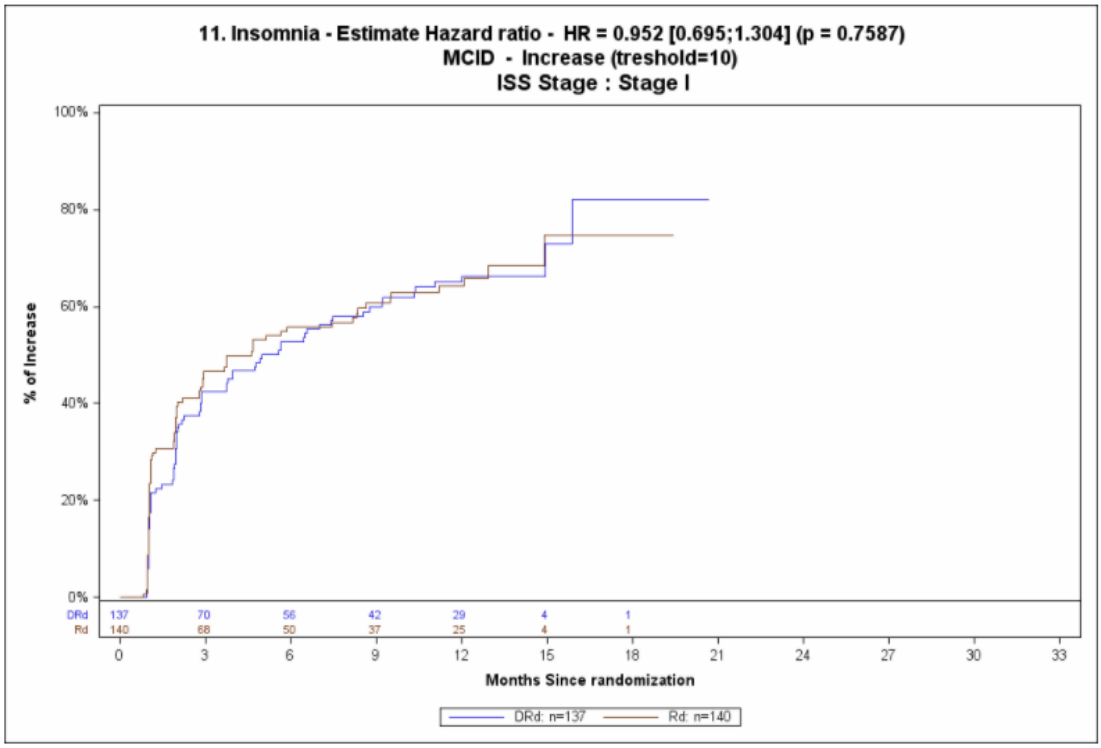
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung MCID ≥10 – Dyspnoe – refraktär gegenüber der letzten Therapielinie – ja (1. Datenschnitt)



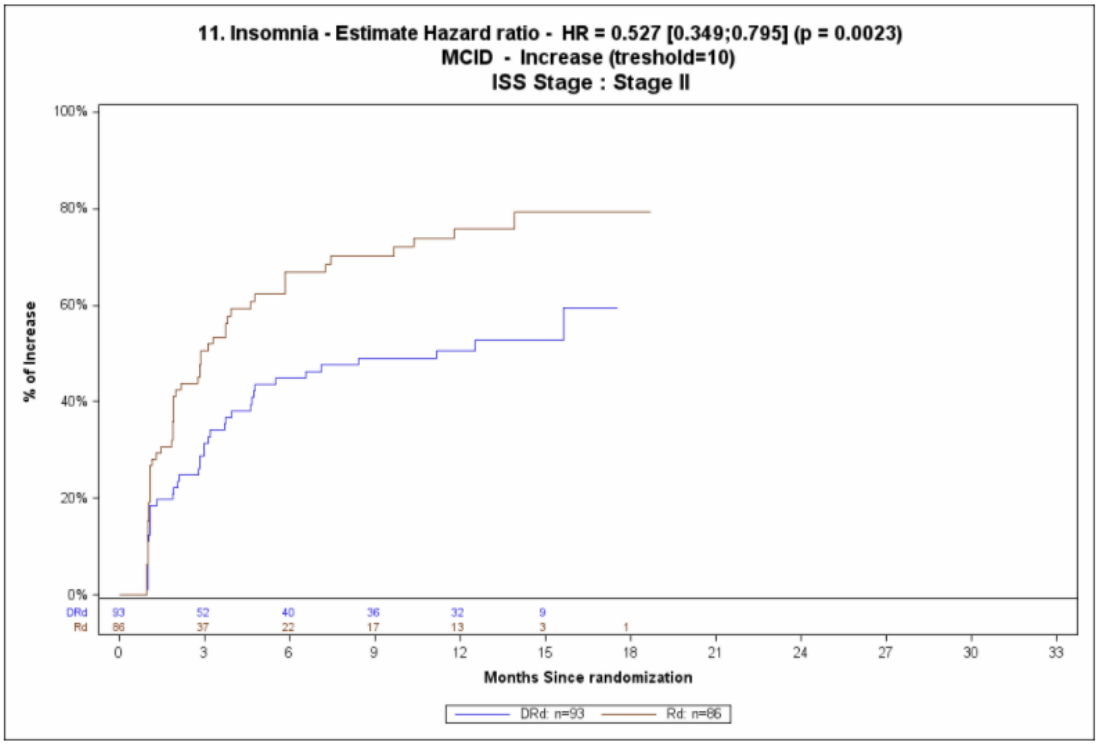
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung MCID ≥10 – Dyspnoe – refraktär gegenüber der letzten Therapielinie – nein (1. Datenschnitt)



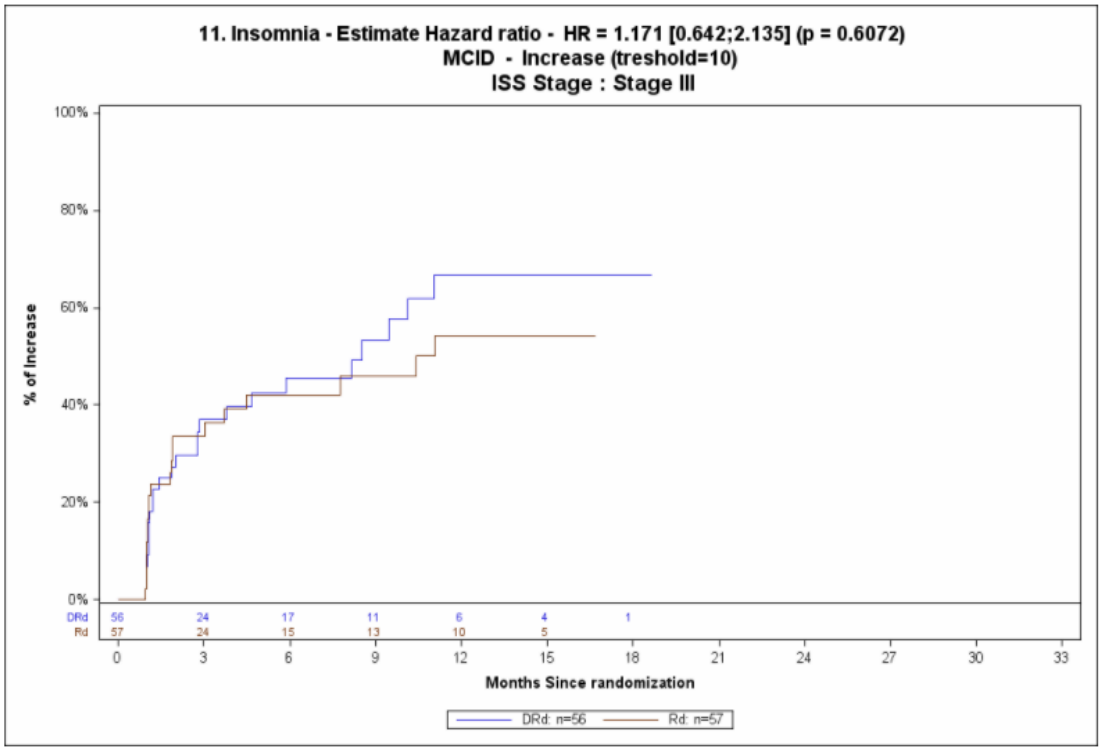
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung MCID ≥10 – Insomnie – ISS-Staging – Stadium I (1. Datenschnitt)



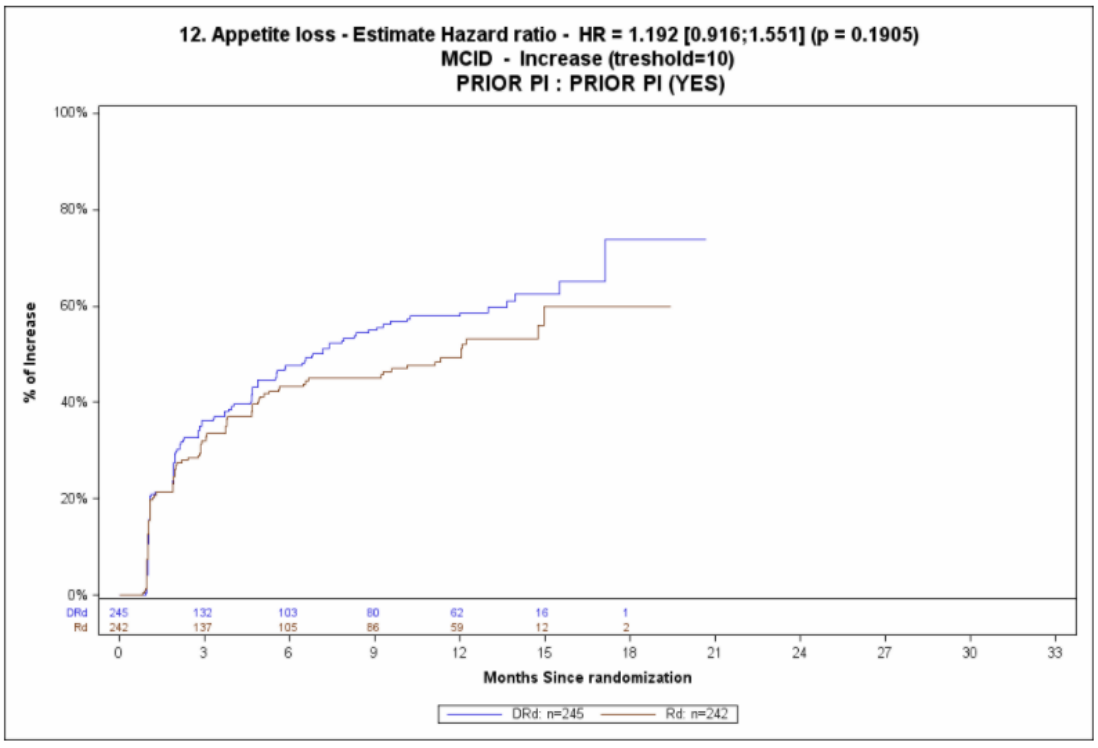
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung MCID ≥10 – Insomnie – ISS-Staging – Stadium II (1. Datenschnitt)



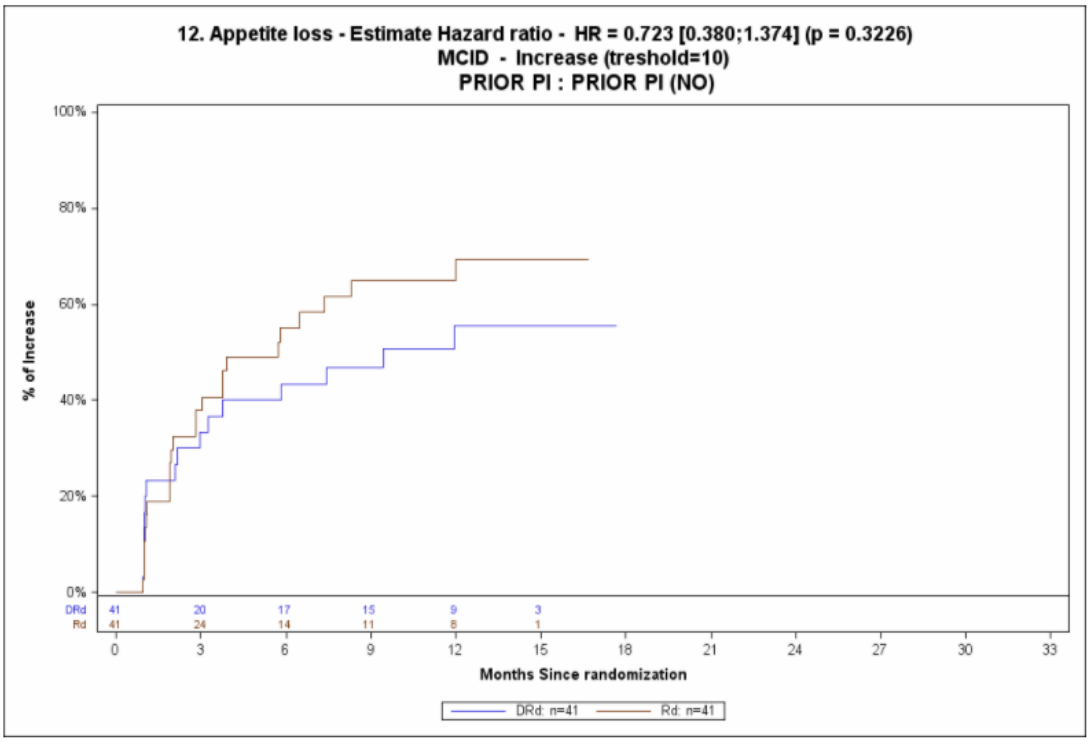
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung MCID ≥10 – Insomnie – ISS-Staging – Stadium III (1. Datenschnitt)



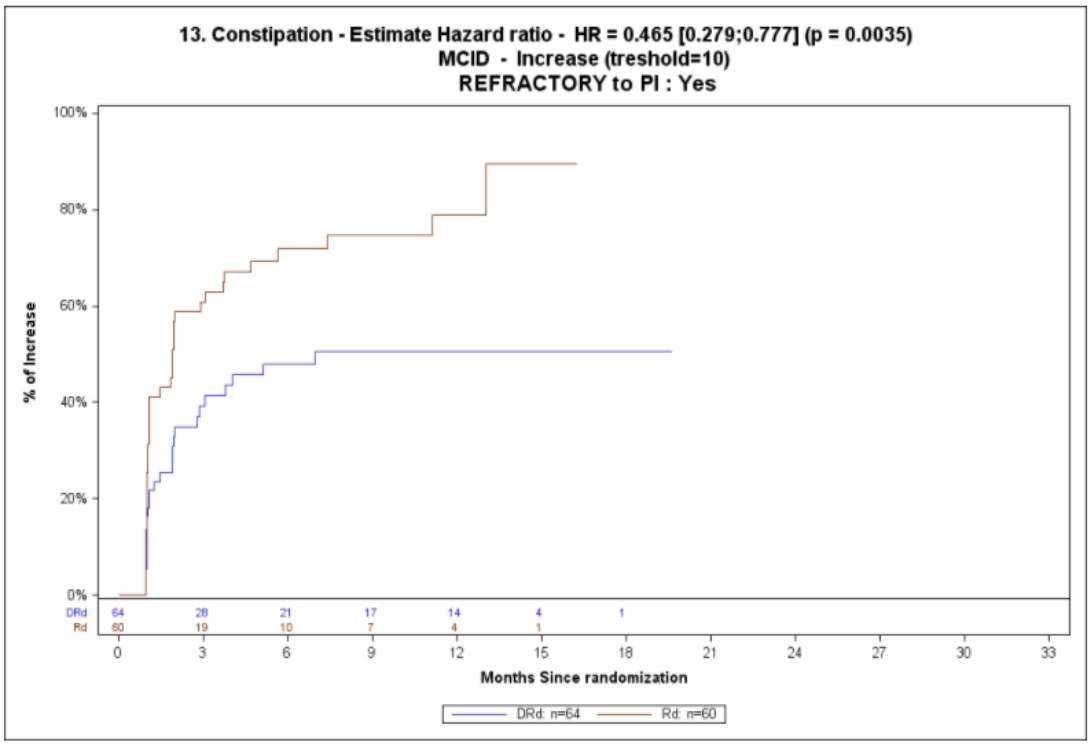
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung MCID ≥10 – Appetitlosigkeit – Vorbehandlung mit PI – ja (1. Datenschnitt)



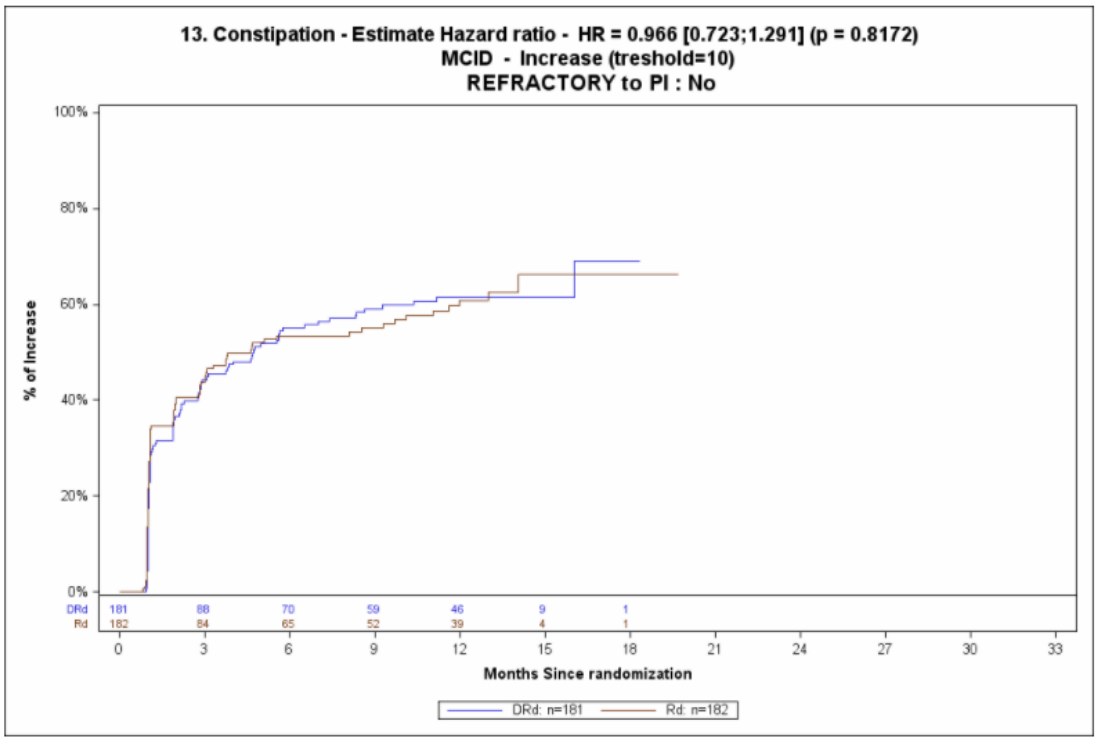
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung MCID ≥10 – Appetitlosigkeit – Vorbehandlung mit PI – nein (1. Datenschnitt)



EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung MCID ≥10 – Obstipation – refraktär gegenüber PI – ja (1. Datenschnitt)

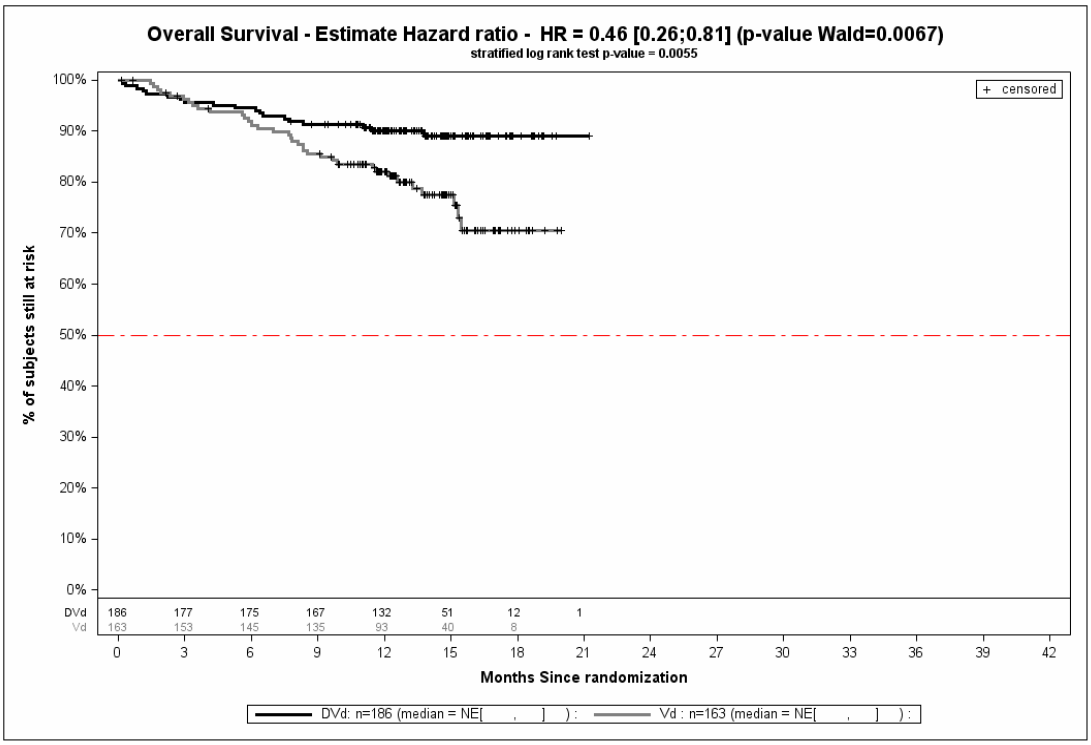


EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung MCID ≥10 – Obstipation – refraktär gegenüber PI – nein (1. Datenschnitt)

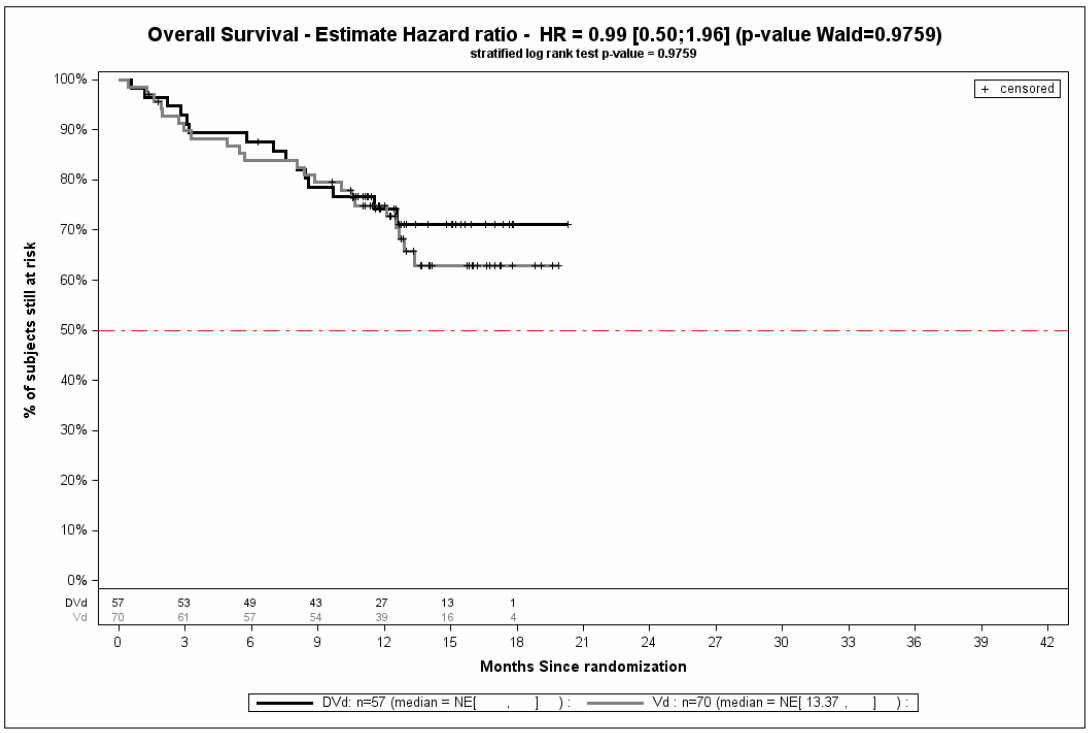


CASTOR

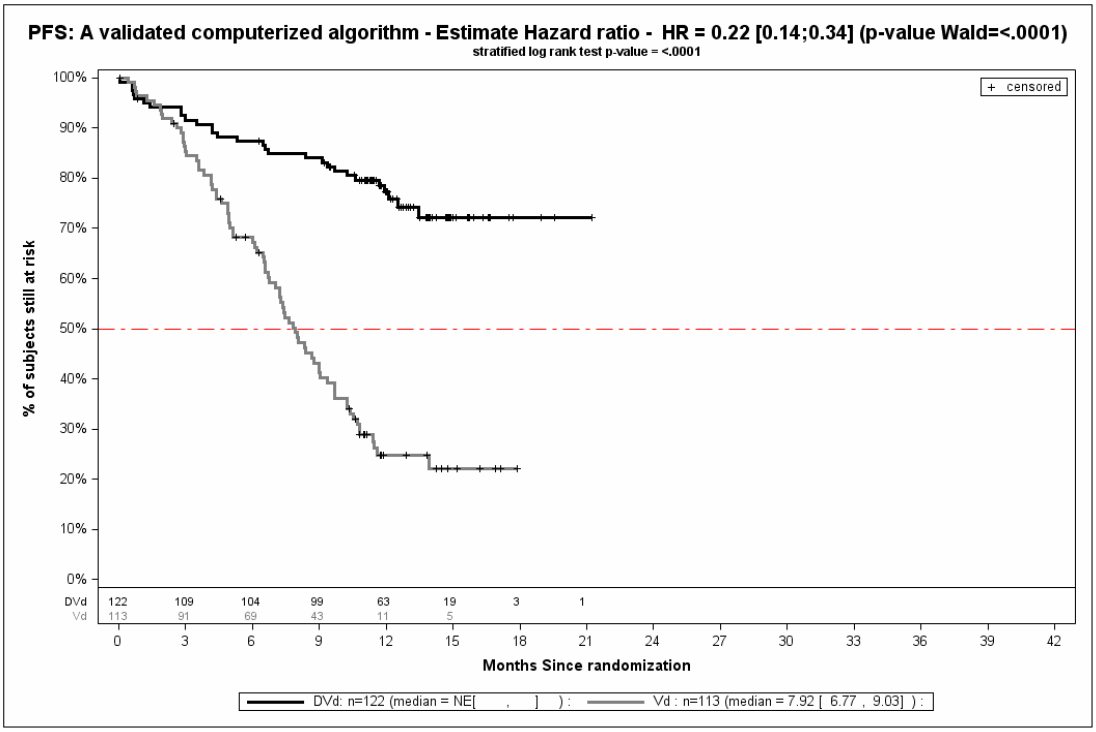
Mortalität – Nierenfunktion zu Baseline – >60 ml/min (2. Datenschnitt)



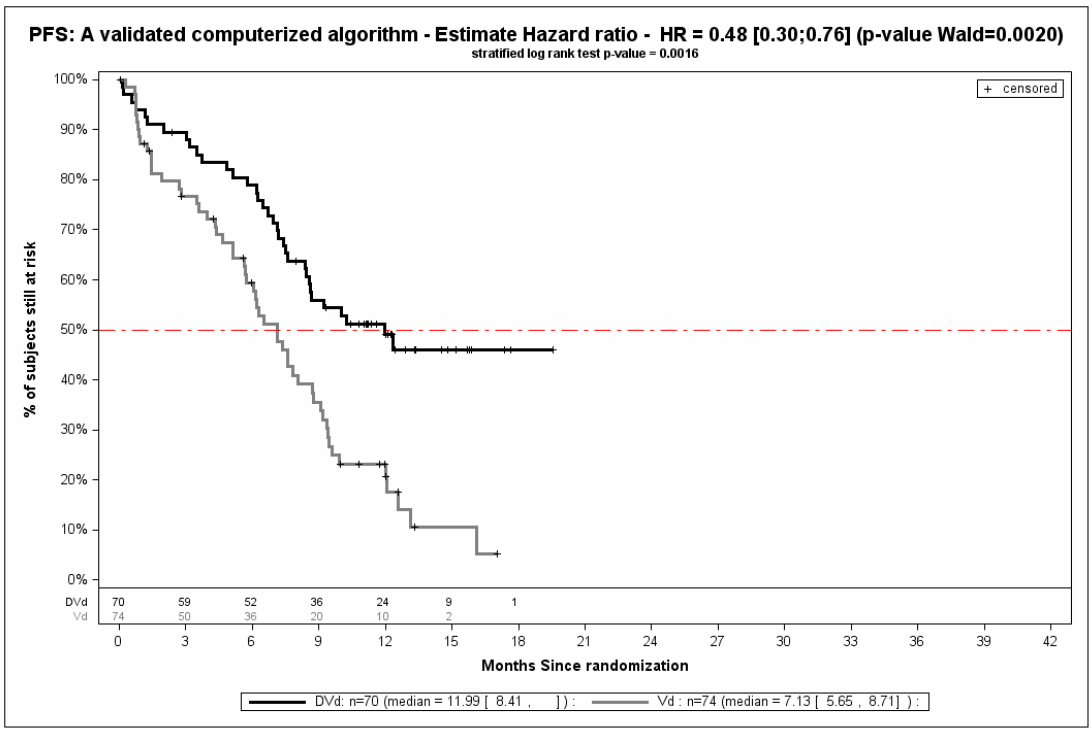
Mortalität – Nierenfunktion zu Baseline – ≤60 ml/min (2. Datenschnitt)



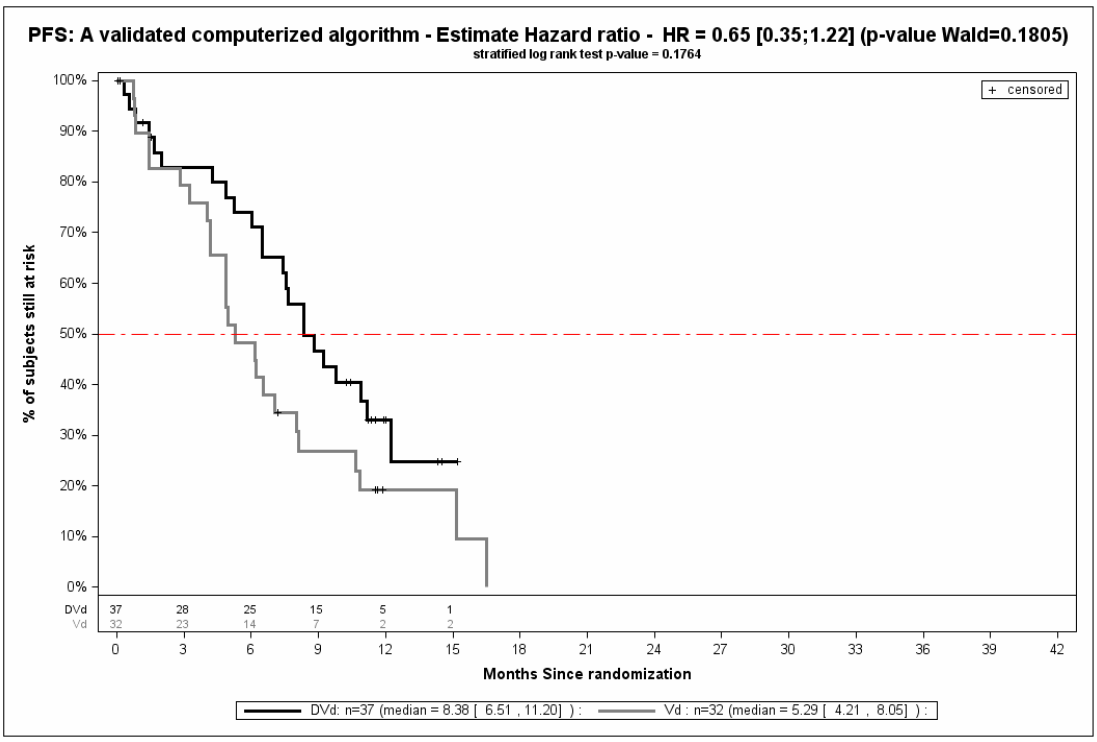
PFS – Anzahl an Vortherapien – 1 (2. Datenschnitt)



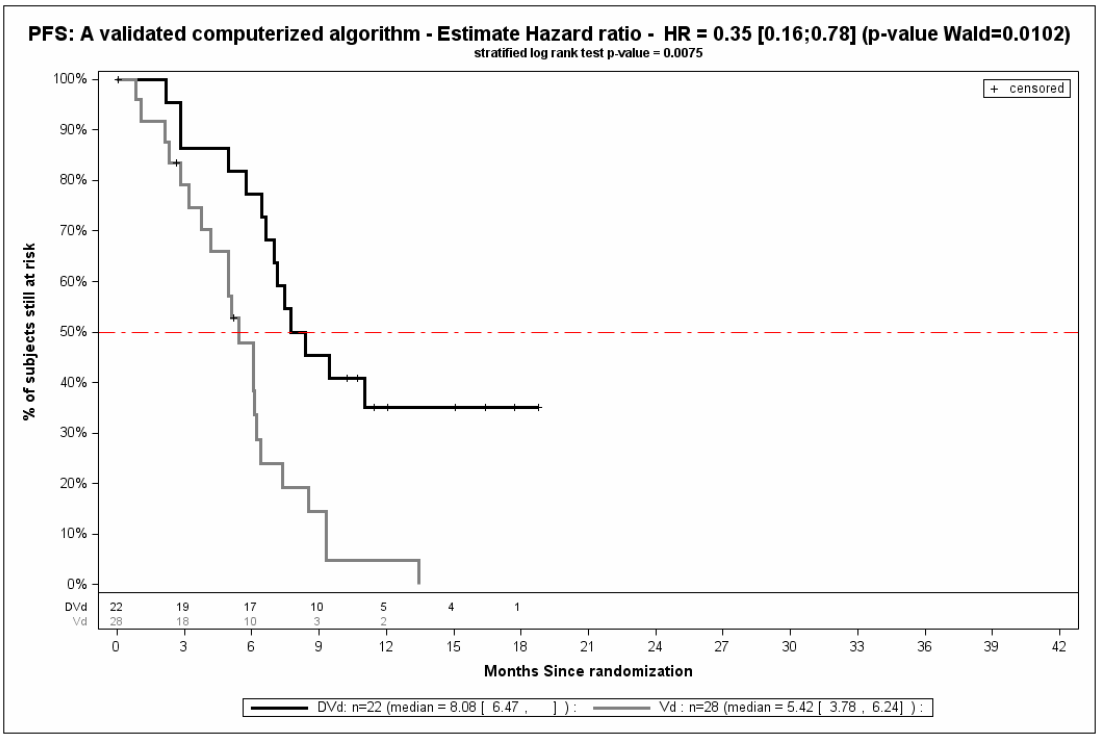
PFS – Anzahl an Vortherapien – 2 (2. Datenschnitt)



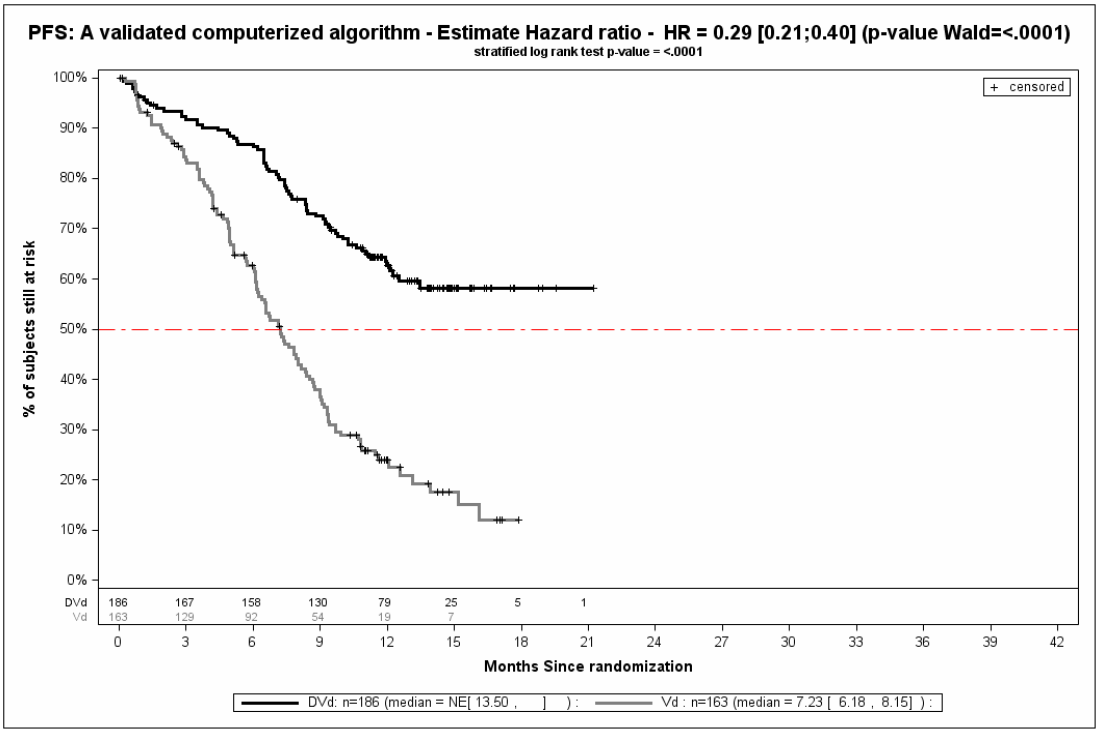
PFS – Anzahl an Vortherapien – 3 (2. Datenschnitt)



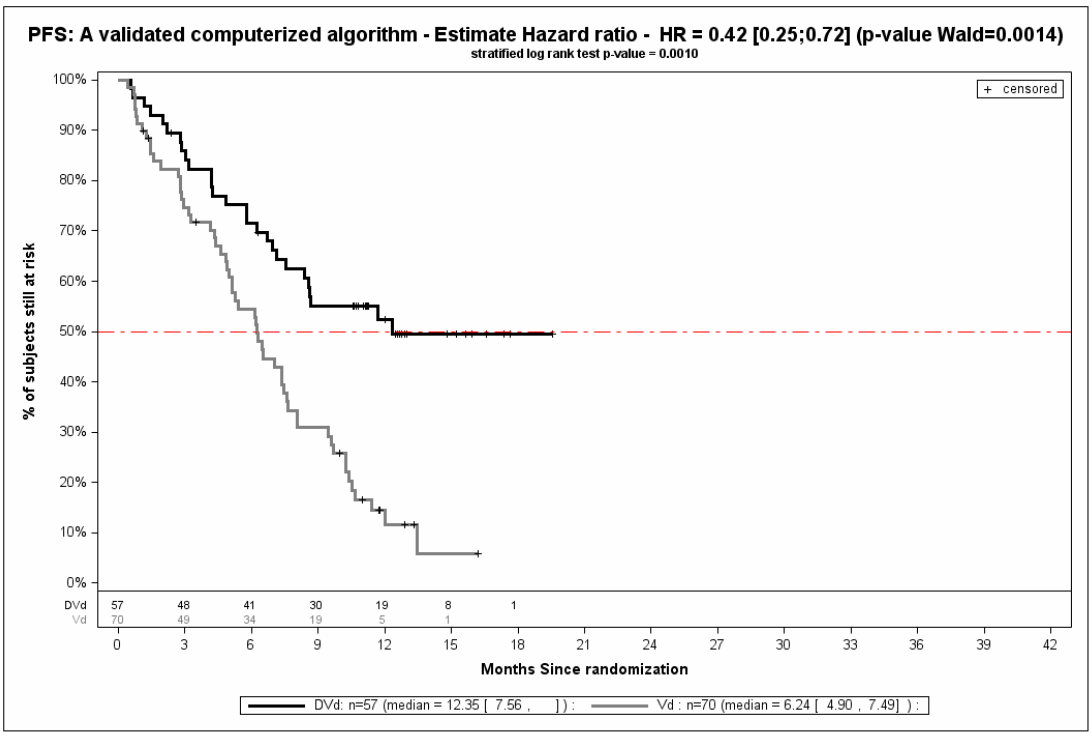
PFS – Anzahl an Vortherapien – ≥4 (2. Datenschnitt)



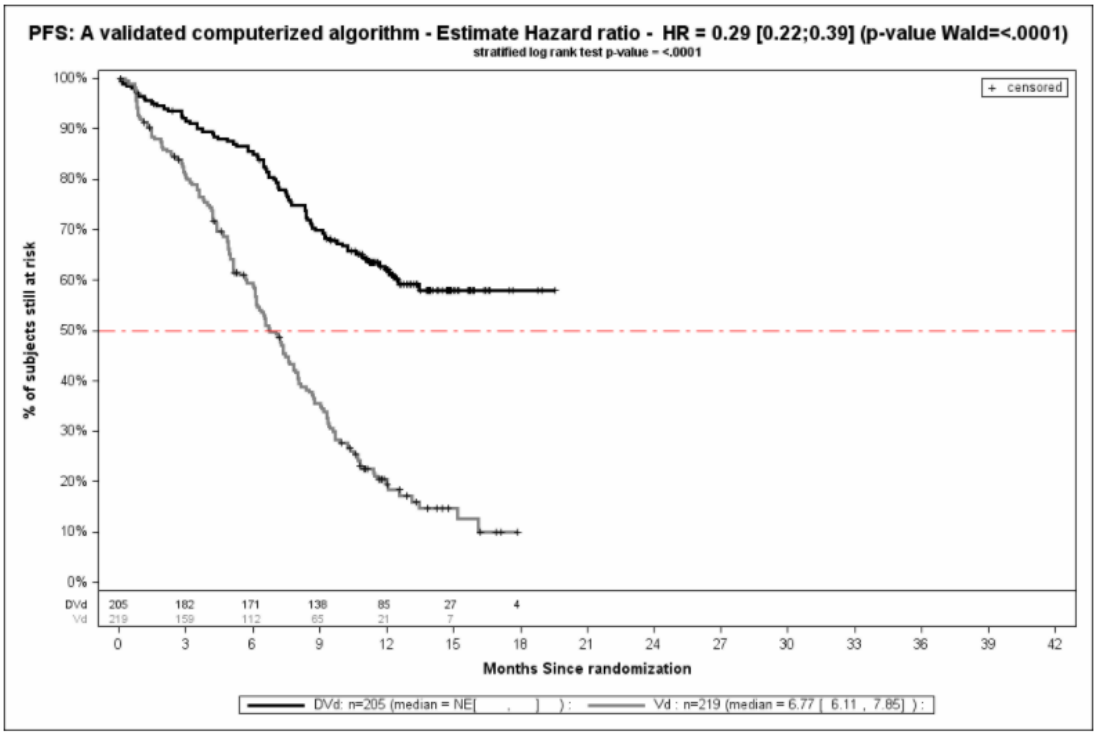
PFS – Nierenfunktion zu Baseline – >60 ml/min (2. Datenschnitt)



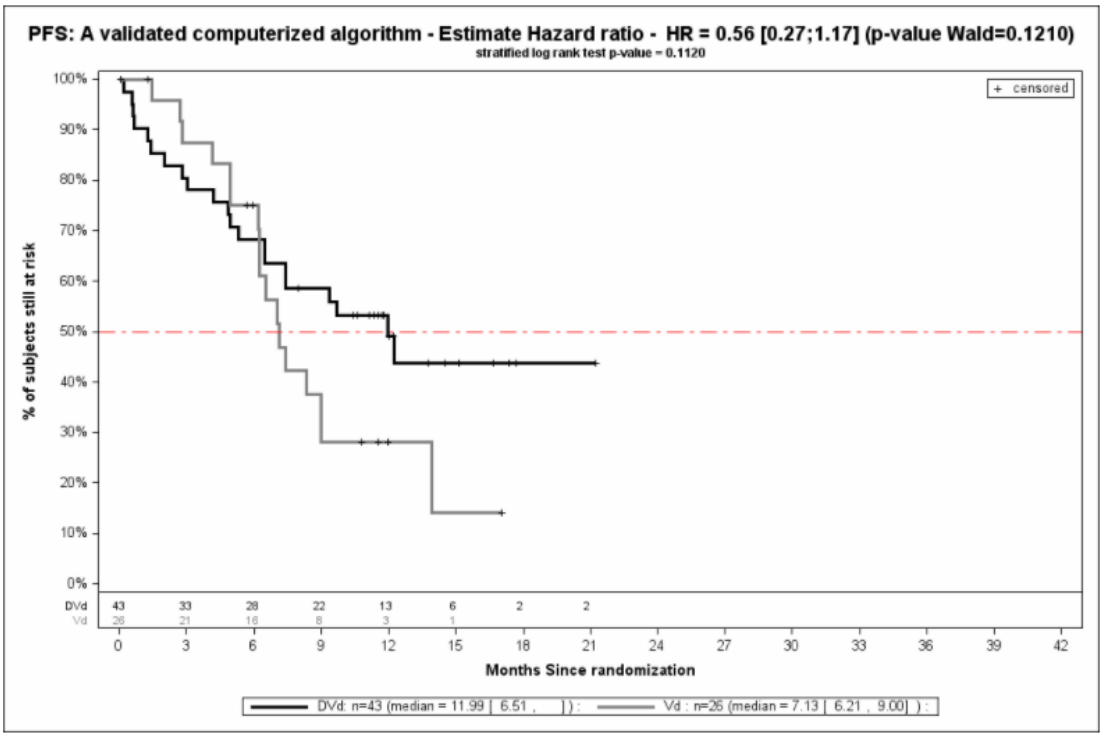
PFS – Nierenfunktion zu Baseline – ≤60 ml/min (2. Datenschnitt)



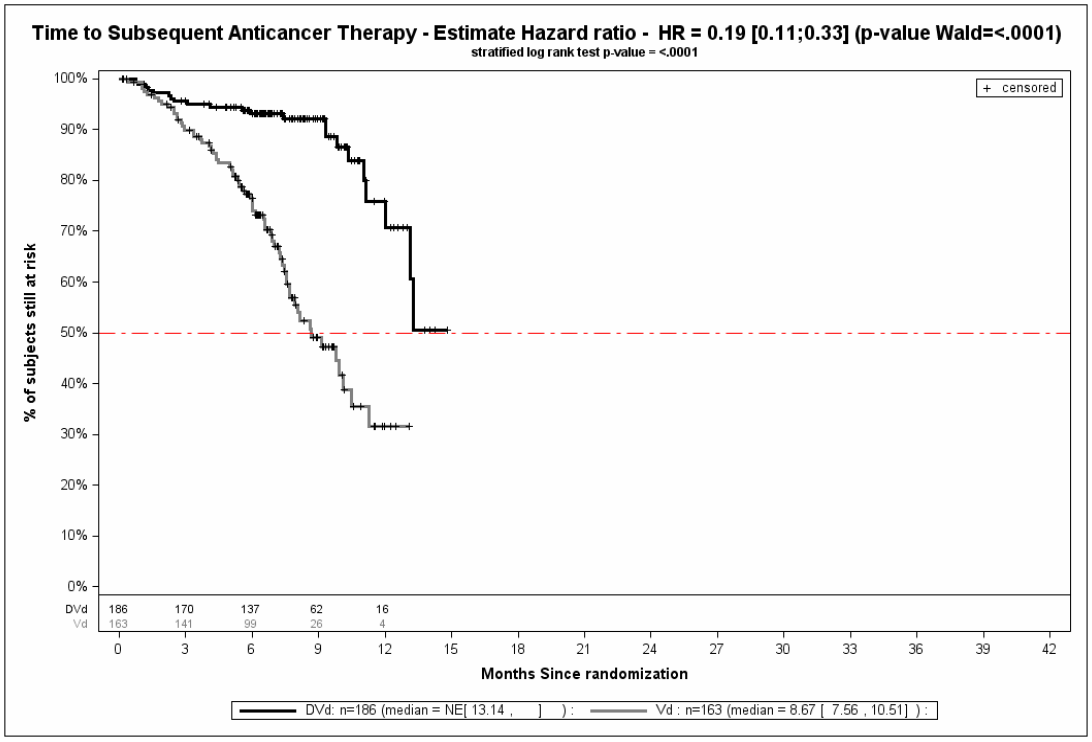
PFS – Leberfunktionsstatus – normal (2. Datenschnitt)



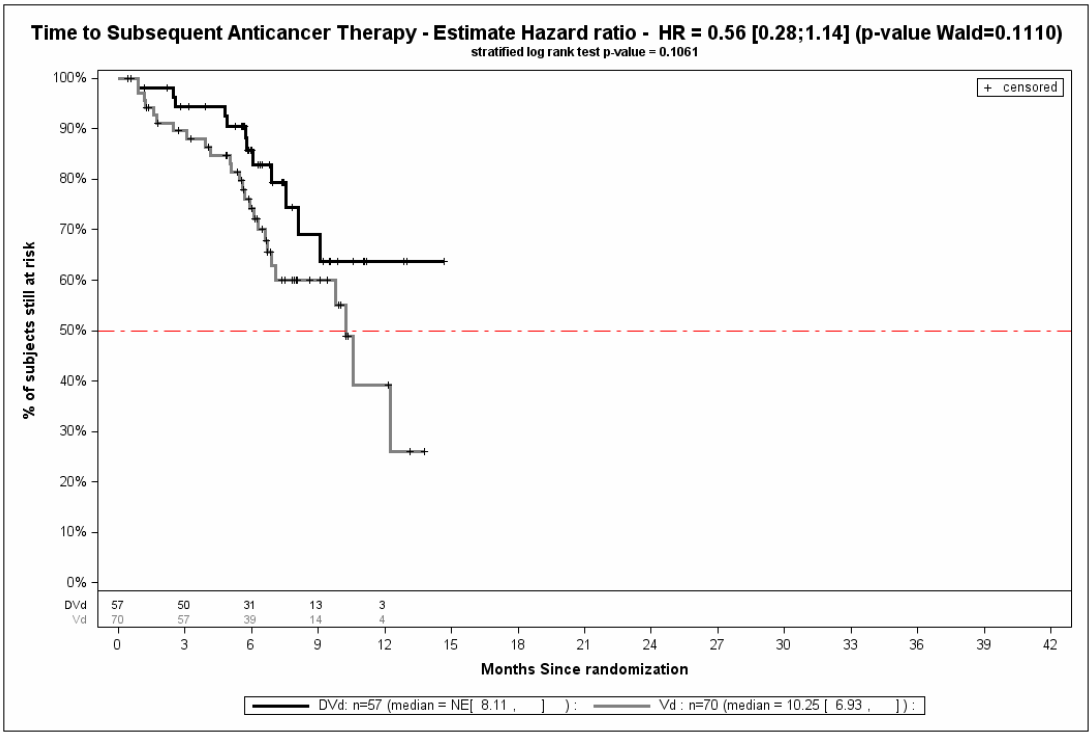
PFS – Leberfunktionsstatus – eingeschränkt (2. Datenschnitt)



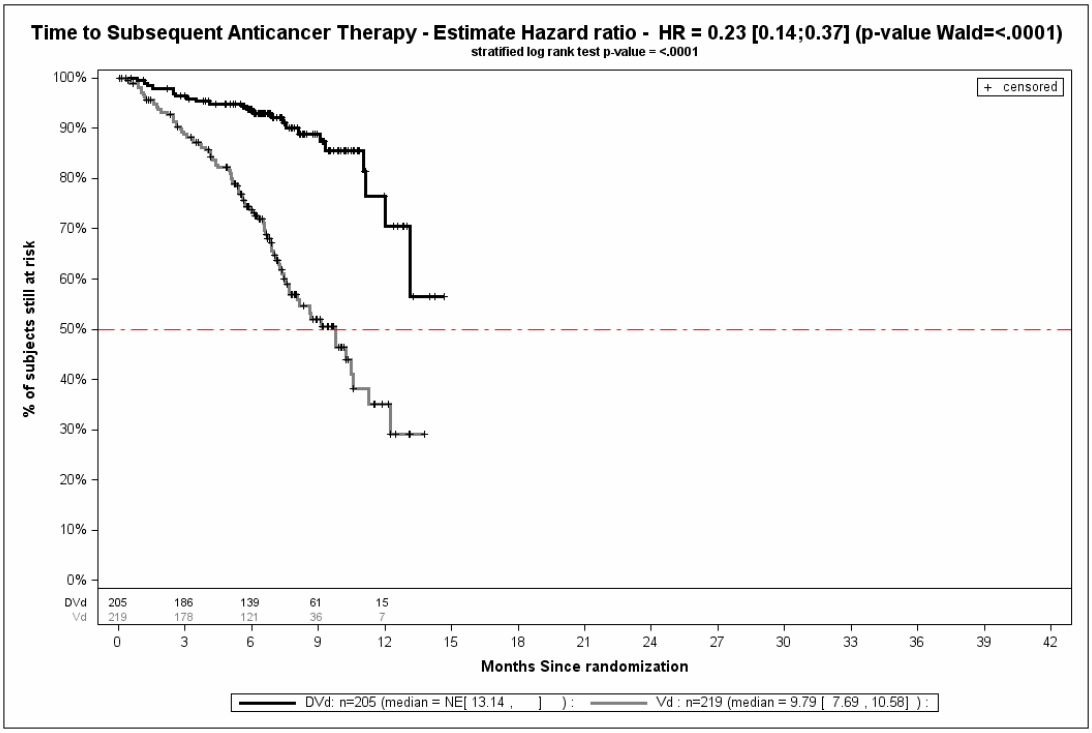
Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie – Nierenfunktion zu Baseline – >60 ml/min (1. Datenschnitt)



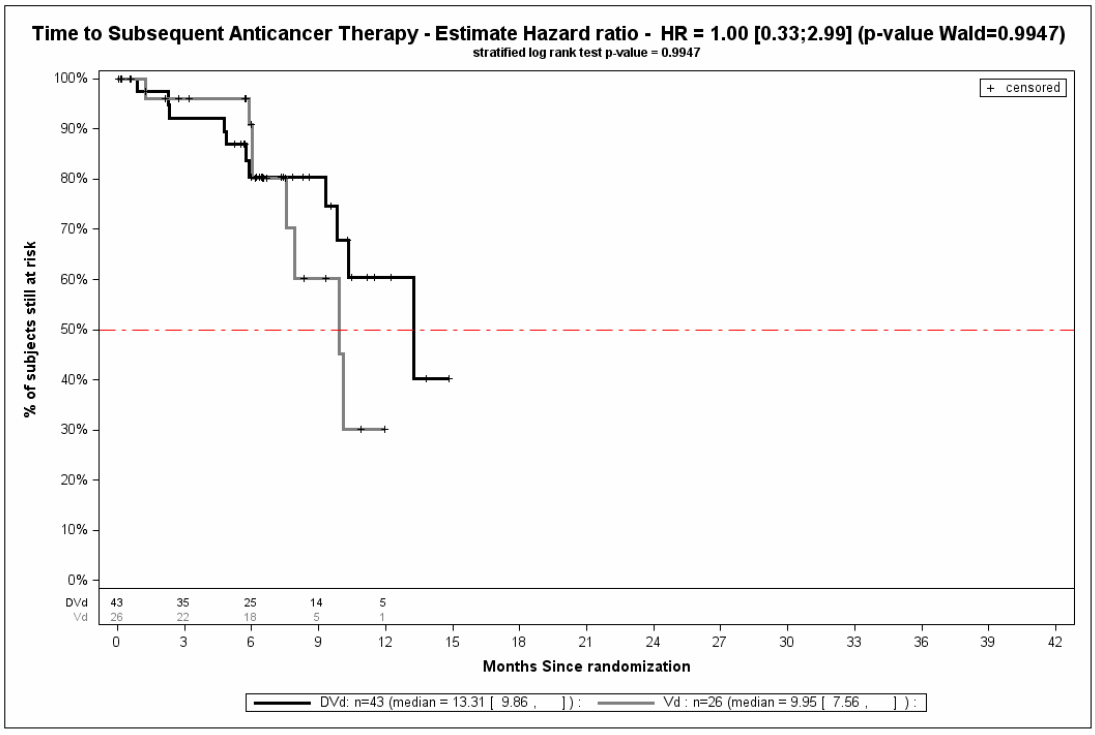
Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie – Nierenfunktion zu Baseline – ≤60 ml/min (1. Datenschnitt)



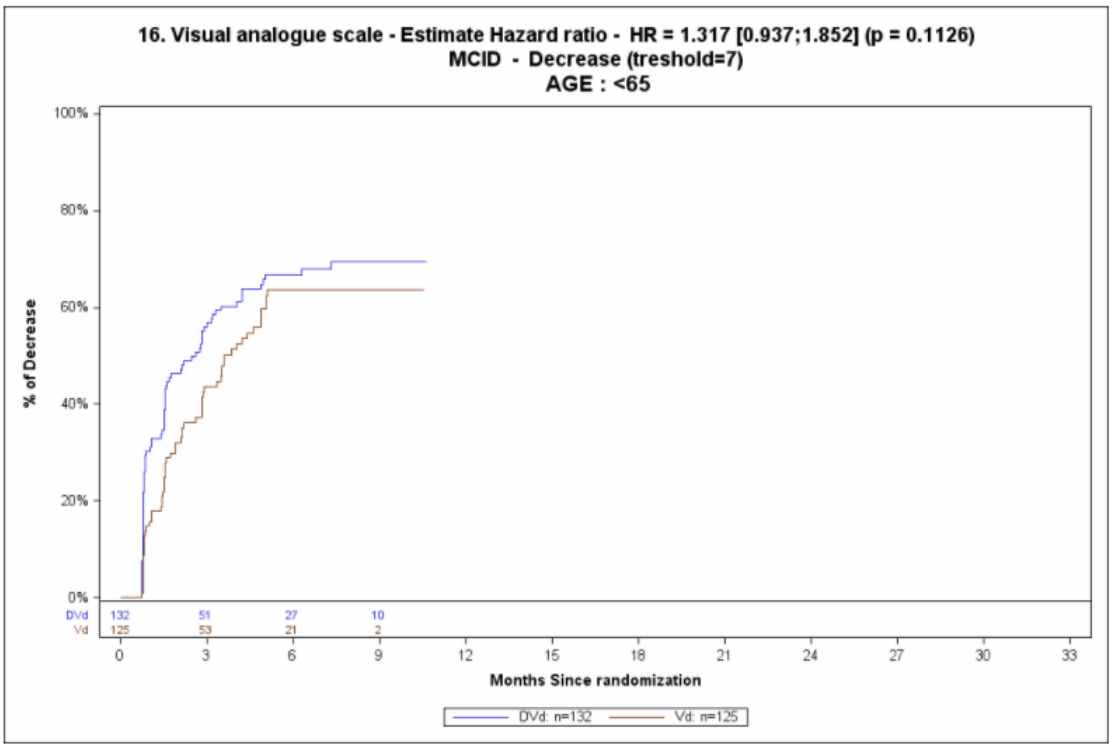
Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie – Leberfunktionsstatus – Normal (1. Datenschnitt)



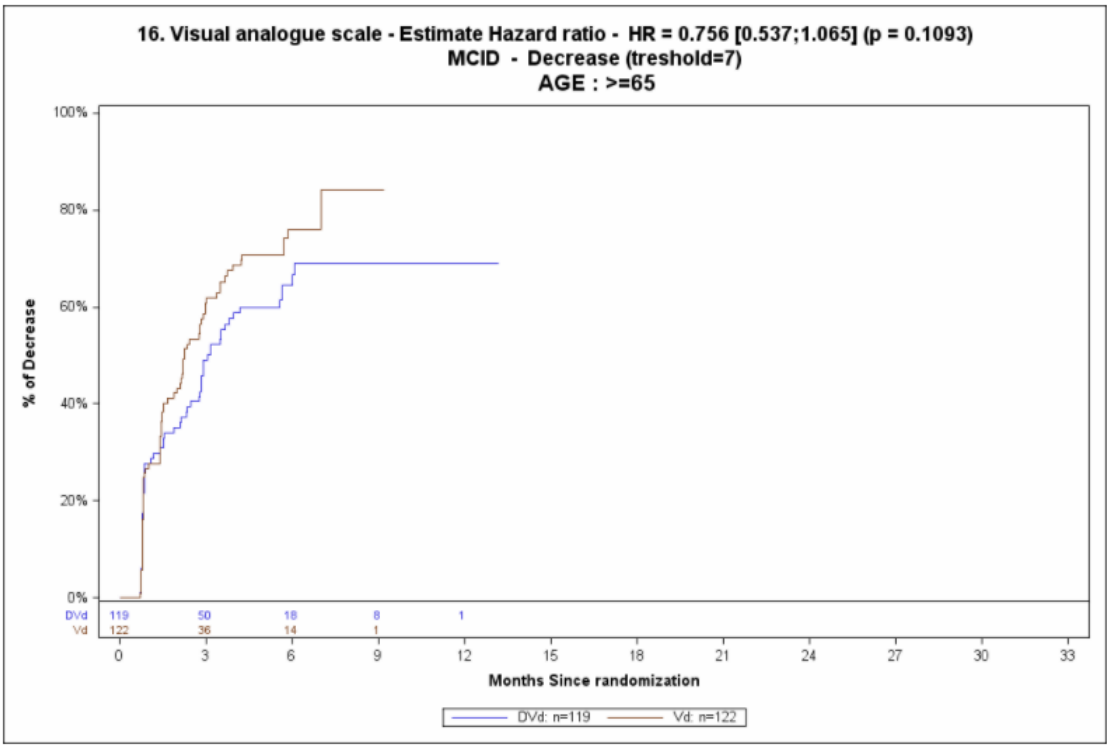
Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie – Leberfunktionsstatus – Eingeschränkt (1. Datenschnitt)



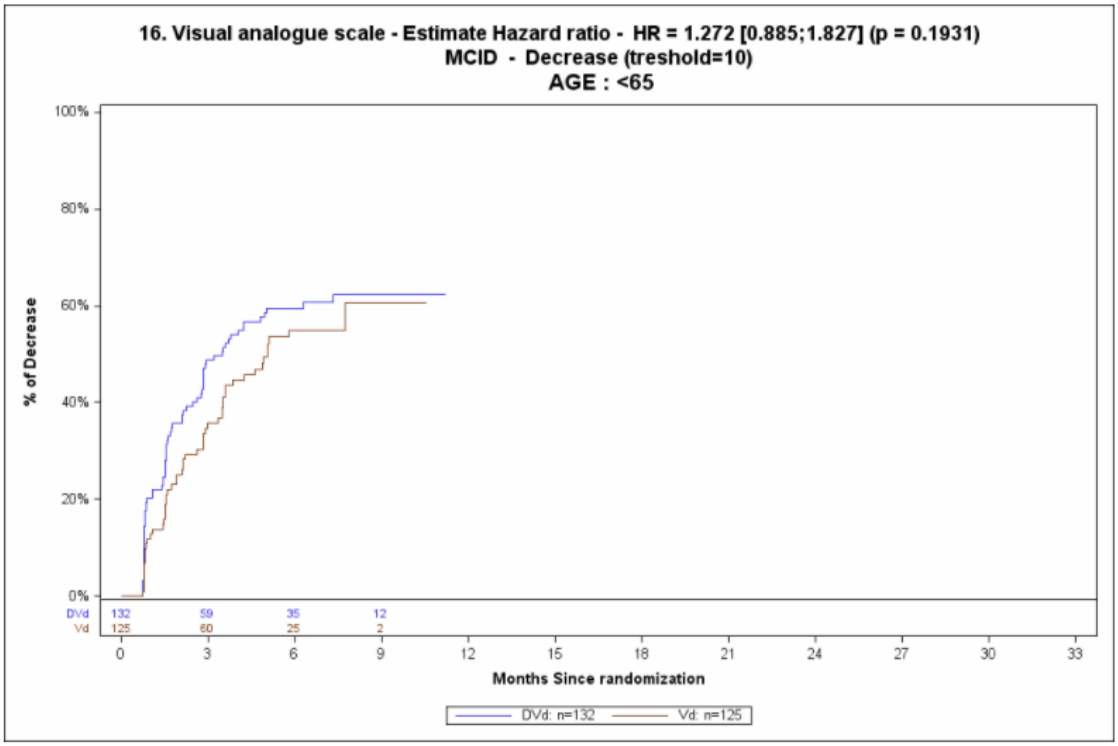
EQ-5D VAS – Verschlechterung – MCID ≥7 – Alter <65 Jahre (1. Datenschnitt)



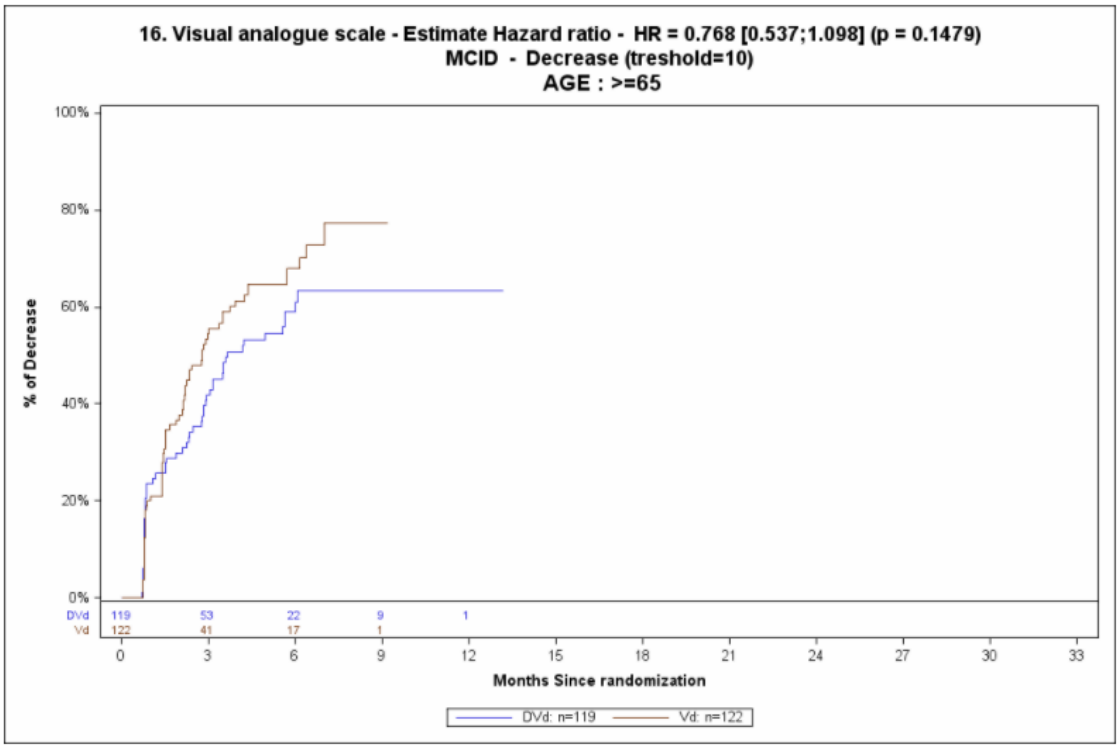
EQ-5D VAS – Verschlechterung – MCID ≥7 – Alter ≥65 Jahre (1. Datenschnitt)



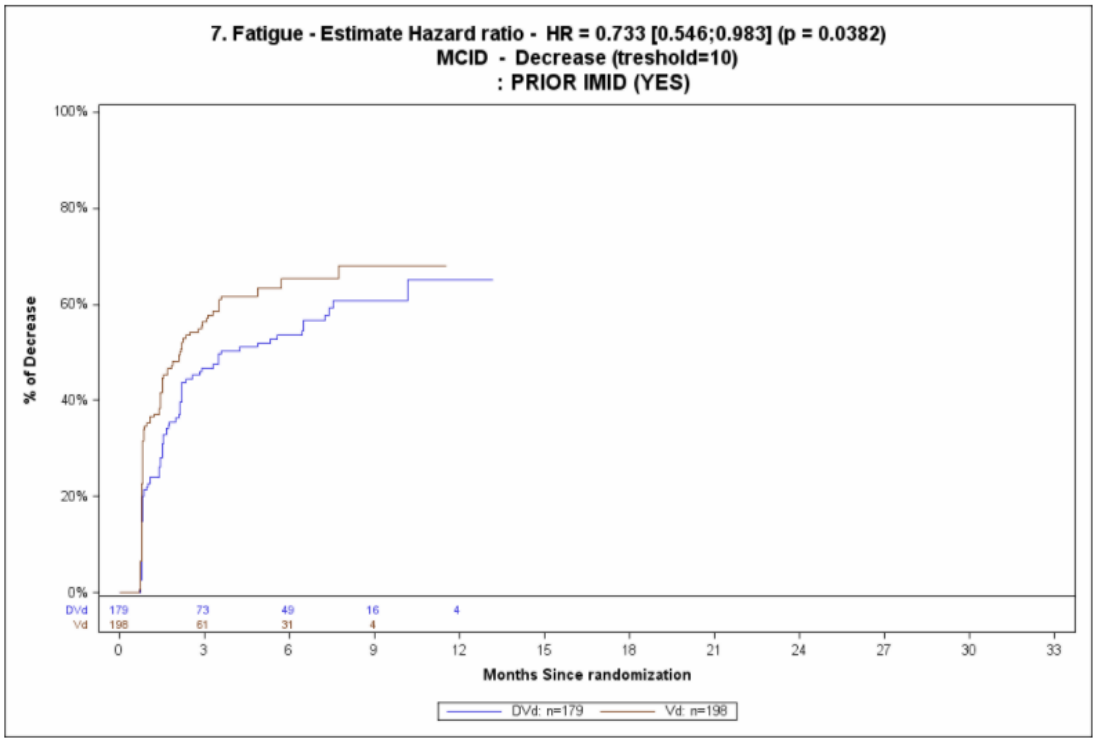
EQ-5D VAS – Verschlechterung – MCID ≥10 – Alter <65 Jahre (1. Datenschnitt)



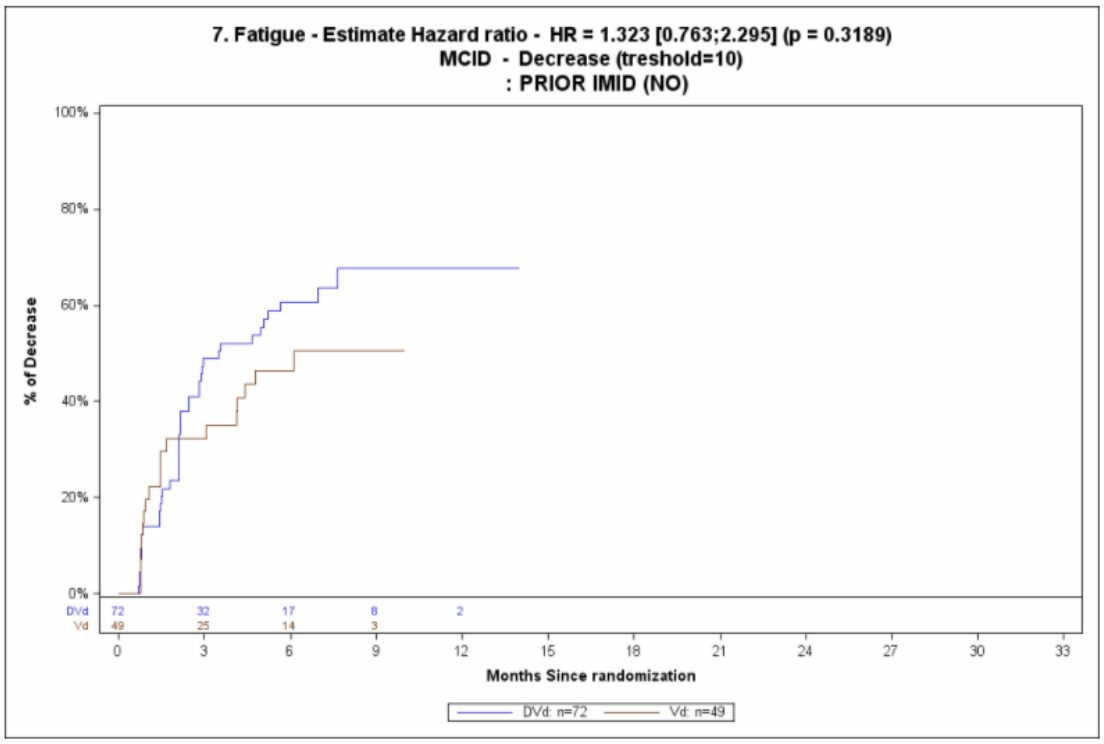
EQ-5D VAS – Verschlechterung – MCID ≥10 – Alter ≥65 Jahre (1. Datenschnitt)



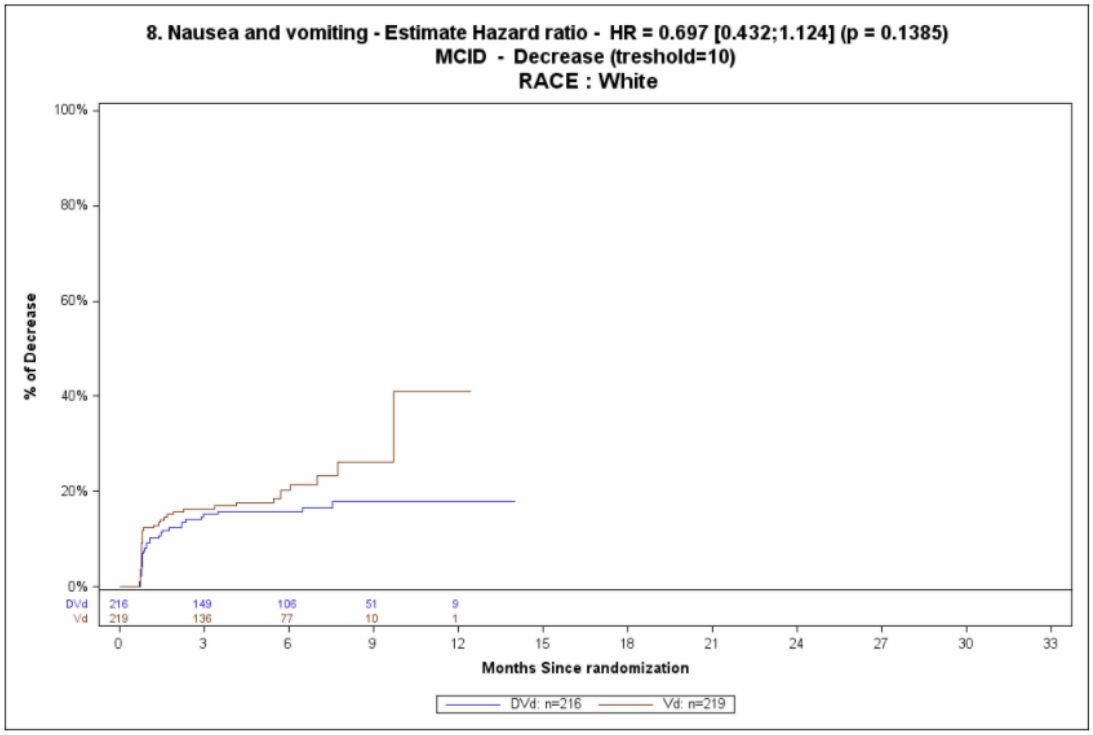
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Fatigue – Vorbehandlung mit IMiD – ja (1. Datenschnitt)



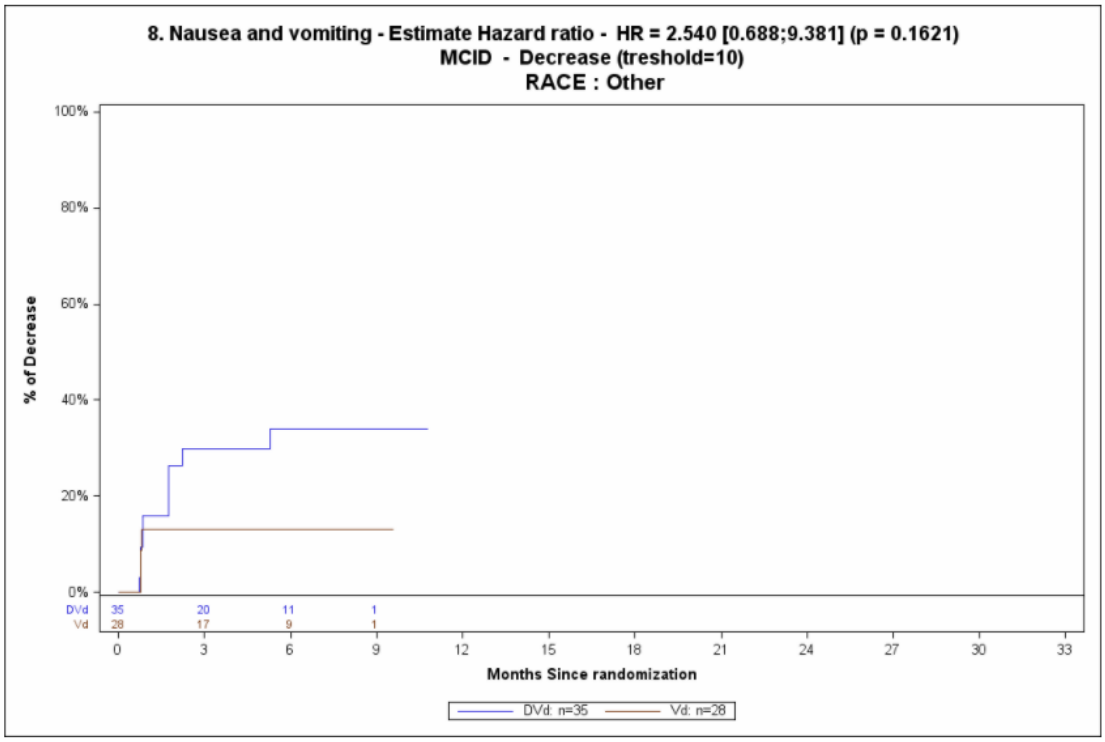
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Fatigue – Vorbehandlung mit IMiD – nein (1. Datenschnitt)



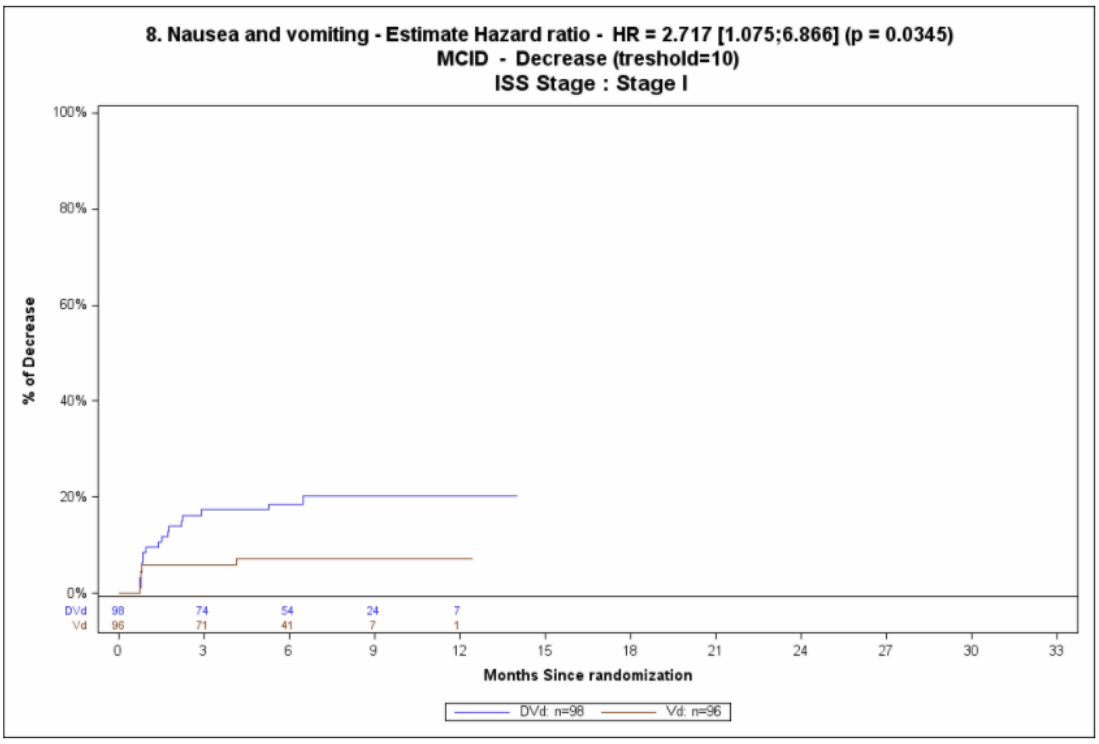
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Übelkeit und Erbrechen – ethnische Herkunft – kaukasisch (1. Datenschnitt)



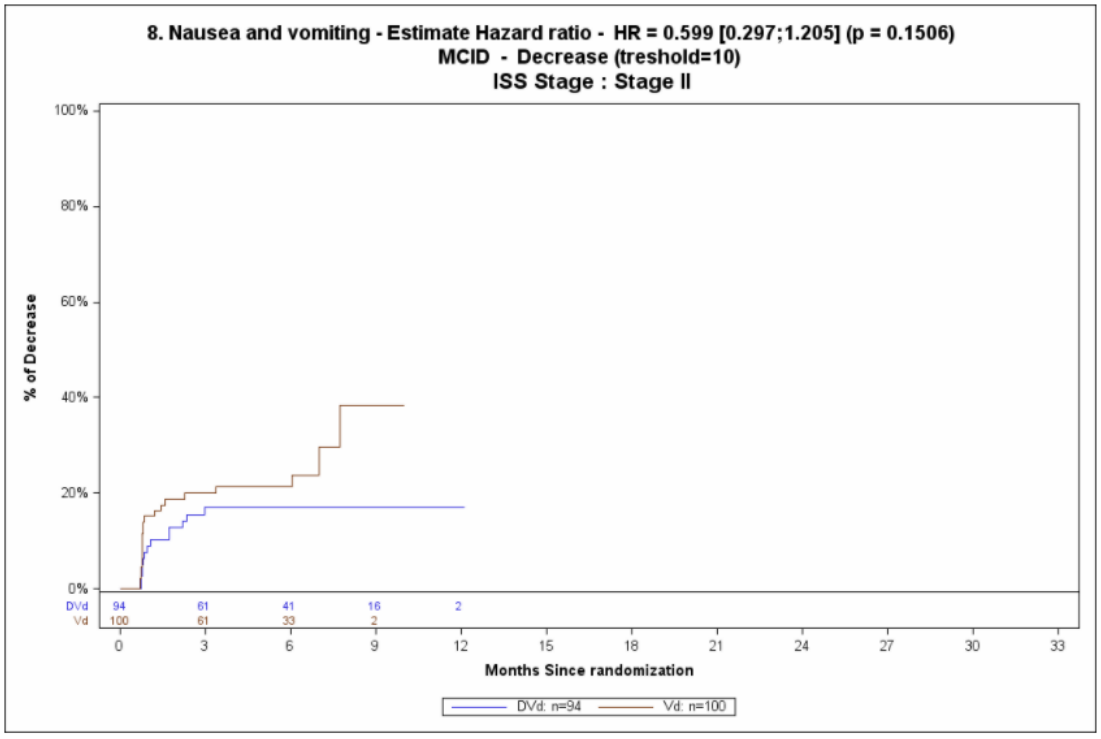
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Übelkeit und Erbrechen – ethnische Herkunft – andere (1. Datenschnitt)



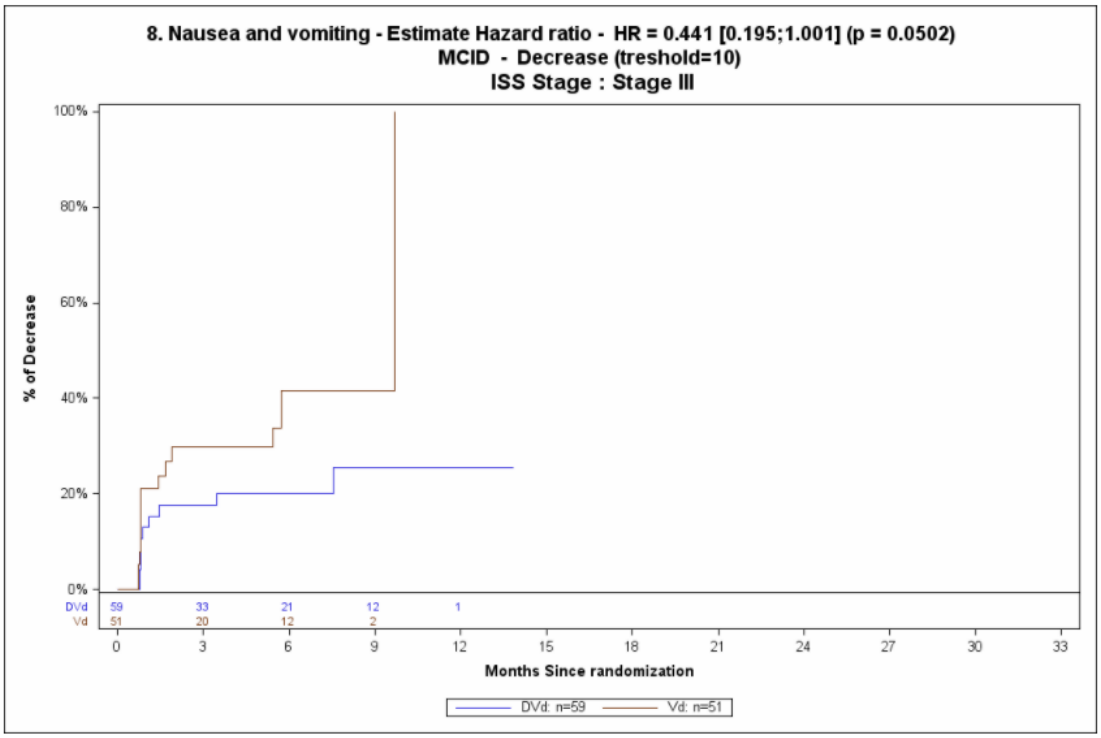
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Übelkeit und Erbrechen – ISS-Staging – Stadium I (1. Datenschnitt)



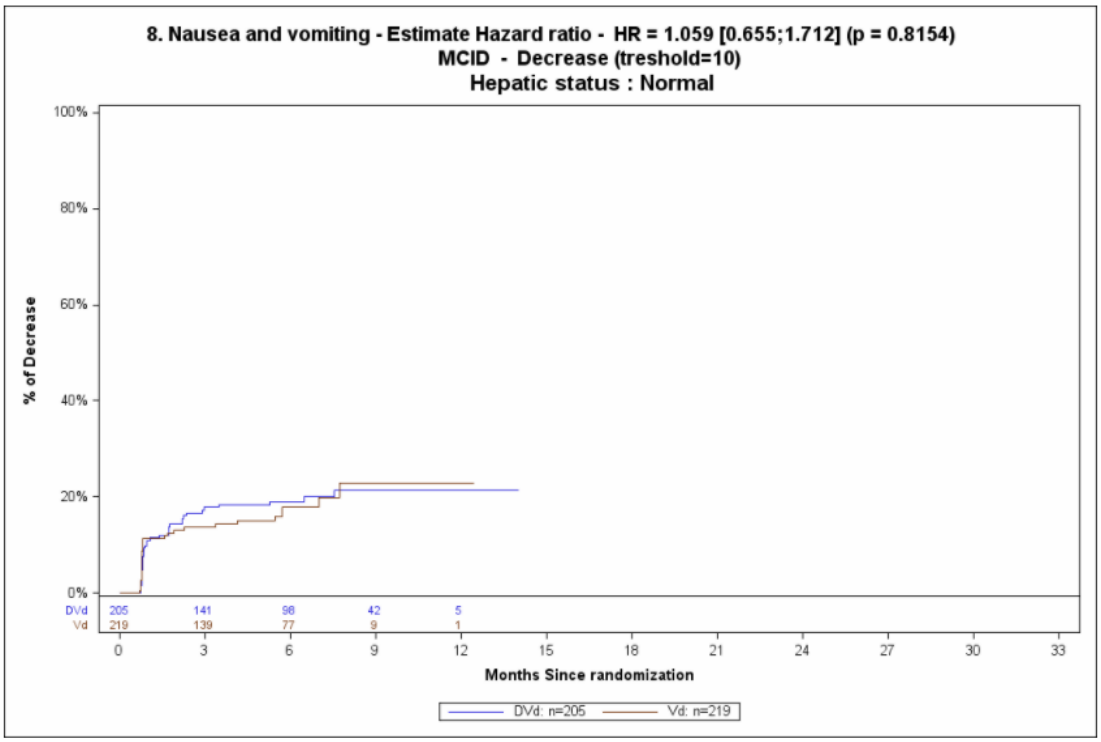
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Übelkeit und Erbrechen – ISS-Staging – Stadium II (1. Datenschnitt)



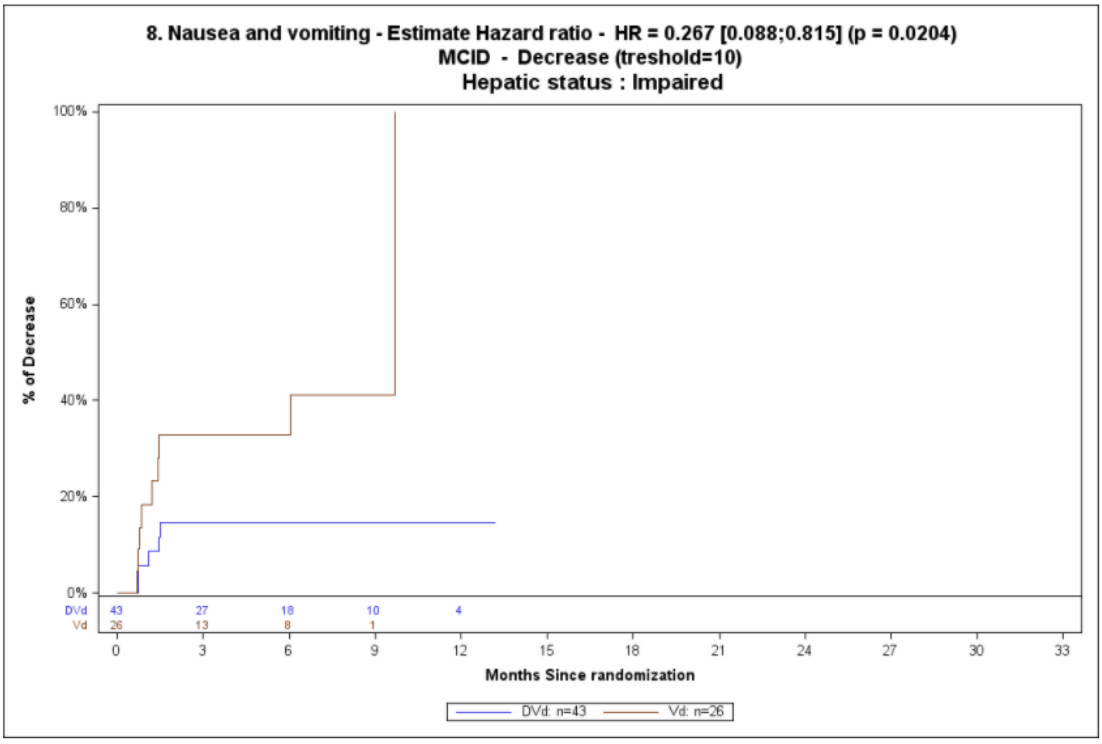
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Übelkeit und Erbrechen – ISS-Staging – Stadium III (1. Datenschnitt)



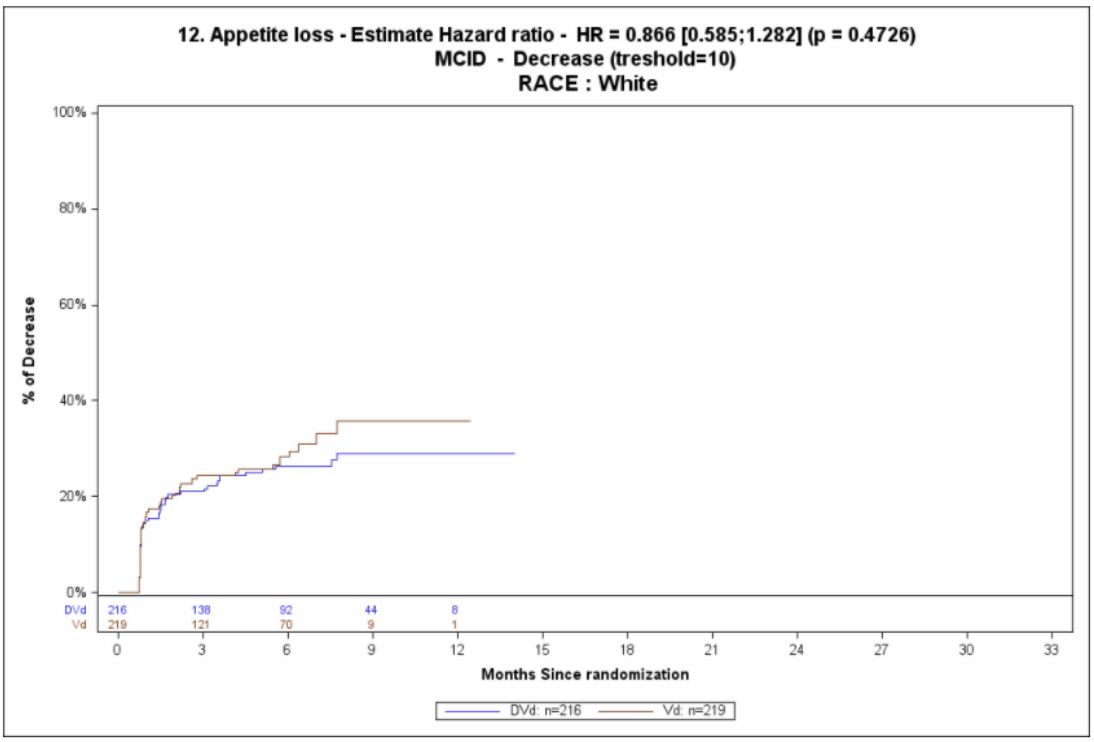
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Übelkeit und Erbrechen – Leberfunktion – normal (1. Datenschnitt)



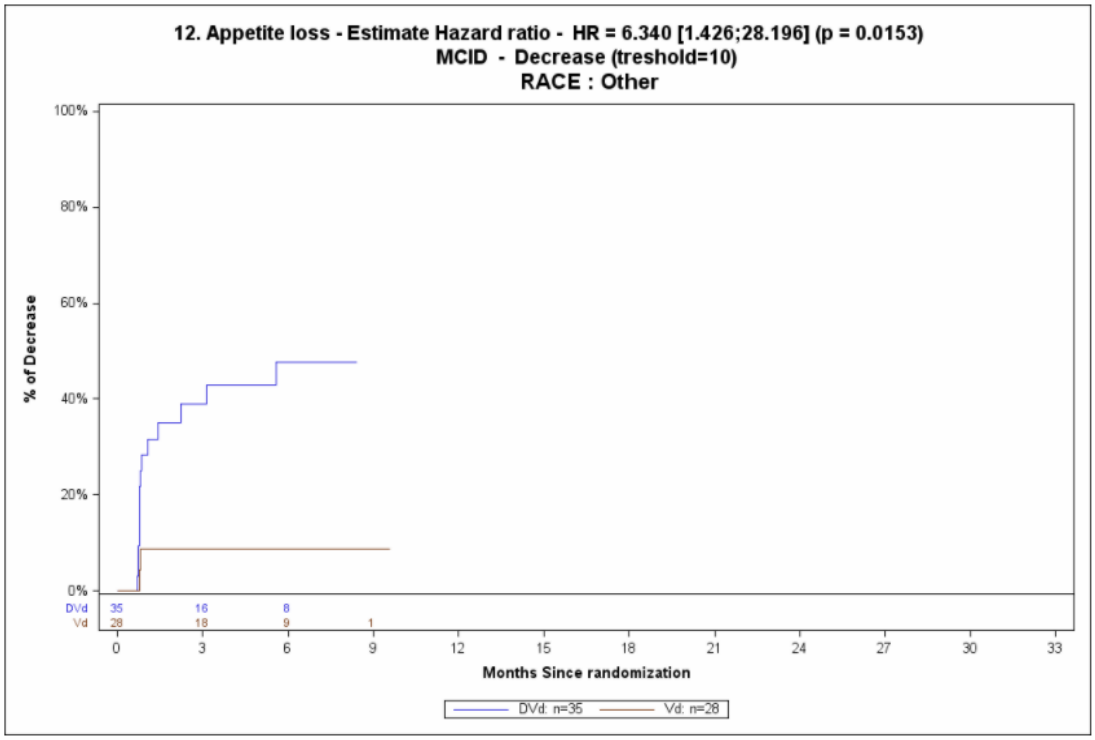
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Übelkeit und Erbrechen – Leberfunktion – eingeschränkt (1. Datenschnitt)



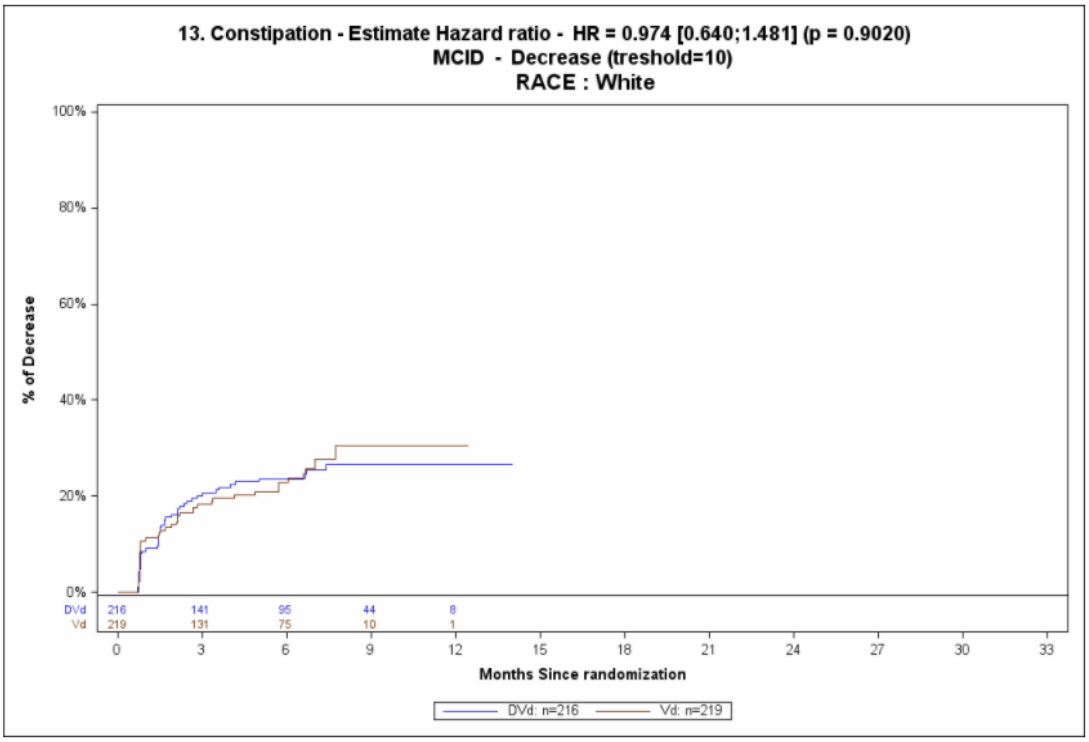
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Appetitlosigkeit – ethnische Herkunft – kaukasisch (1. Datenschnitt)



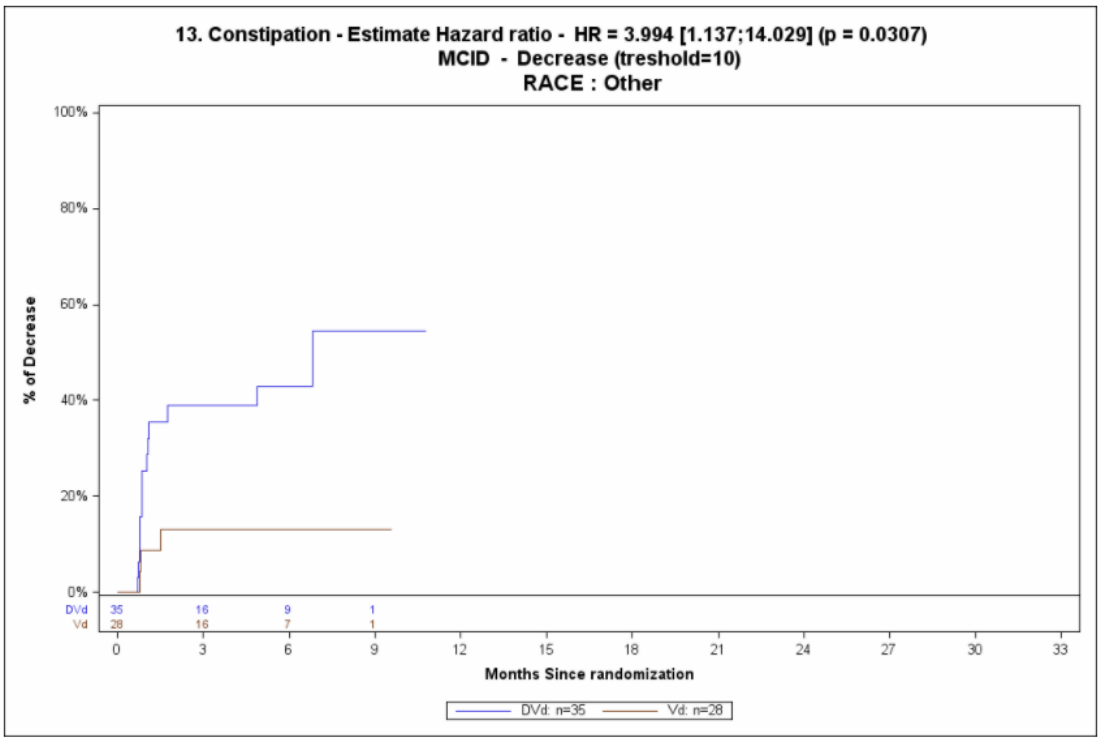
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Appetitlosigkeit – ethnische Herkunft – andere (1. Datenschnitt)



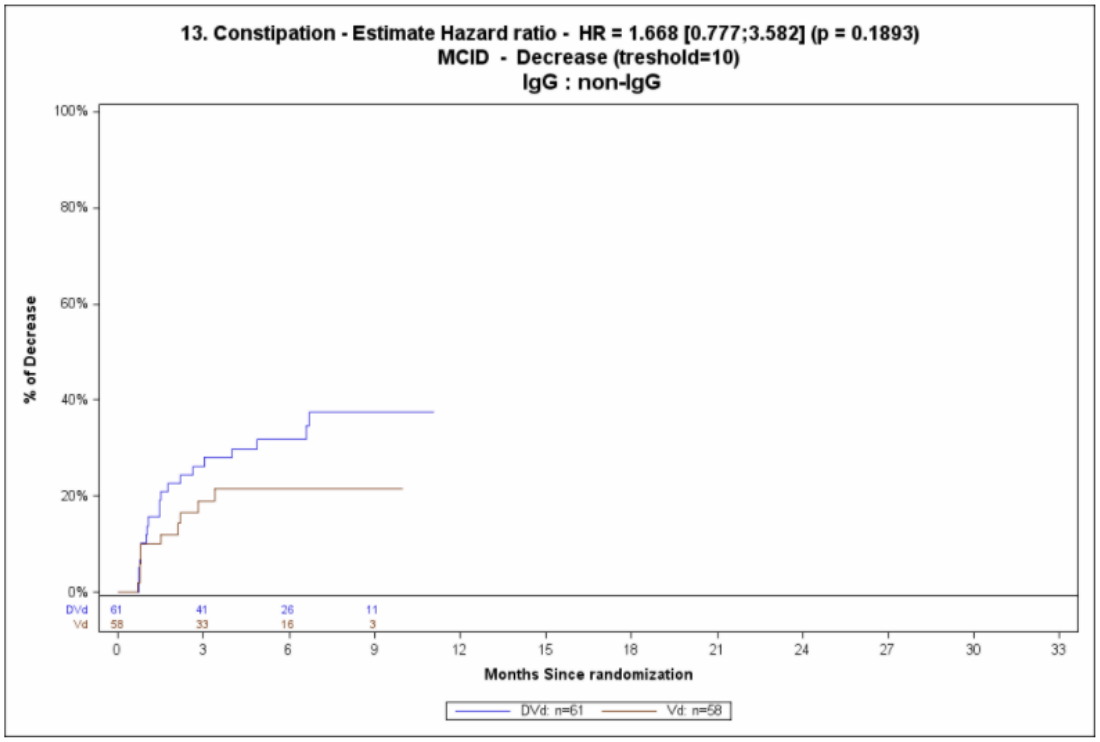
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Obstipation – ethnische Herkunft – kaukasisch (1. Datenschnitt)



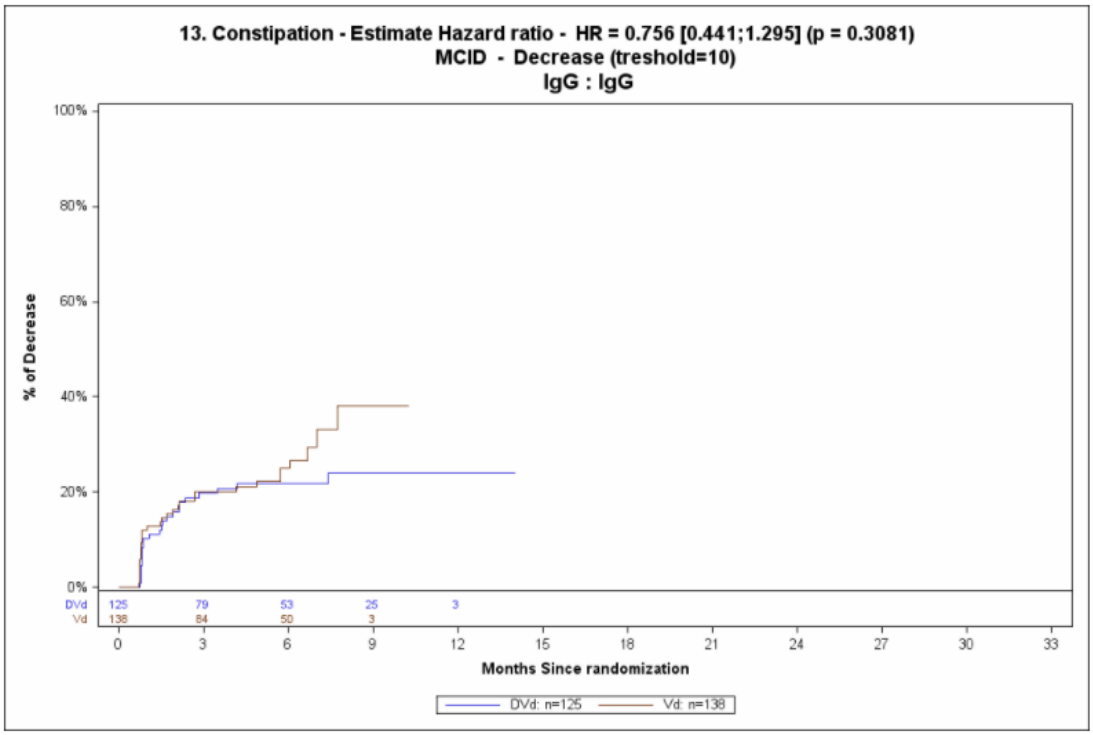
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Obstipation – ethnische Herkunft – andere (1. Datenschnitt)



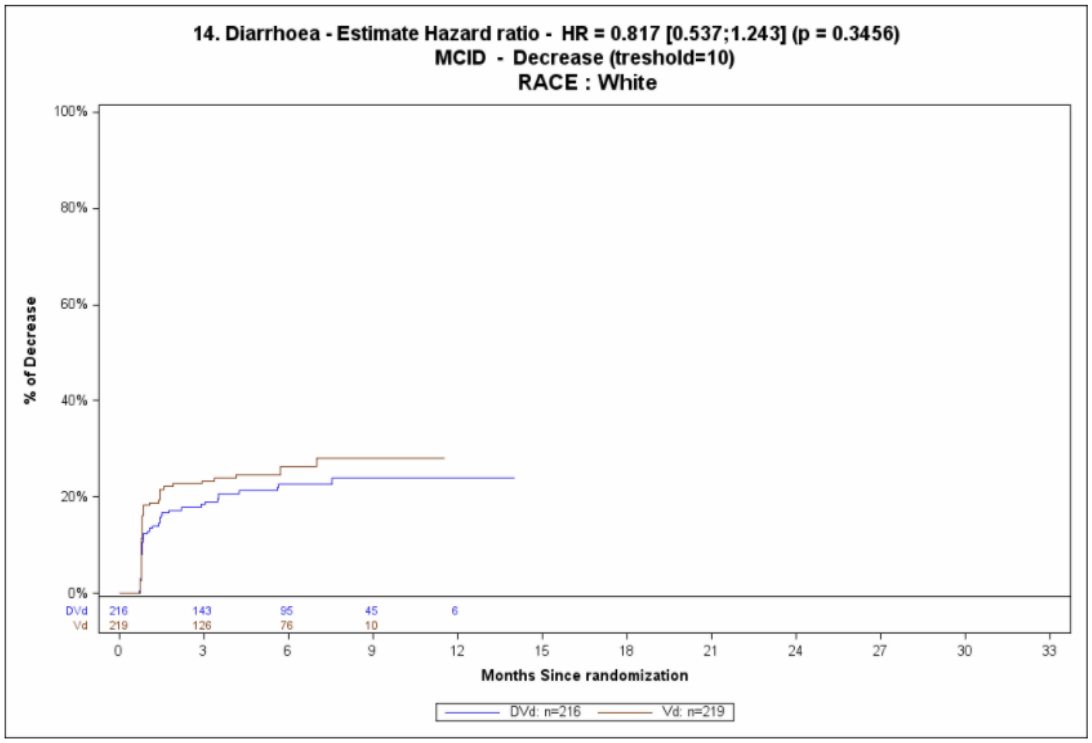
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Obstipation – Typ des messbaren Krankheitsmarkers – nicht-IgG (1. Datenschnitt)



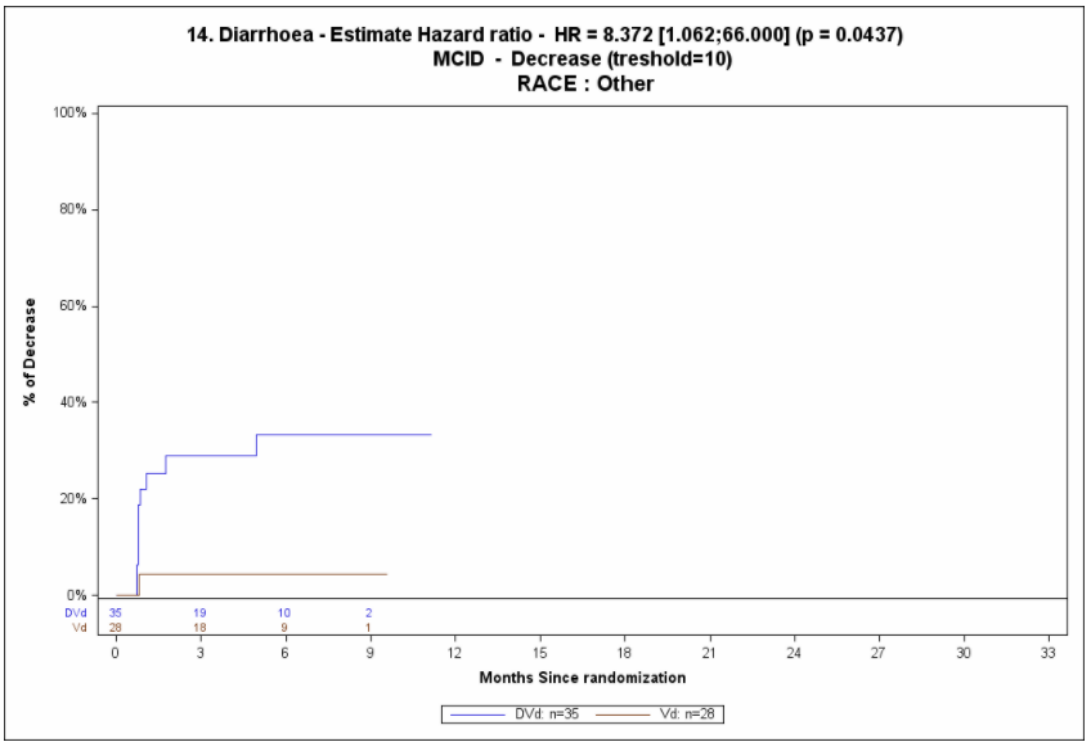
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Obstipation – Typ des messbaren Krankheitsmarkers – IgG (1. Datenschnitt)



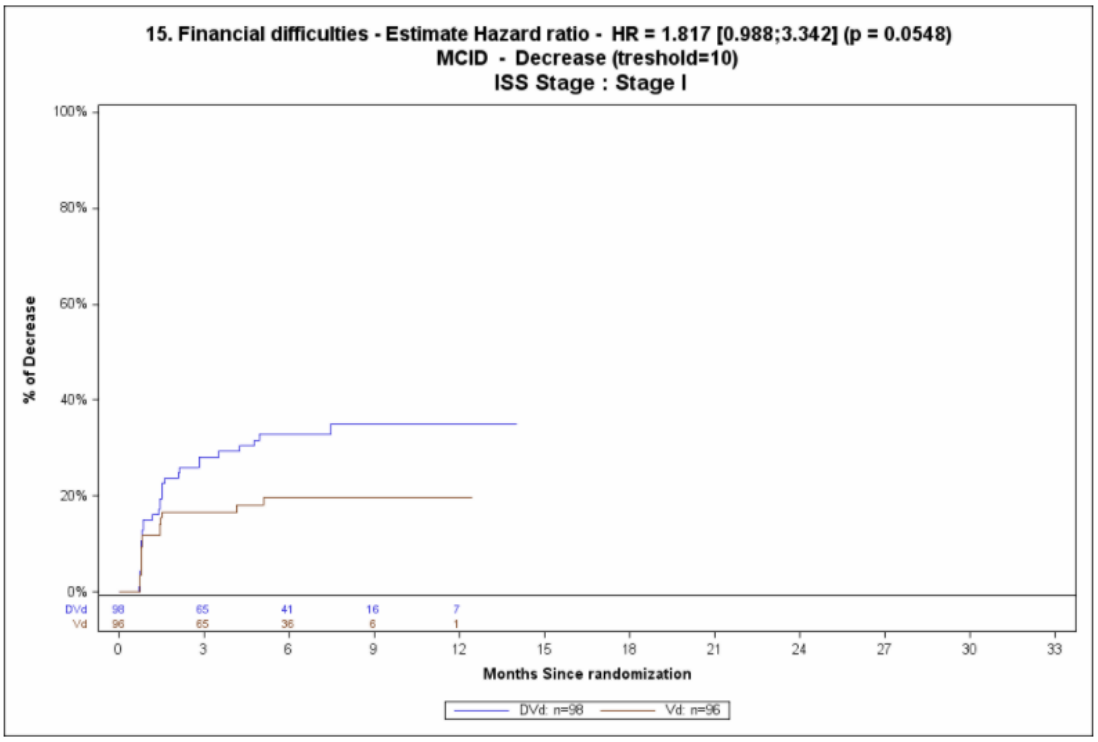
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Diarrhoe – ethnische Herkunft – kaukasisch (1. Datenschnitt)



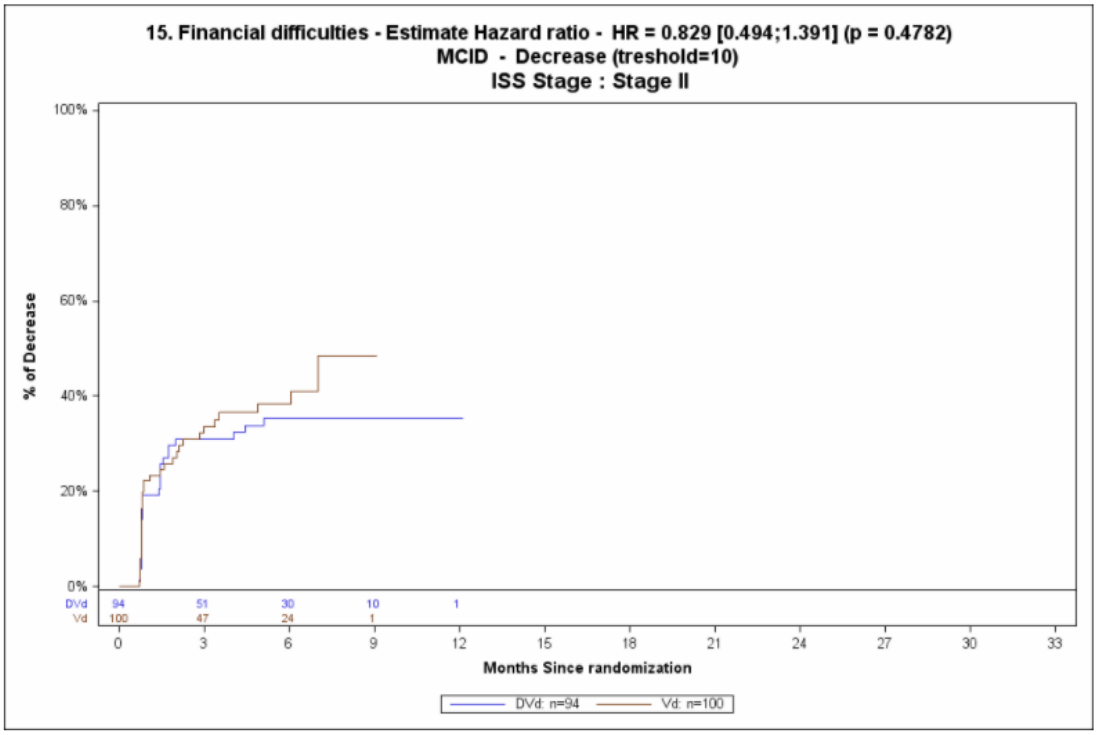
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Diarrhoe – ethnische Herkunft – andere (1. Datenschnitt)



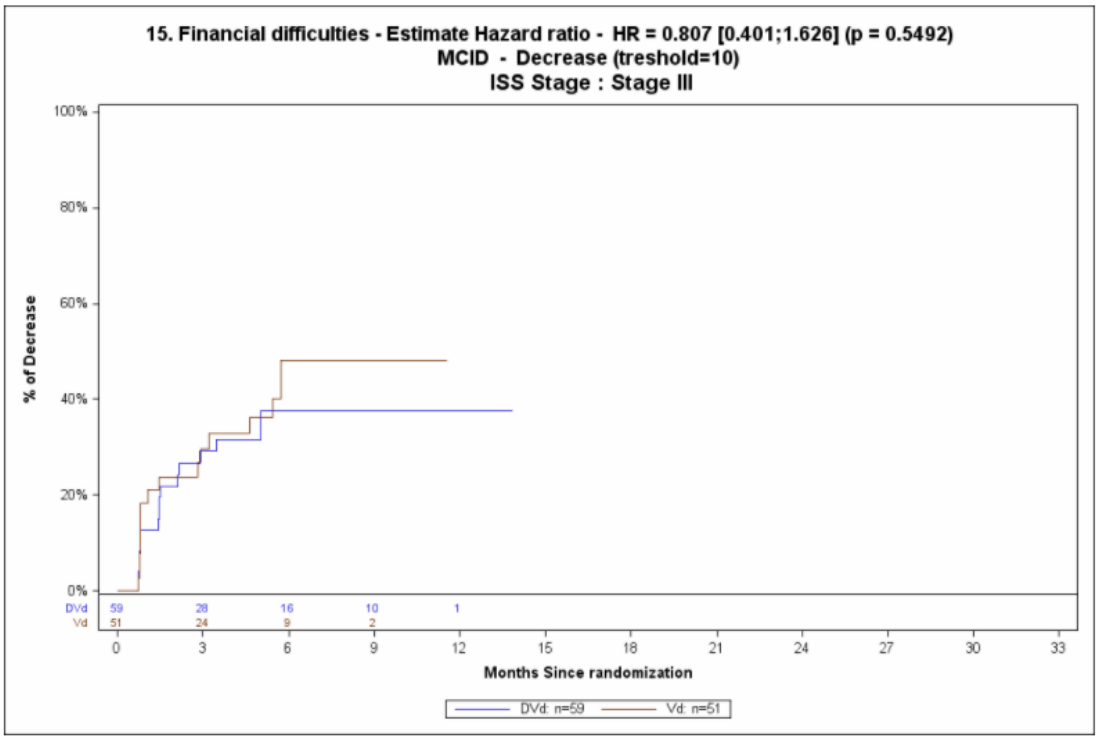
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Finanzielle Schwierigkeiten – ISS-Staging – Stadium I (1. Datenschnitt)



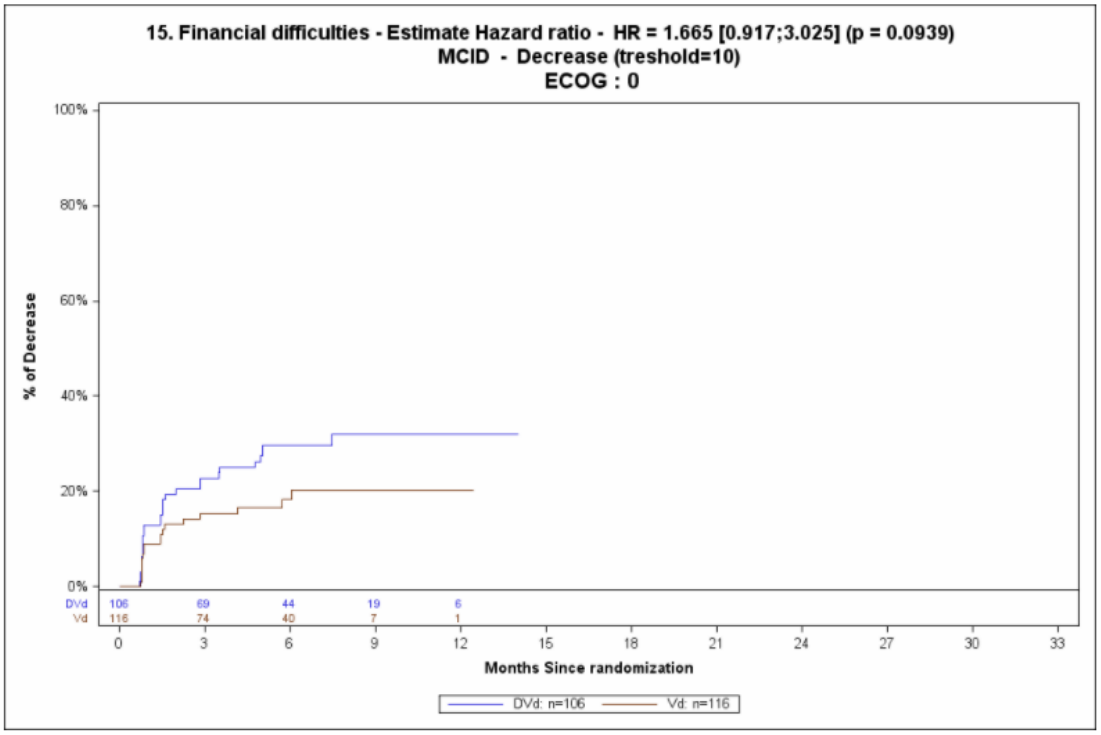
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Finanzielle Schwierigkeiten – ISS-Staging – Stadium II (1. Datenschnitt)



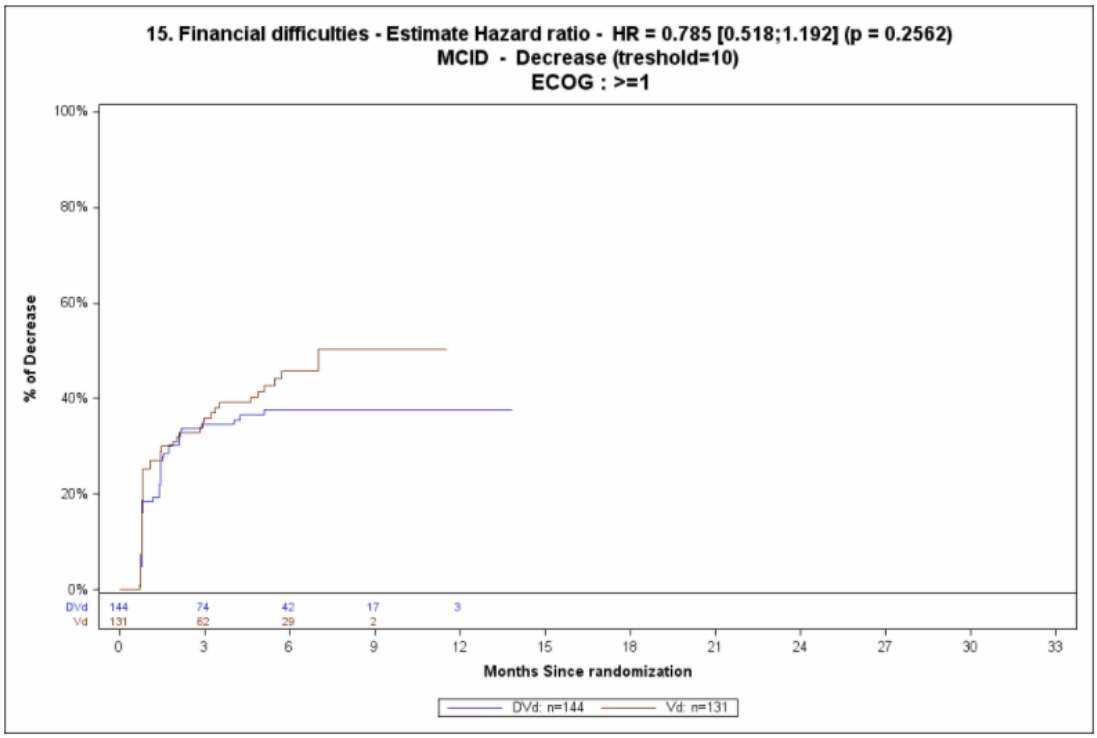
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Finanzielle Schwierigkeiten – ISS-Staging – Stadium III (1. Datenschnitt)



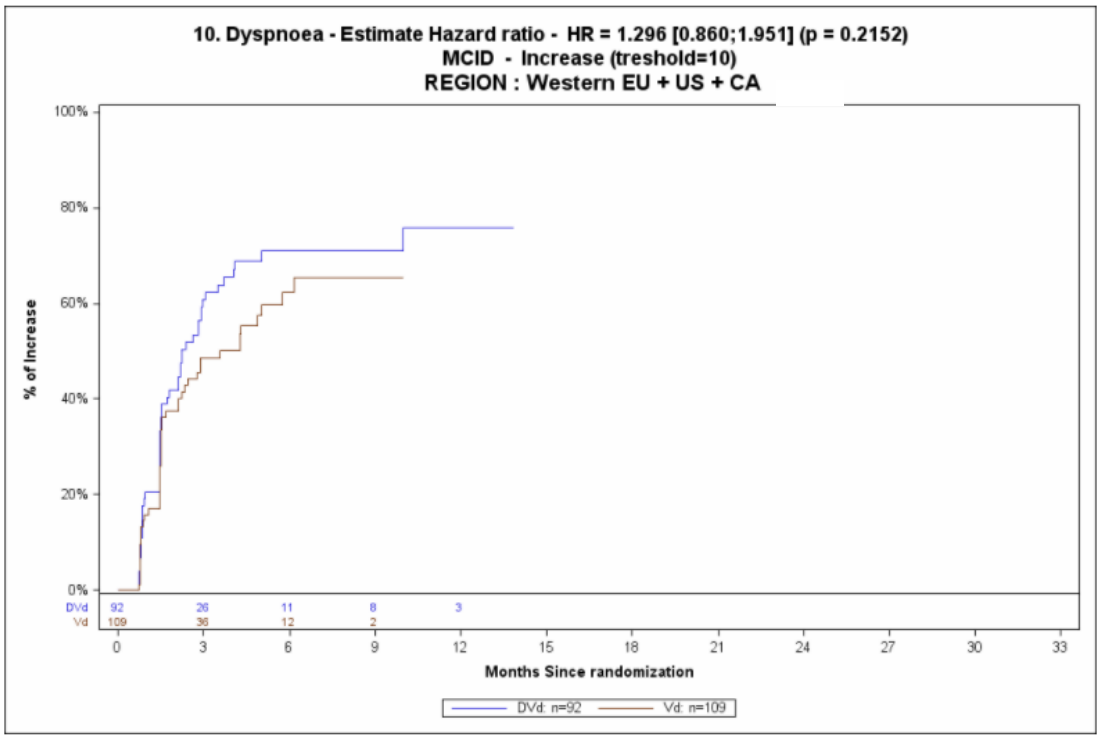
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Finanzielle Schwierigkeiten – ECOG – 0 (1. Datenschnitt)



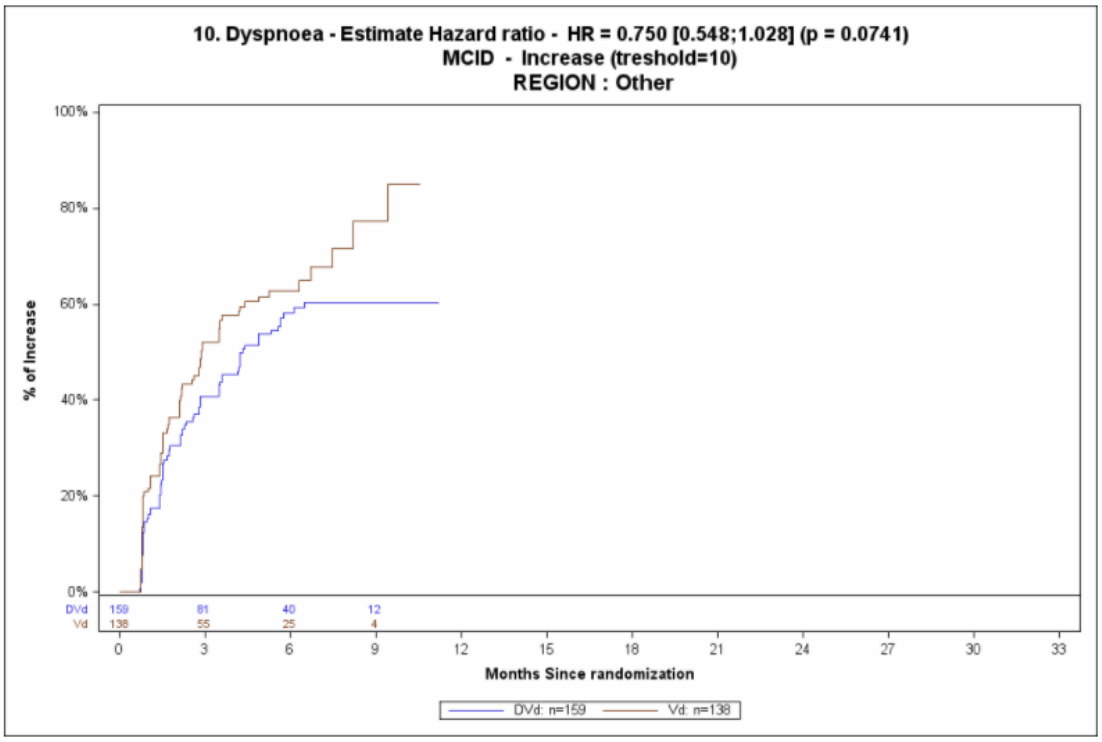
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Finanzielle Schwierigkeiten – ECOG – ≥1 (1. Datenschnitt)



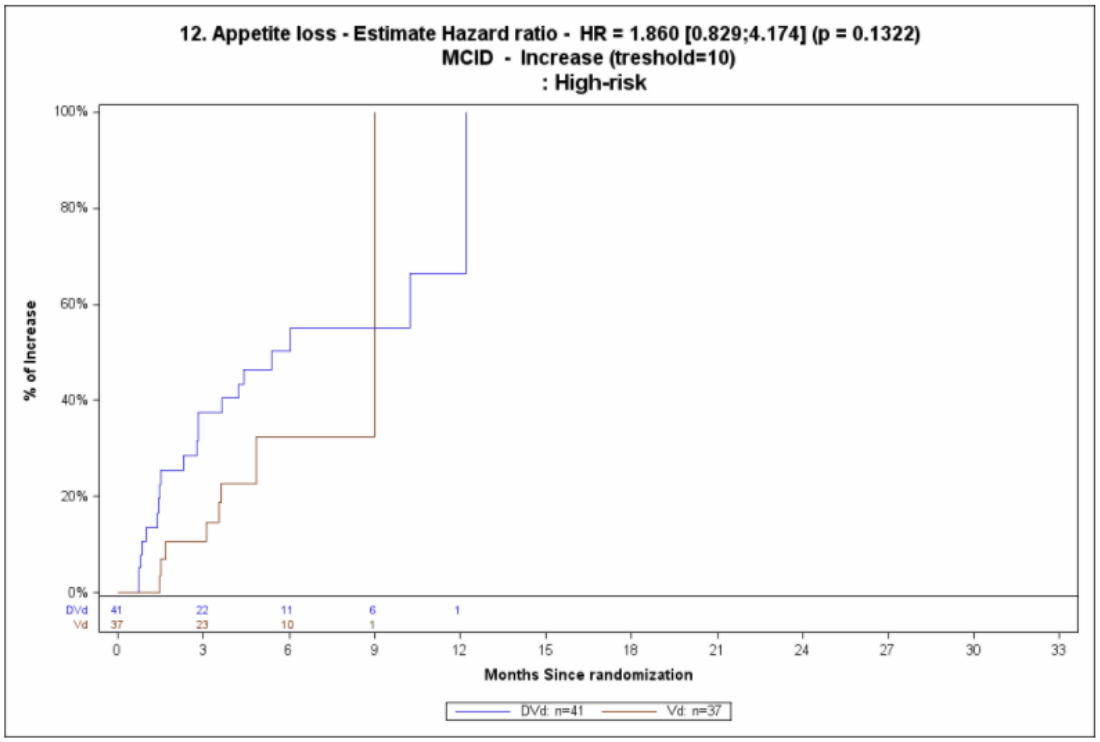
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung MCID ≥10 – Dyspnoe – geografische Region – West-EU+USA (1. Datenschnitt)



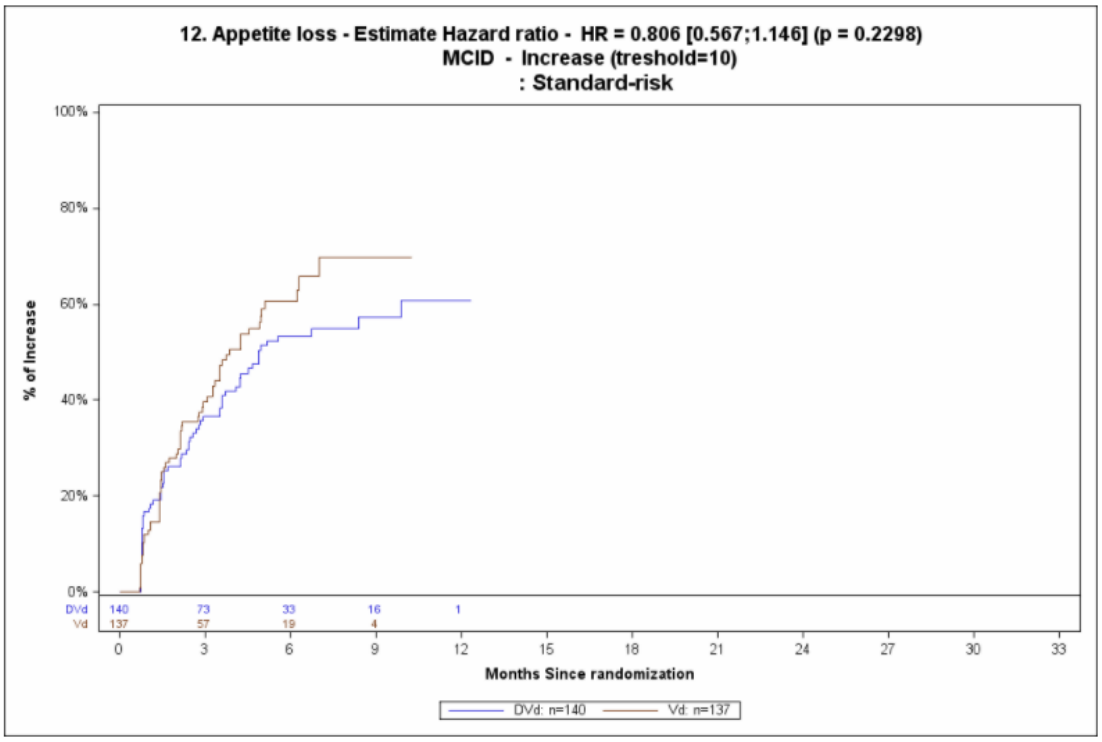
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung MCID ≥10 – Dyspnoe – geografische Region – andere (1. Datenschnitt)



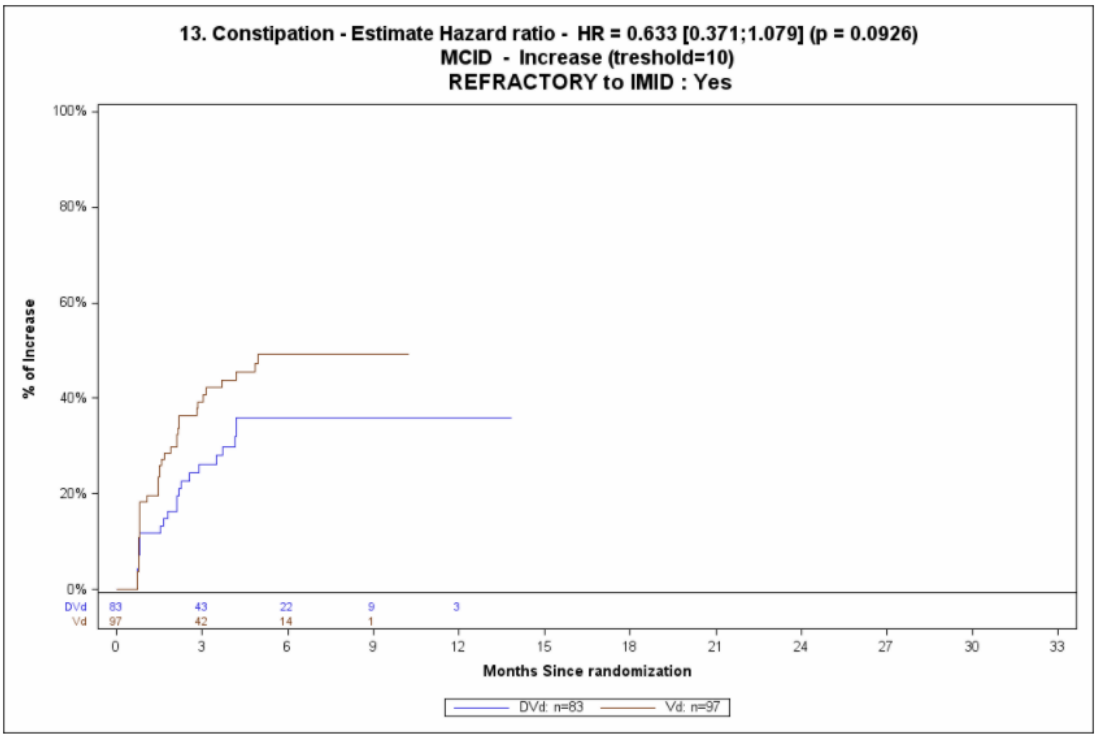
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung MCID ≥10 – Appetitlosigkeit – zytogenetisches Risiko zu Baseline – Hochrisiko (1. Datenschnitt)



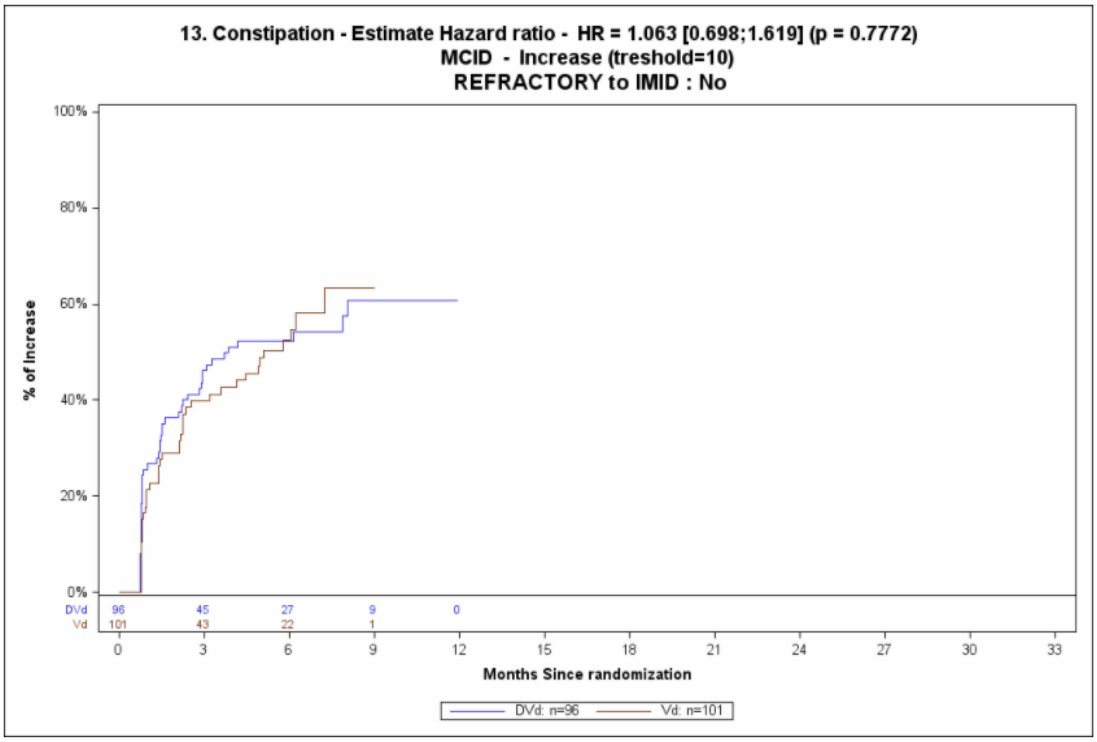
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung MCID ≥10 – Appetitlosigkeit – zytogenetisches Risiko zu Baseline – Standardrisiko (1. Datenschnitt)



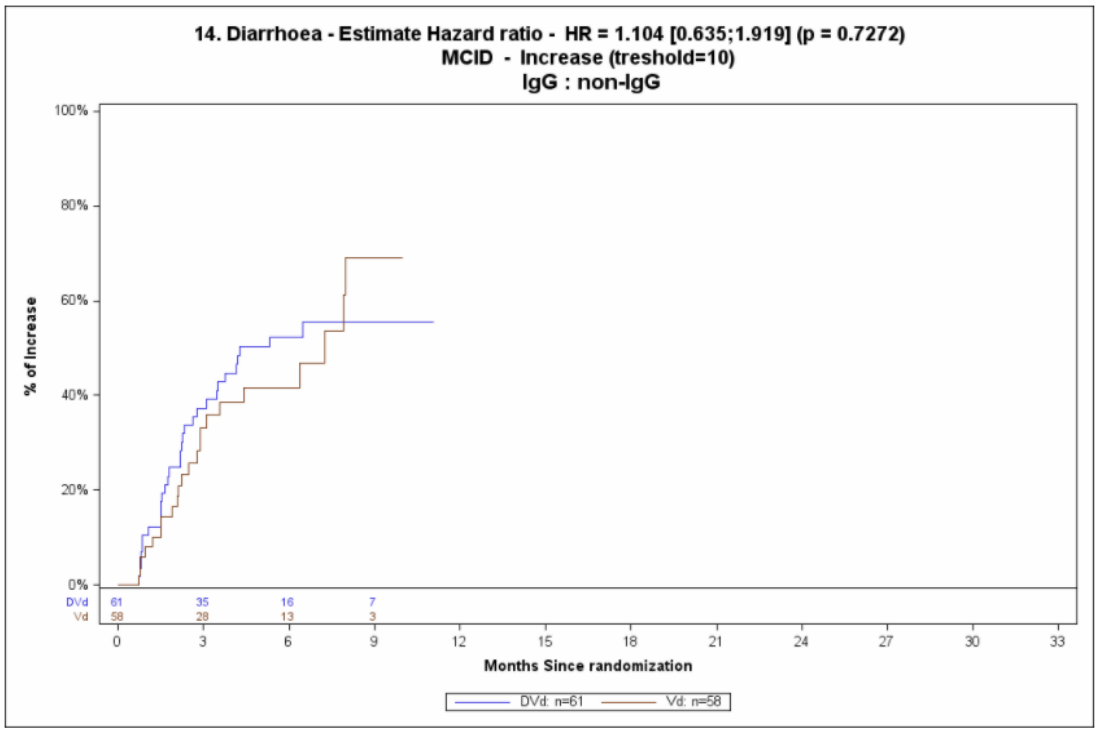
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung MCID ≥10 – Obstipation – refraktär gegenüber IMiD – ja (1. Datenschnitt)



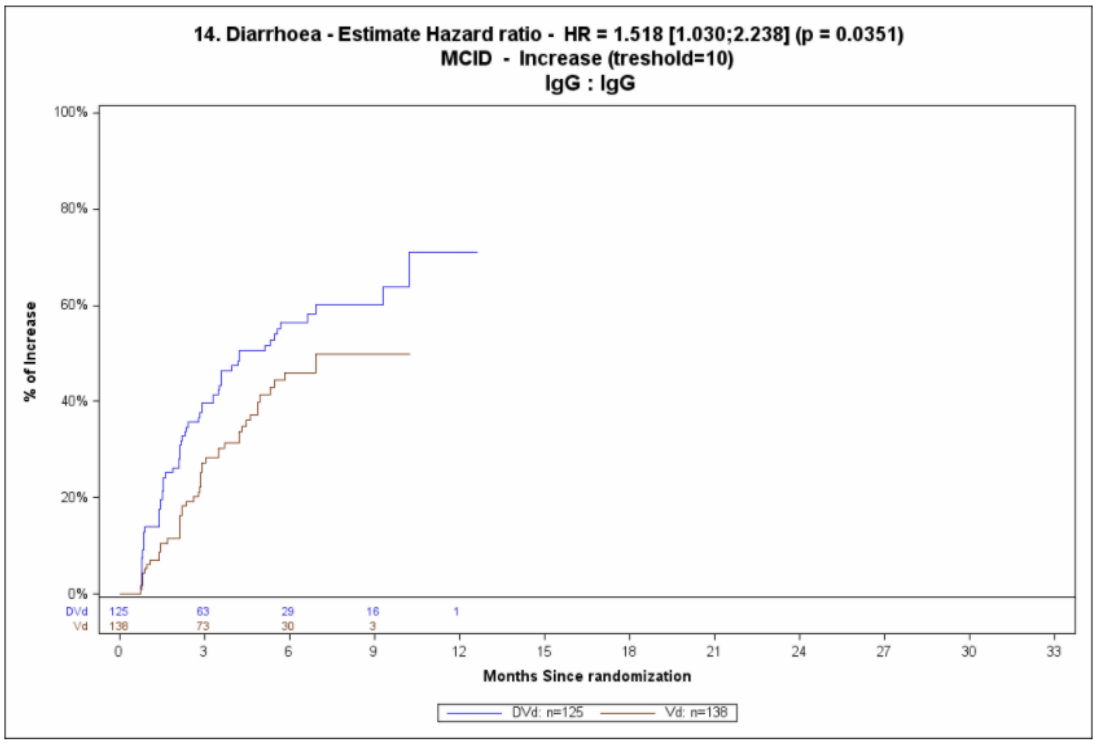
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung MCID ≥10 – Obstipation – refraktär gegenüber IMiD – nein (1. Datenschnitt)



EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung MCID ≥10 – Diarrhoe – Typ des messbaren Krankheitserregers – nicht-IgG (1. Datenschnitt)



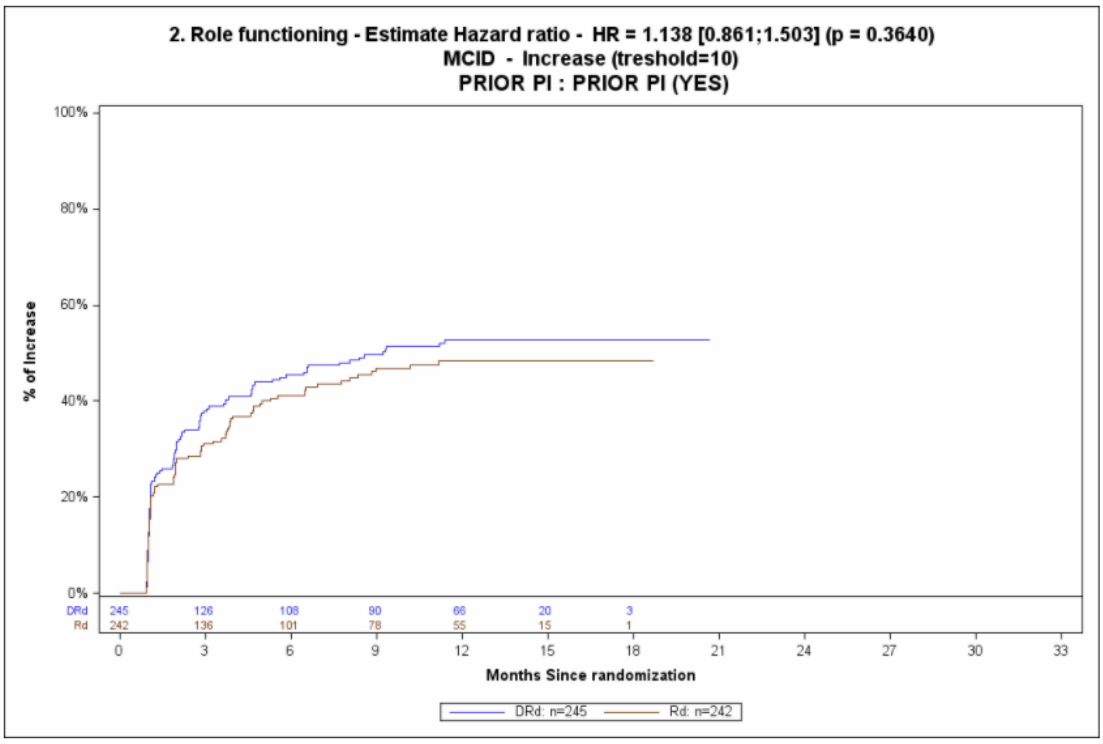
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Verschlechterung MCID ≥10 – Diarrhoe – Typ des messbaren Krankheitserregers – IgG (1. Datenschnitt)



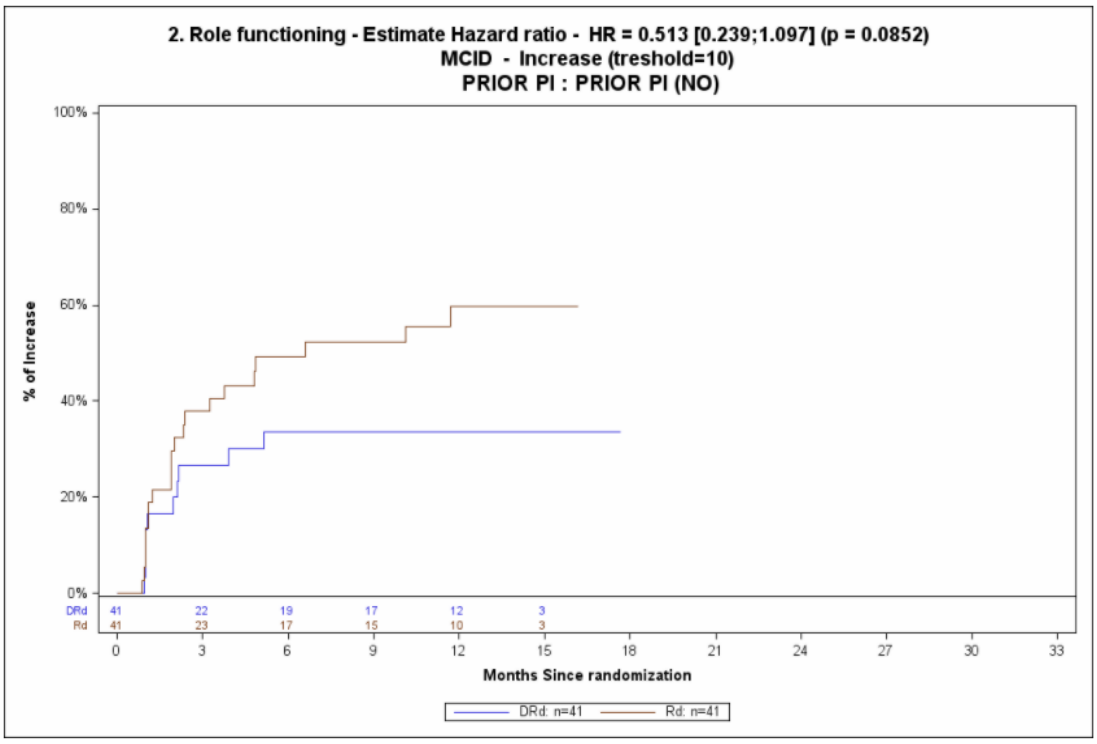
4.3.1.3.2.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

POLLUX

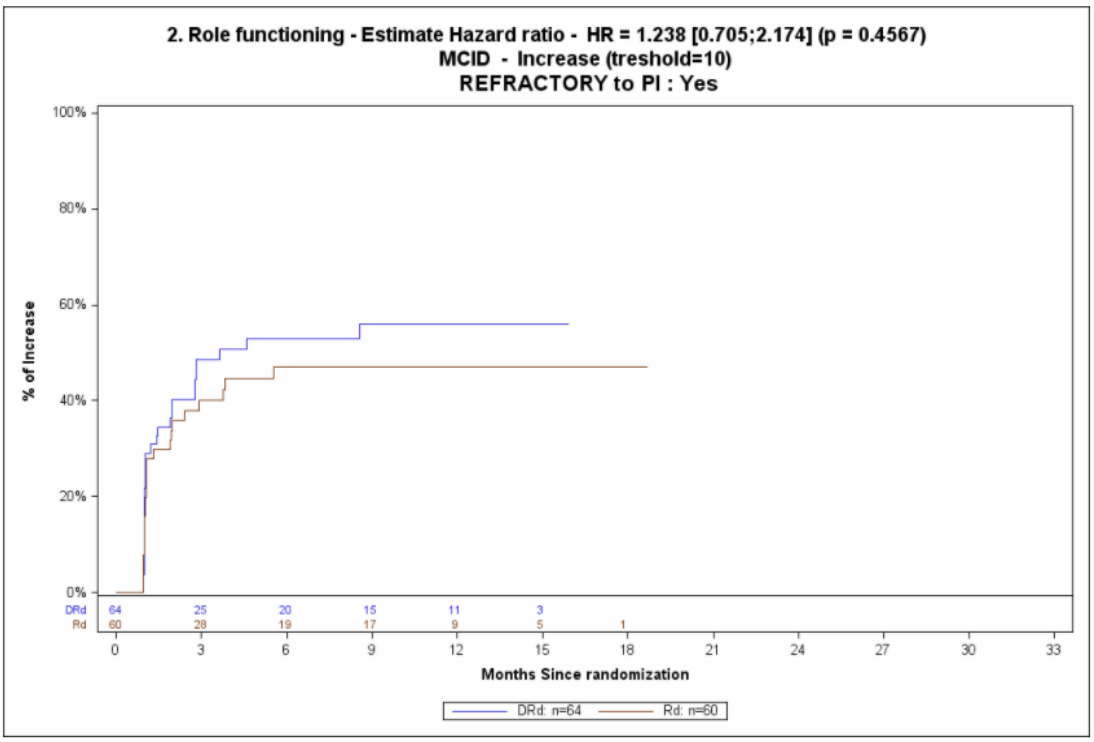
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Rollenfunktion – Vorbehandlung mit PI – ja (1. Datenschnitt)



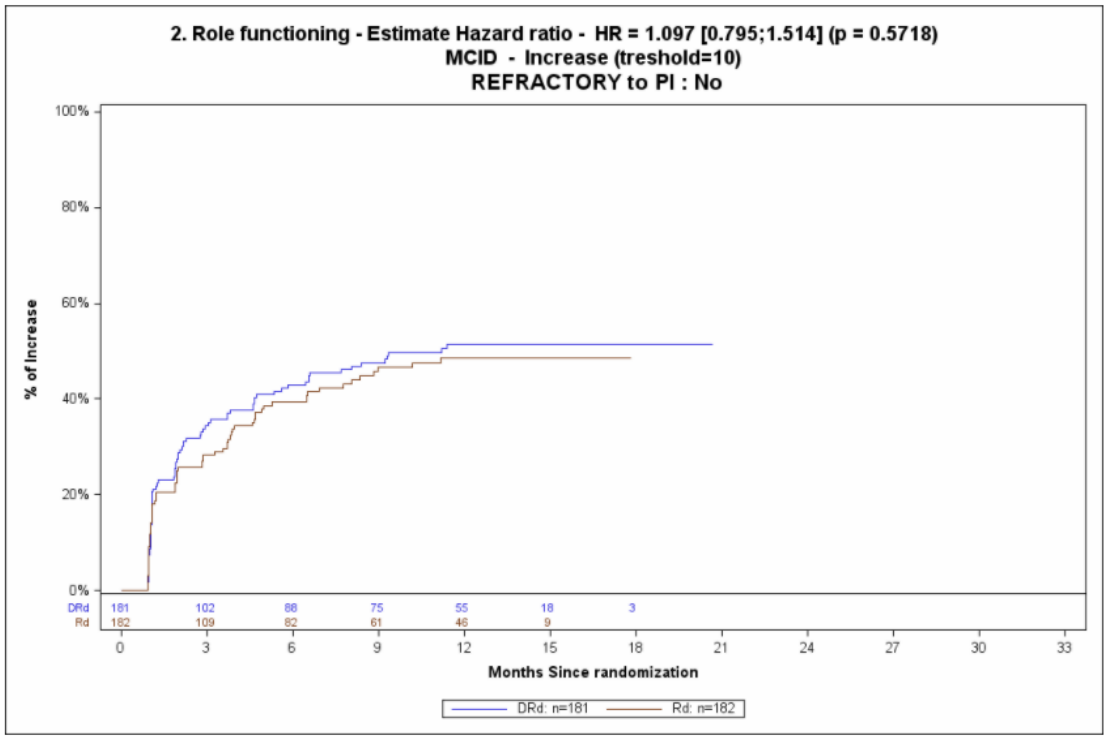
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Rollenfunktion – Vorbehandlung mit PI – nein (1. Datenschnitt)



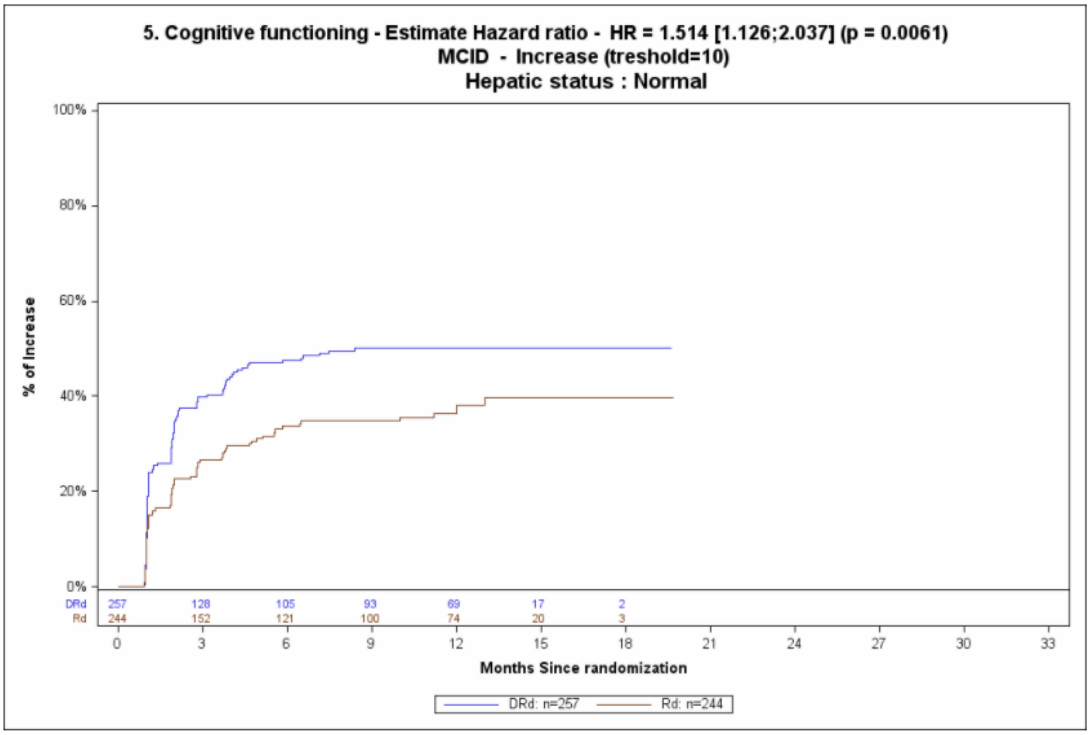
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Rollenfunktion – refraktär gegenüber PI – ja (1. Datenschnitt)



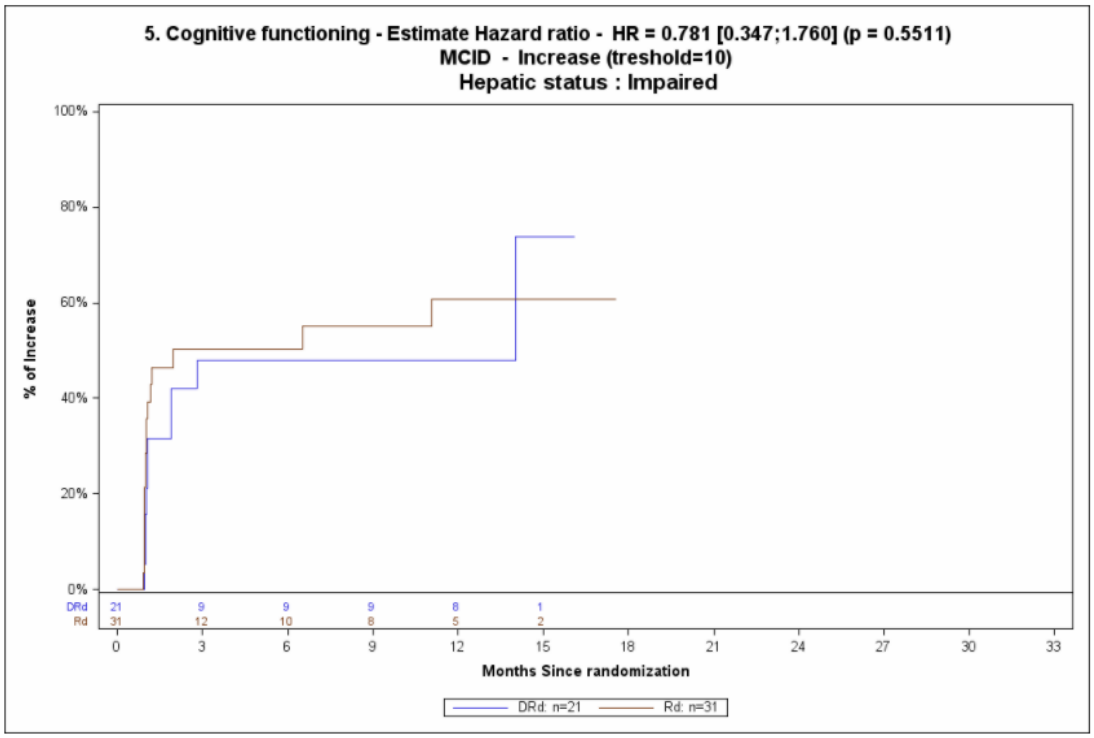
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Rollenfunktion – refraktär gegenüber PI – nein (1. Datenschnitt)



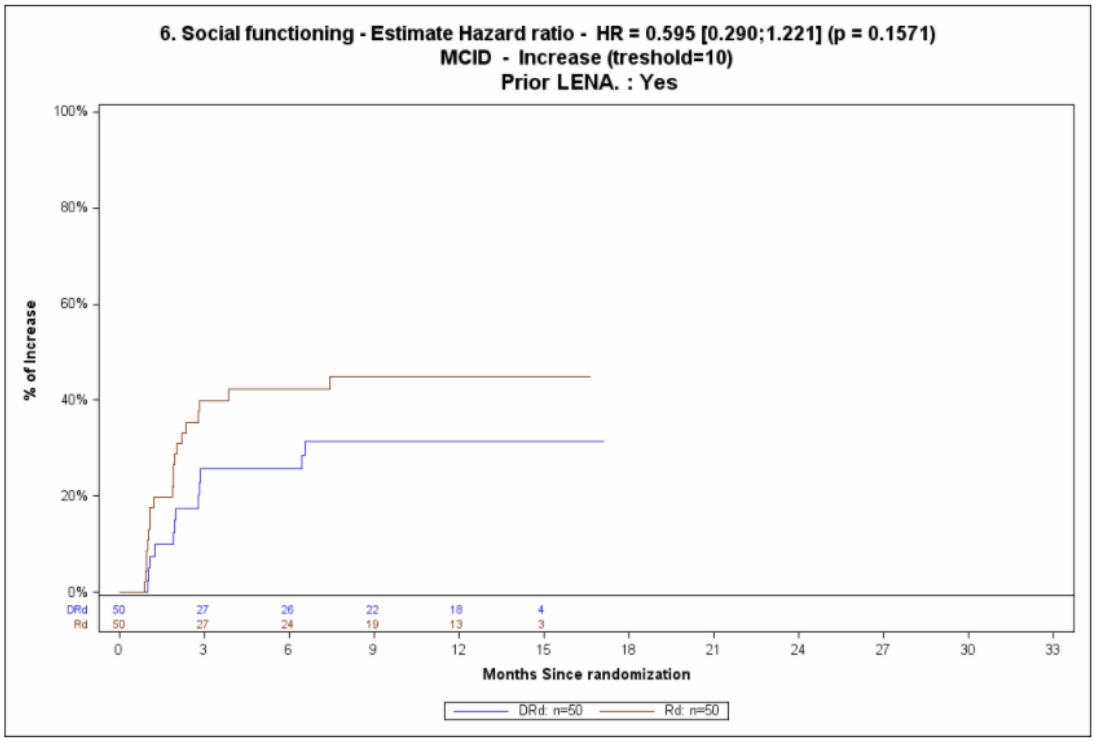
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Kognitive Funktion – Leberfunktionsstatus – normal (1. Datenschnitt)



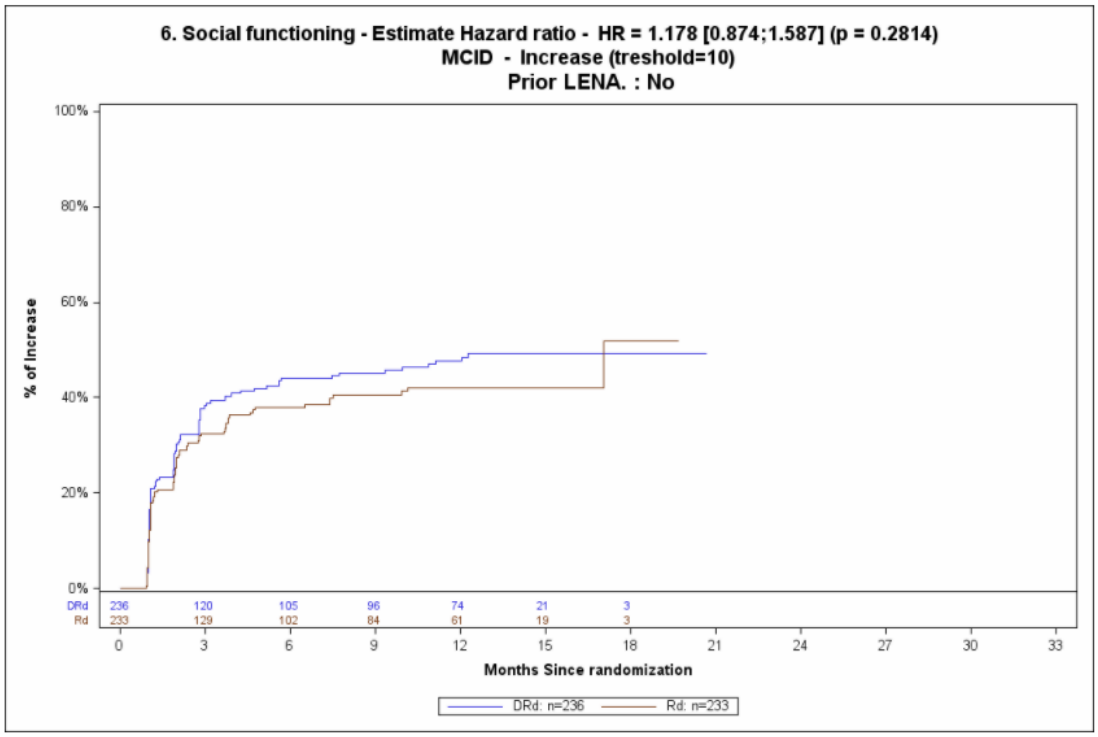
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Kognitive Funktion – Leberfunktionsstatus – eingeschränkt (1. Datenschnitt)



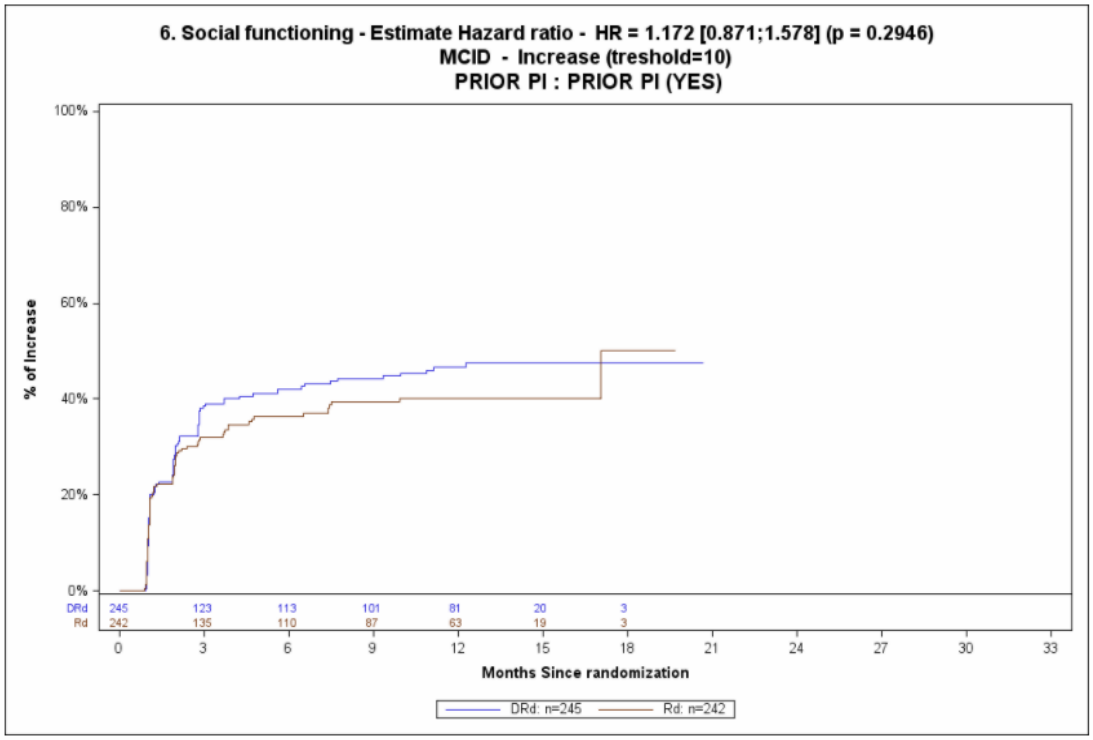
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Soziale Funktion – Vorbehandlung mit Lenalidomid – ja (1. Datenschnitt)



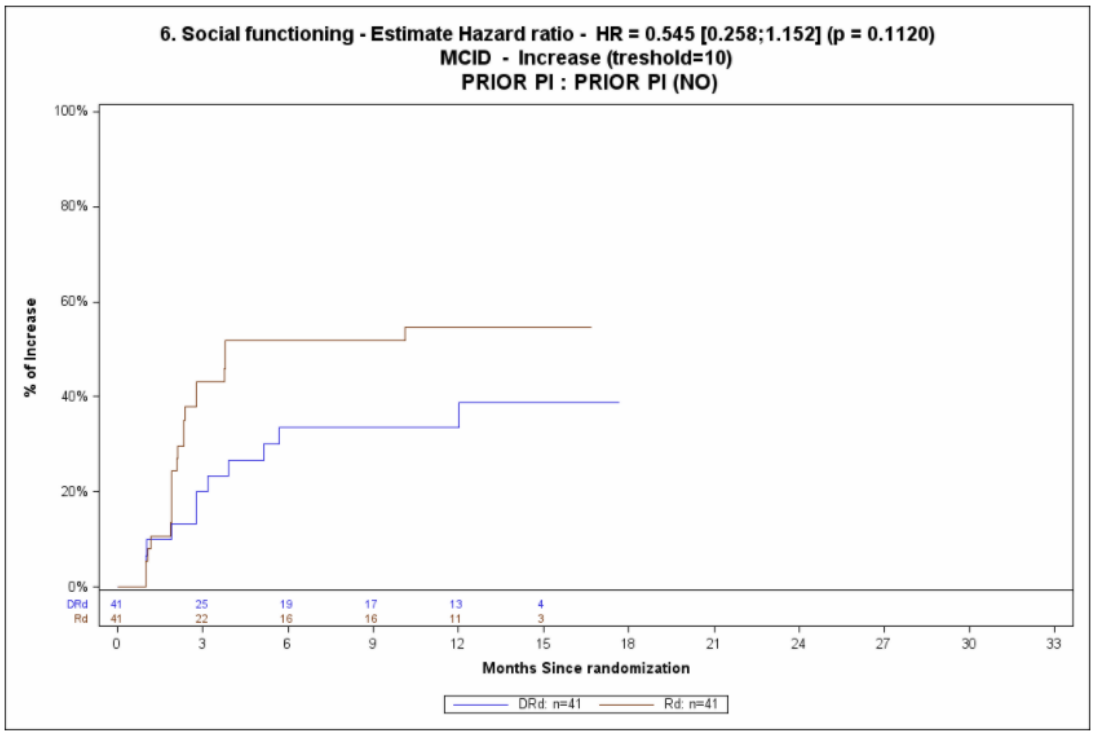
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Soziale Funktion – Vorbehandlung mit Lenalidomid – nein (1. Datenschnitt)



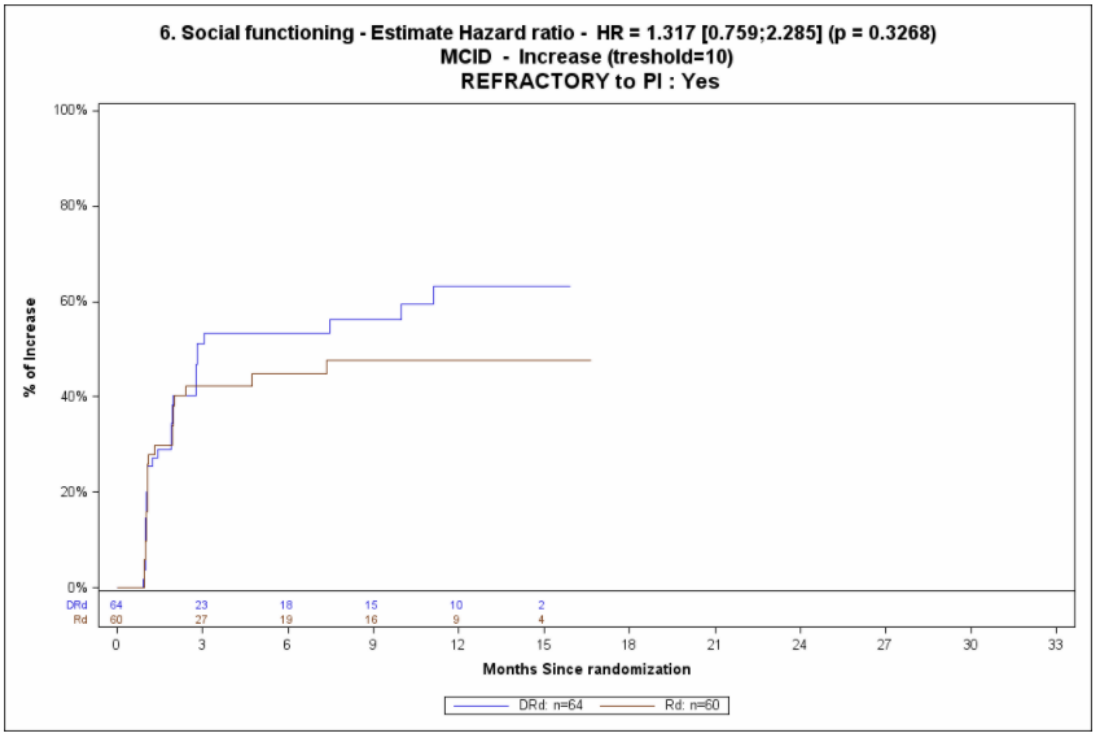
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Soziale Funktion – Vorbehandlung mit PI – ja (1. Datenschnitt)



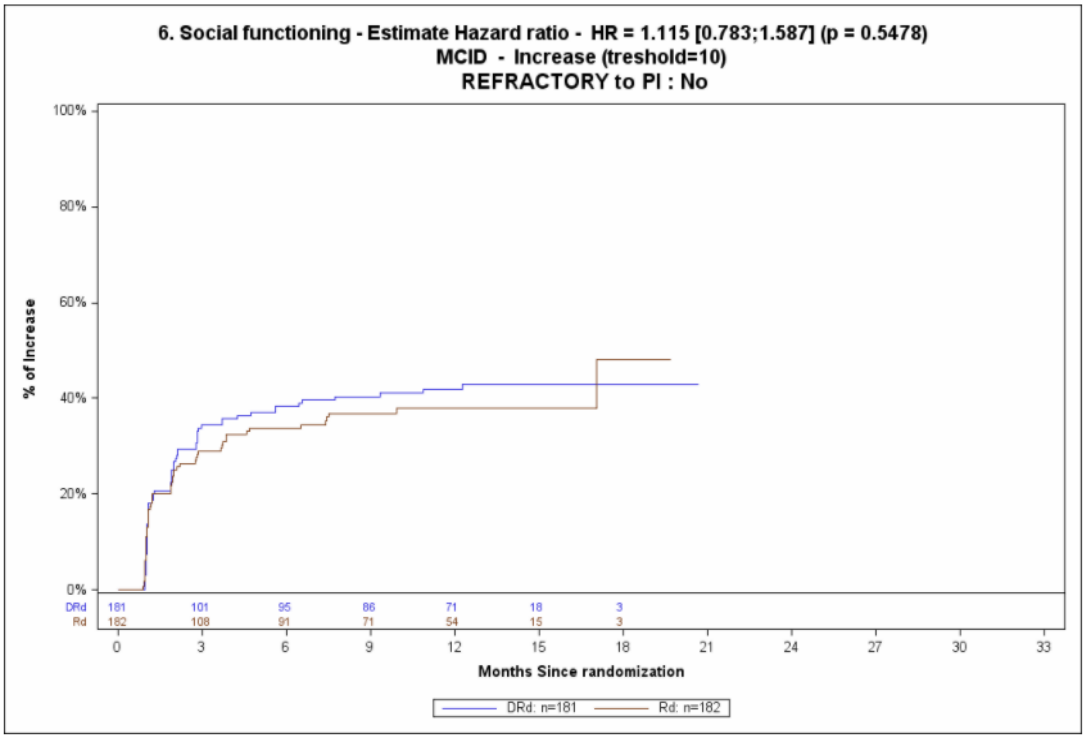
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Soziale Funktion – Vorbehandlung mit PI – nein (1. Datenschnitt)



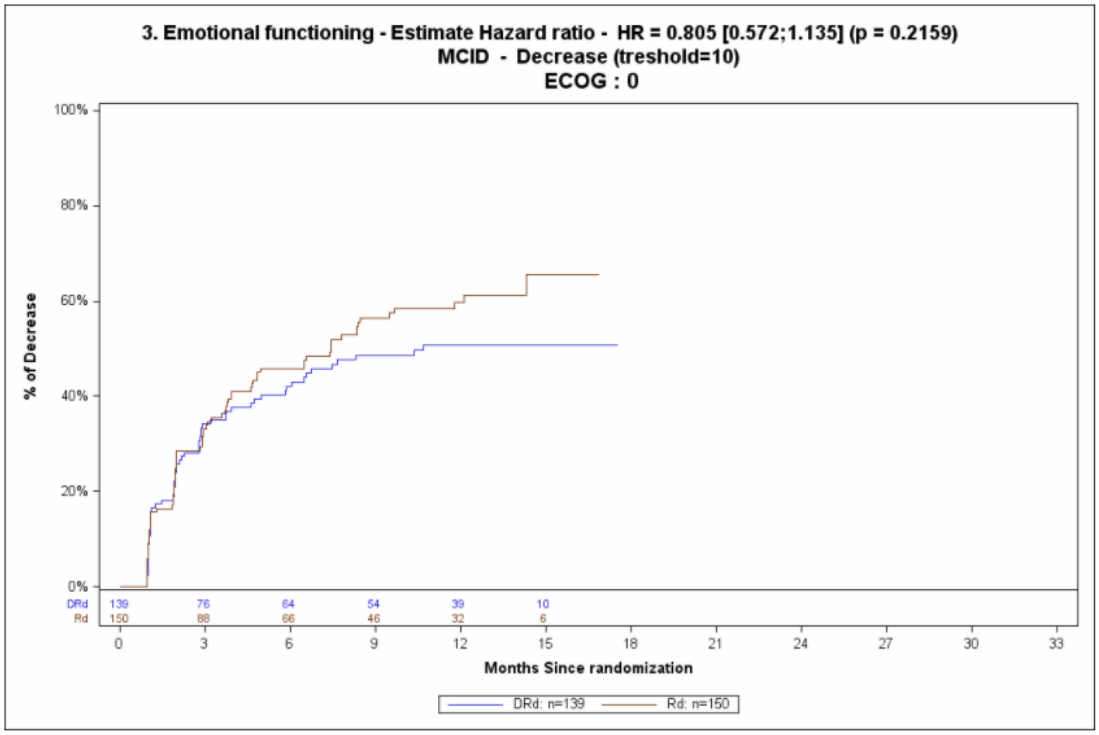
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Soziale Funktion – refraktär gegenüber PI – ja (1. Datenschnitt)



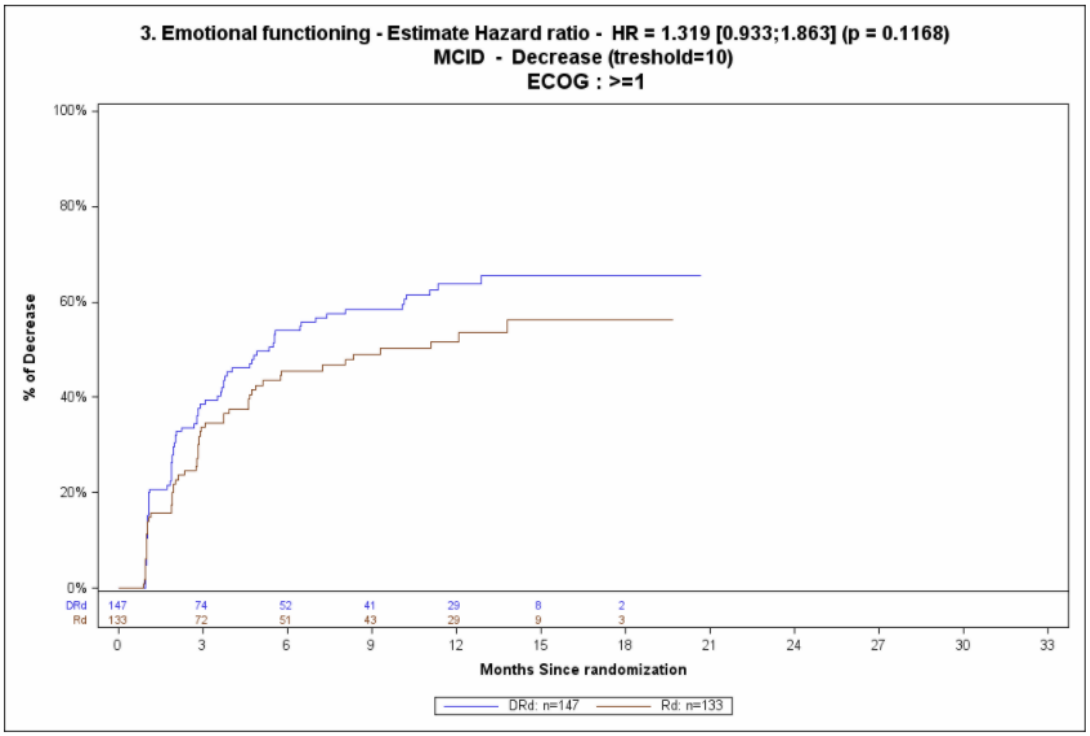
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Soziale Funktion – refraktär gegenüber PI – nein (1. Datenschnitt)



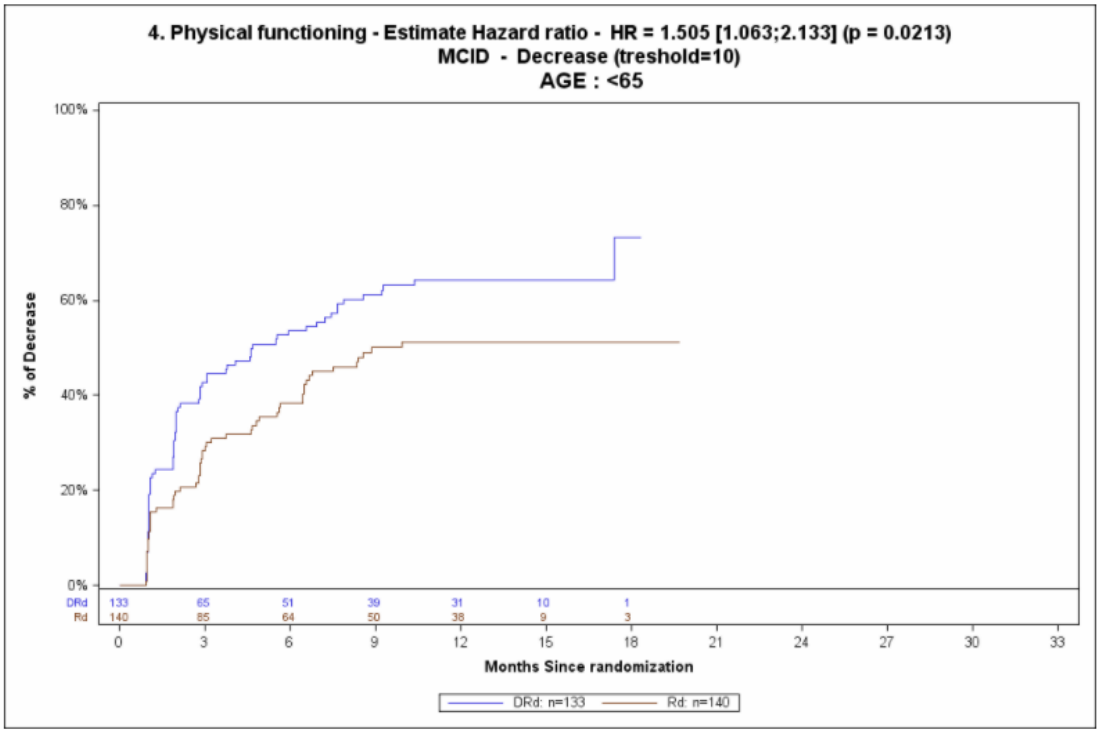
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verschlechterung MCID ≥10 – Emotionales Befinden – ECOG – 0 (1. Datenschnitt)



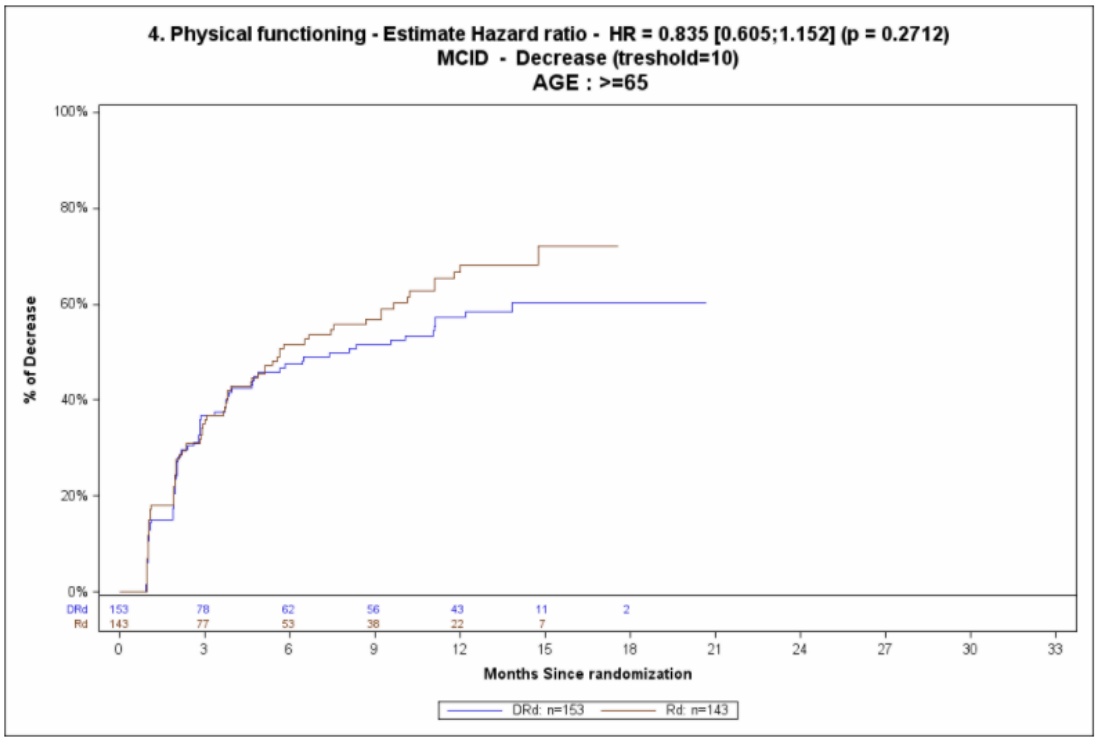
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verschlechterung MCID ≥10 – Emotionales Befinden – ECOG – ≥1 (1. Datenschnitt)



EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verschlechterung MCID ≥10 – Physische Funktion – Alter – <65 Jahre (1. Datenschnitt)

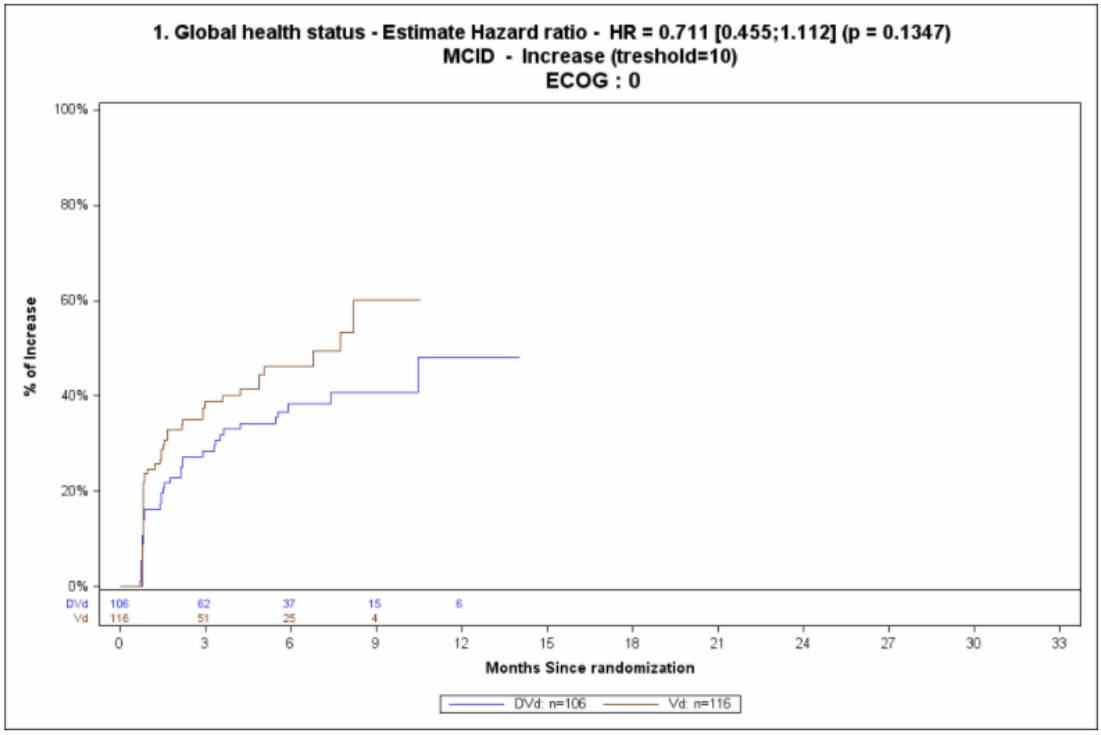


EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verschlechterung MCID ≥10 – Physische Funktion – Alter – ≥65 Jahre (1. Datenschnitt)

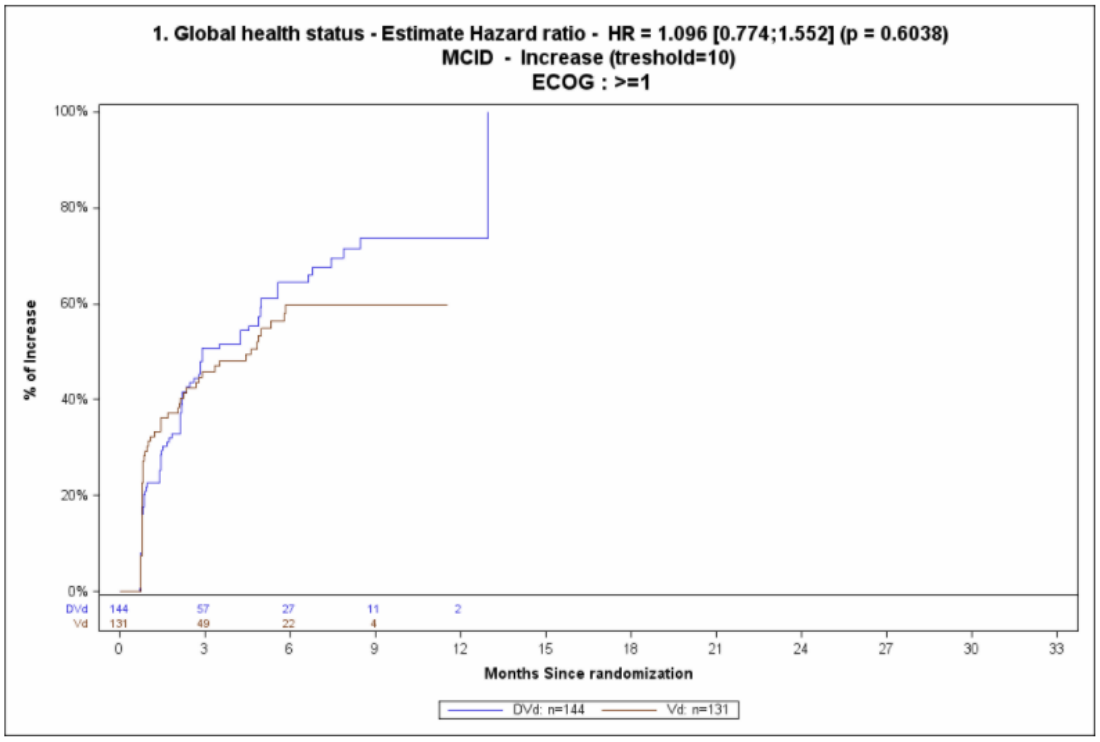


CASTOR

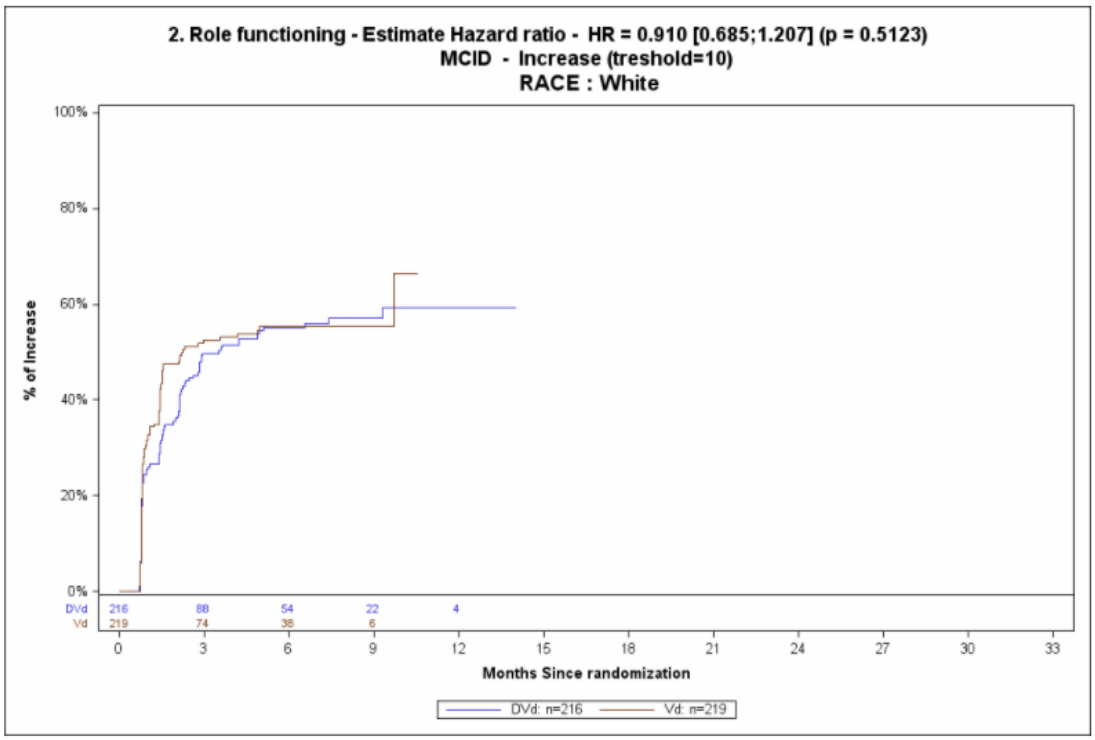
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung MCID ≥10 — ECOG – 0 (1. Datenschnitt)



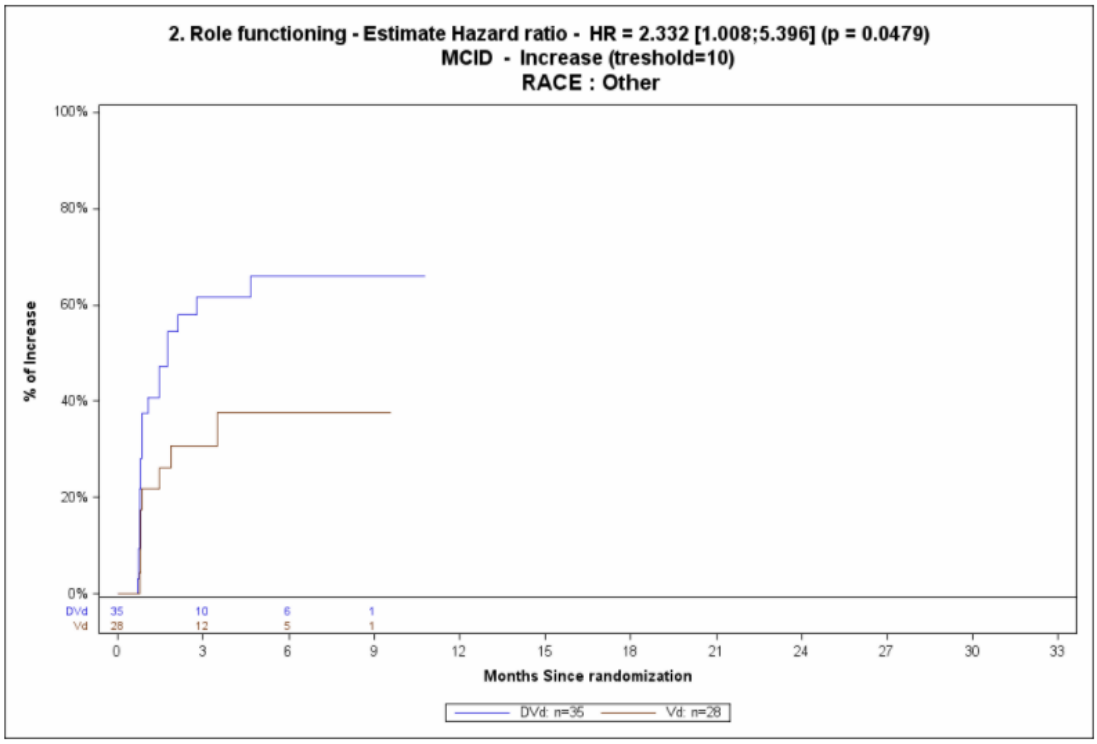
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Verbesserung MCID ≥10 — ECOG – ≥1 (1. Datenschnitt)



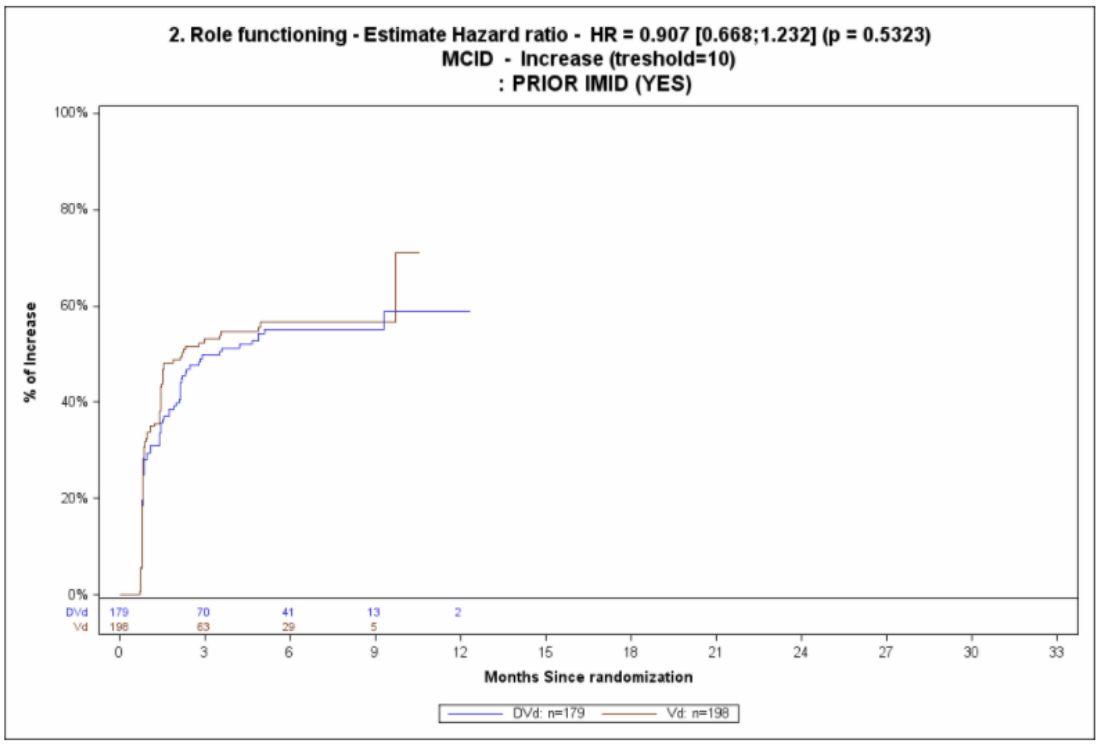
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Rollenfunktion – ethnische Herkunft – kaukasisch (1. Datenschnitt)



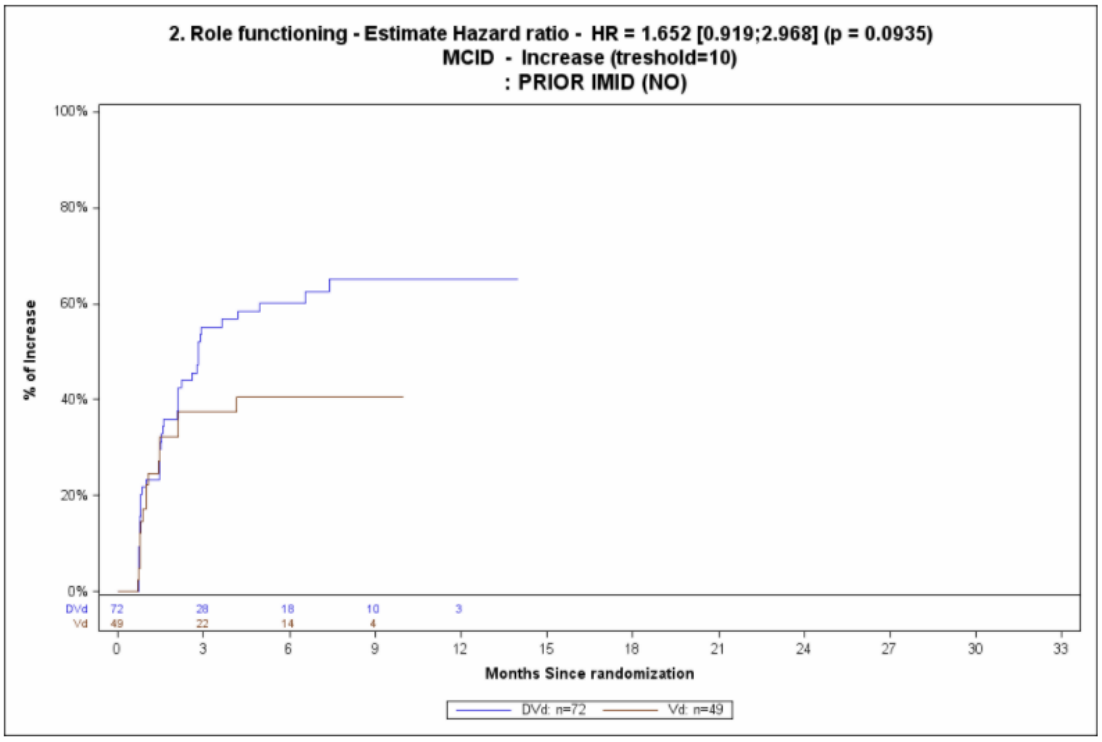
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Rollenfunktion – ethnische Herkunft – andere (1. Datenschnitt)



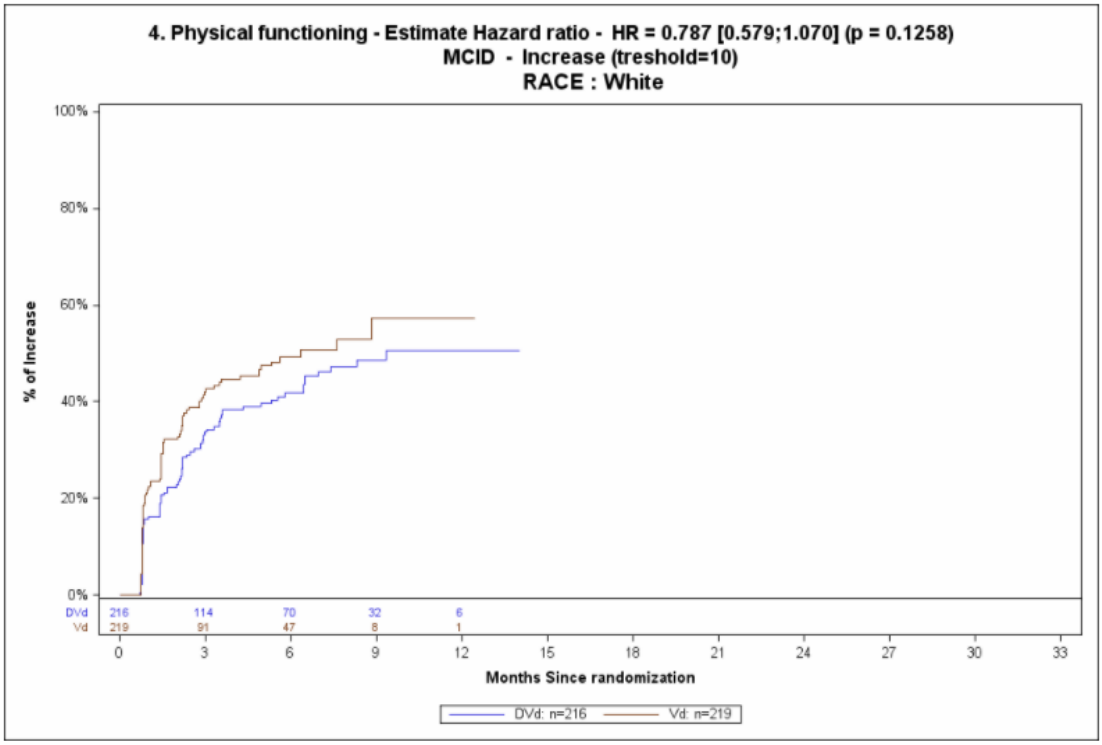
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Rollenfunktion – Vorbehandlung mit IMiD – ja (1. Datenschnitt)



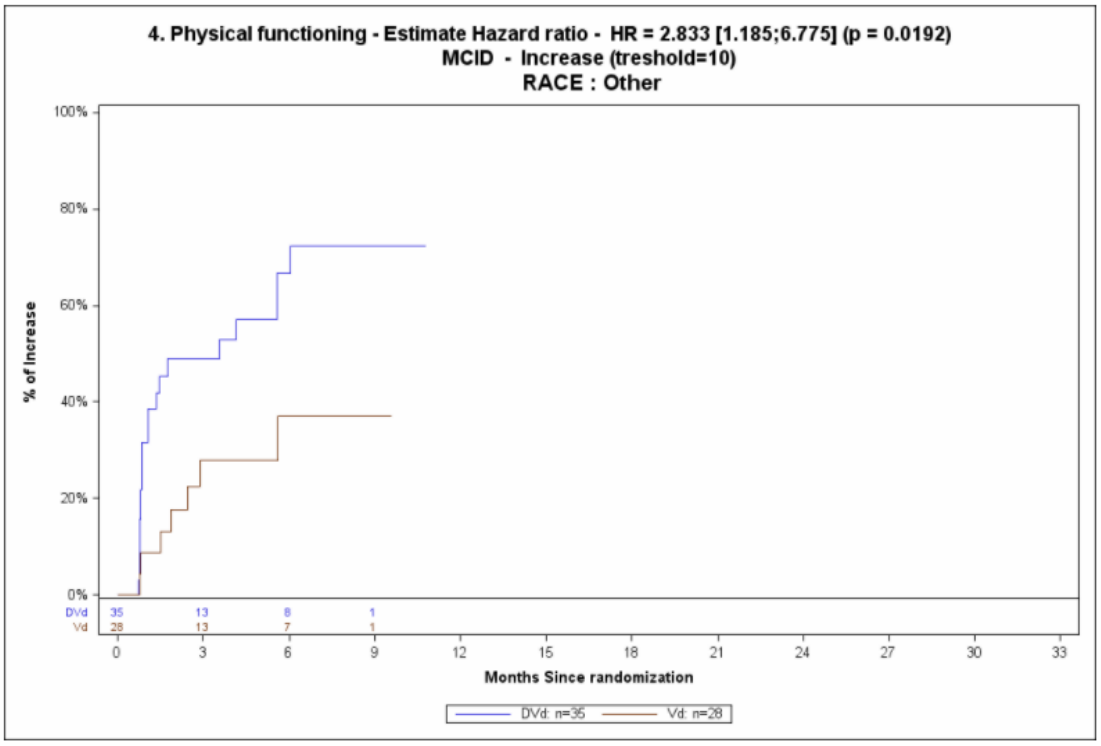
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Rollenfunktion – Vorbehandlung mit IMiD – nein (1. Datenschnitt)



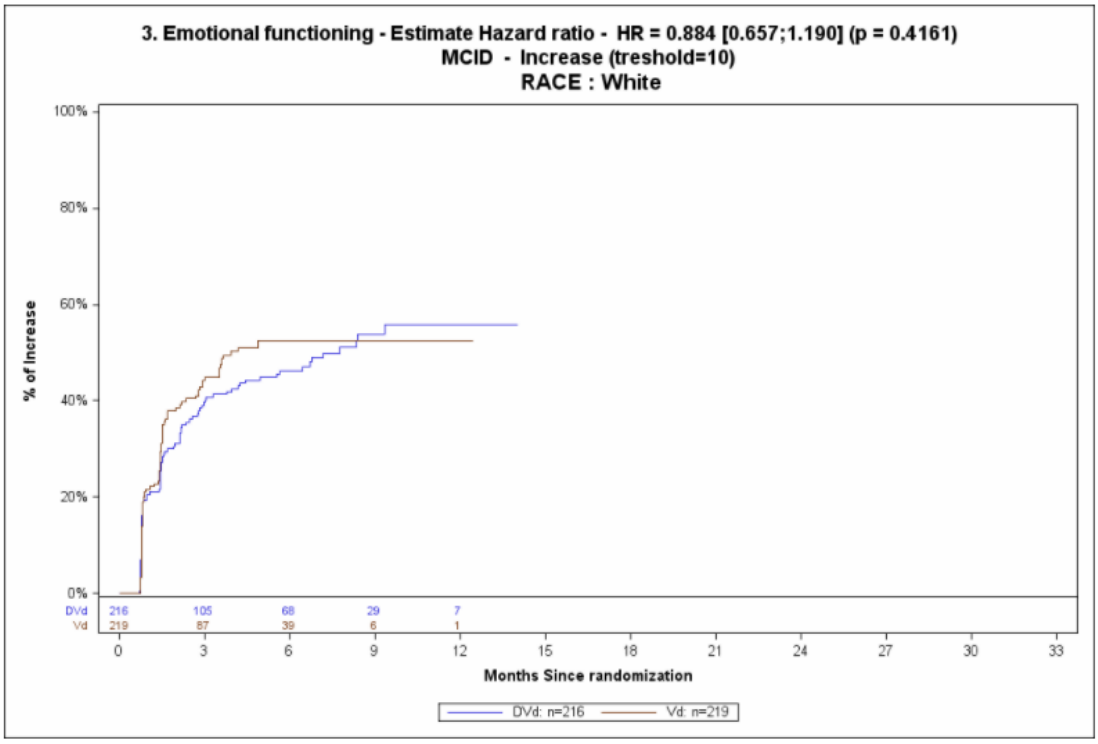
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Physische Funktion – ethnische Herkunft – kaukasisch (1. Datenschnitt)



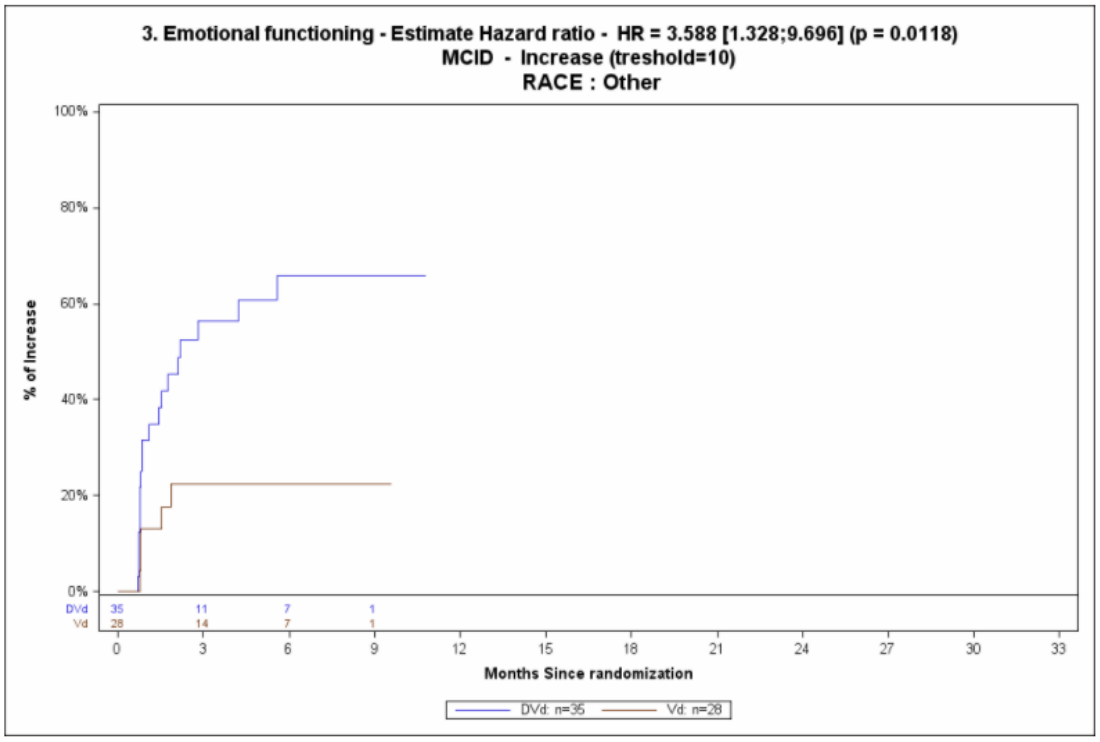
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Physische Funktion – ethnische Herkunft – andere (1. Datenschnitt)



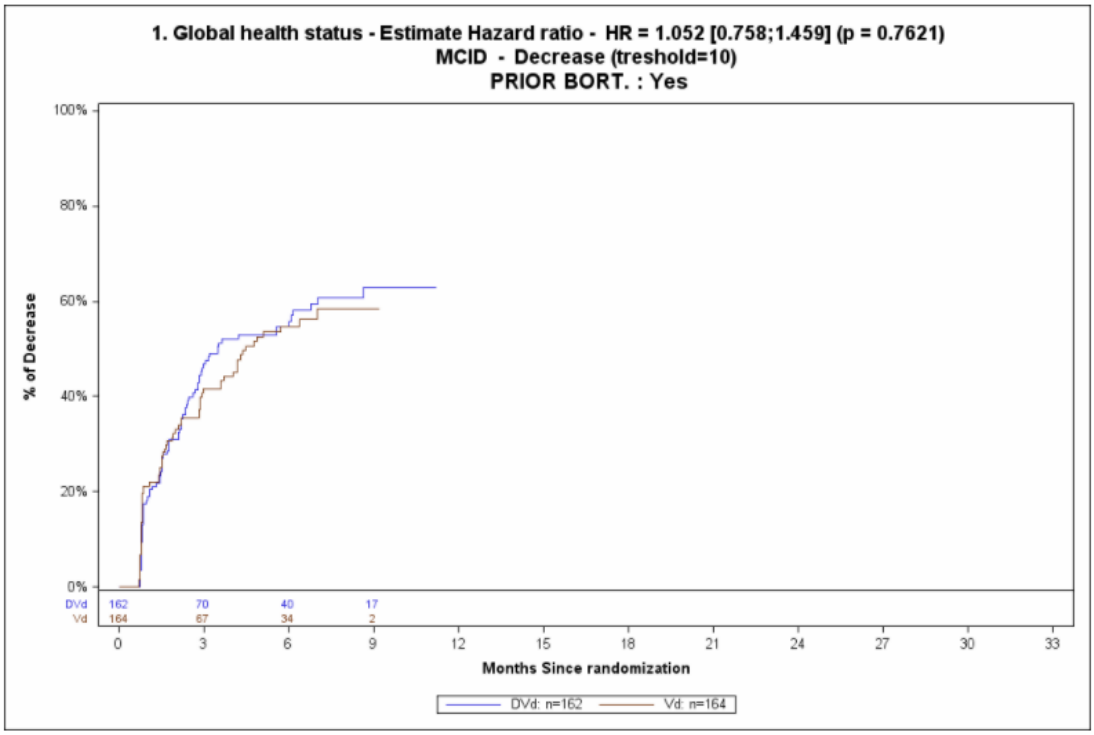
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Emotionales Befinden – ethnische Herkunft – kaukasisch (1. Datenschnitt)



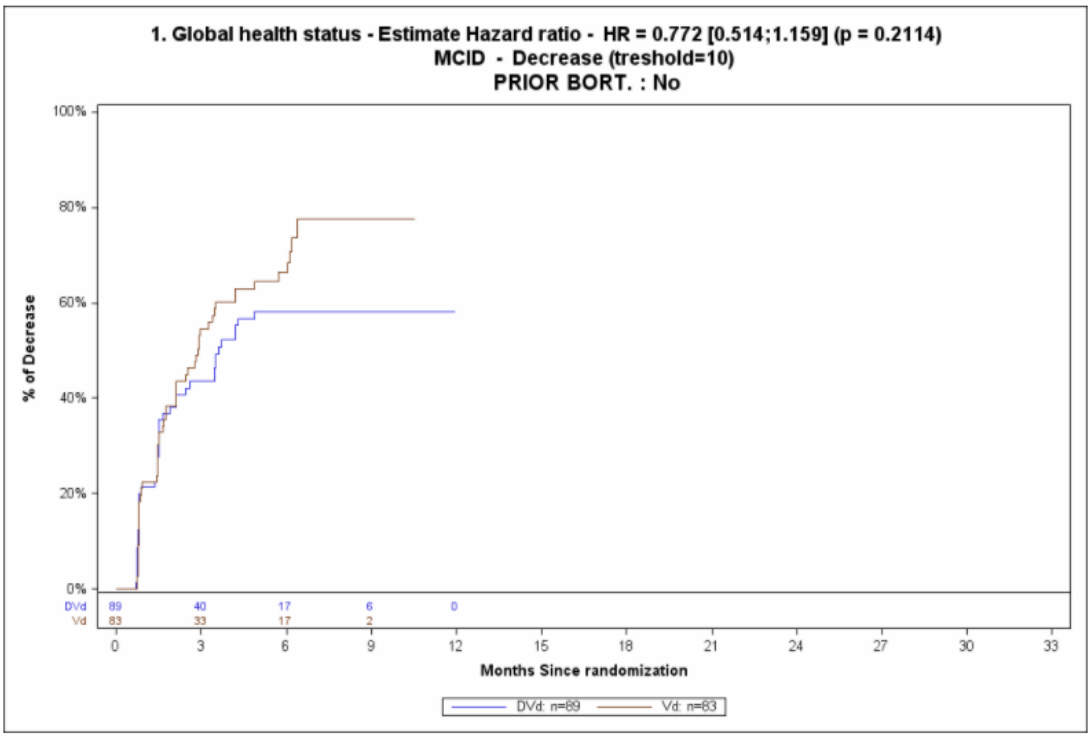
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verbesserung MCID ≥10 – Emotionales Befinden – ethnische Herkunft – andere (1. Datenschnitt)



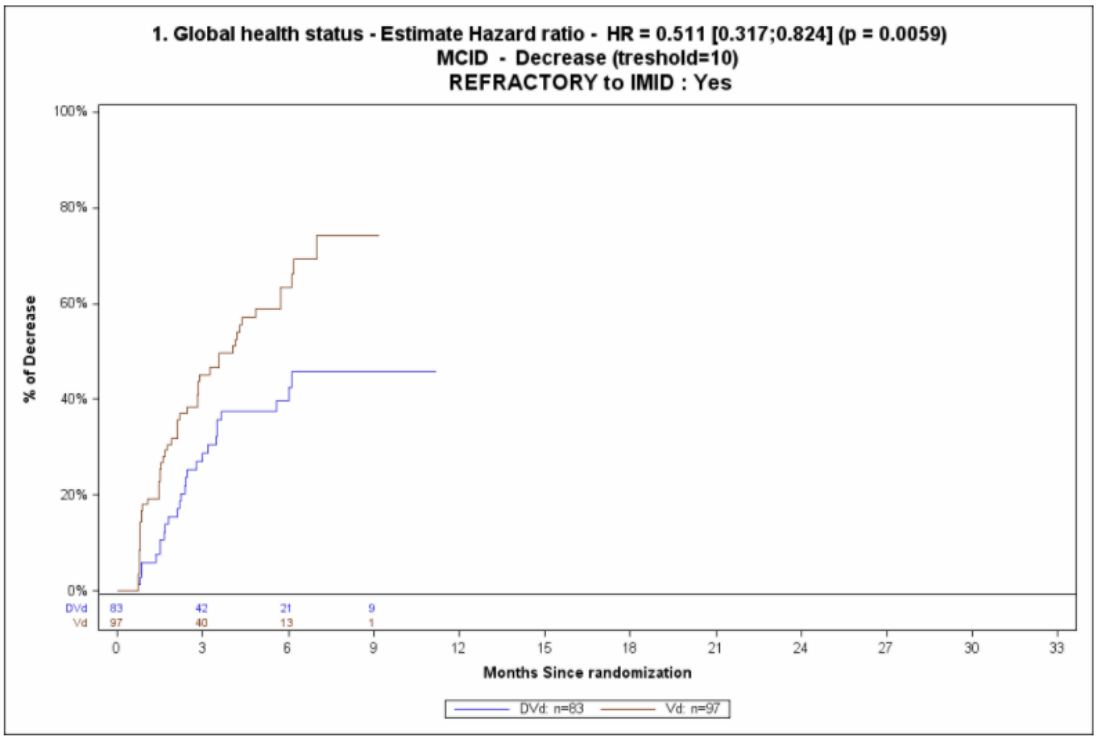
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung MCID ≥10 — Vorbehandlung mit Bortezomib – ja (1. Datenschnitt)



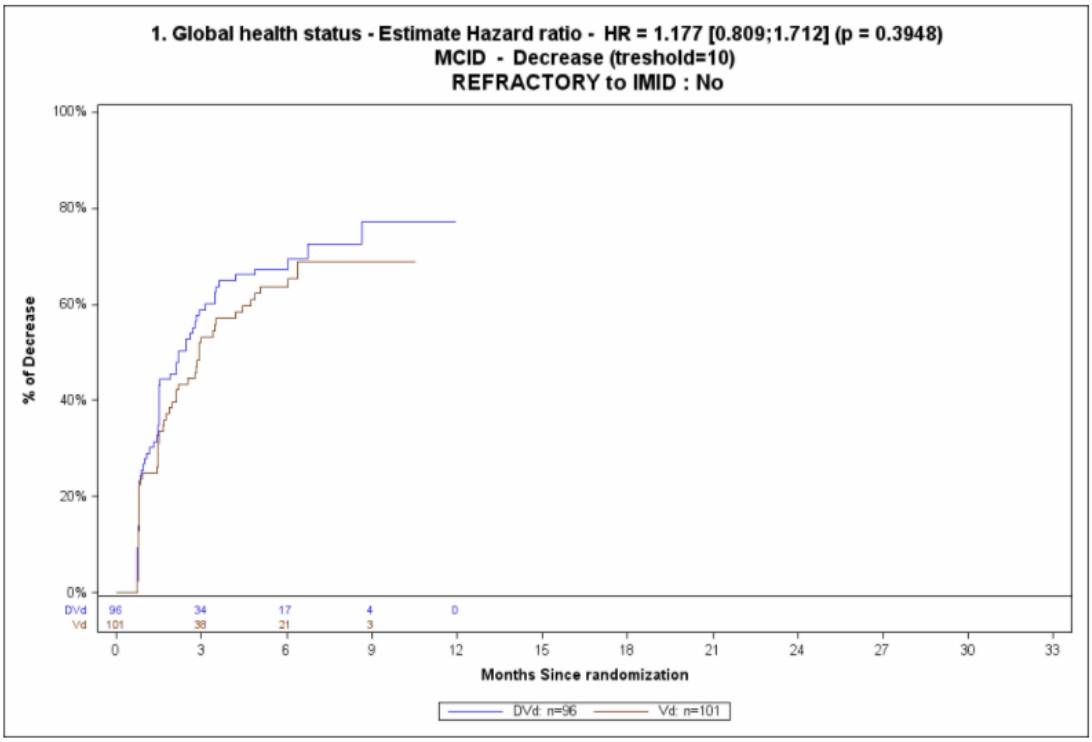
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung MCID ≥10 — Vorbehandlung mit Bortezomib – nein (1. Datenschnitt)



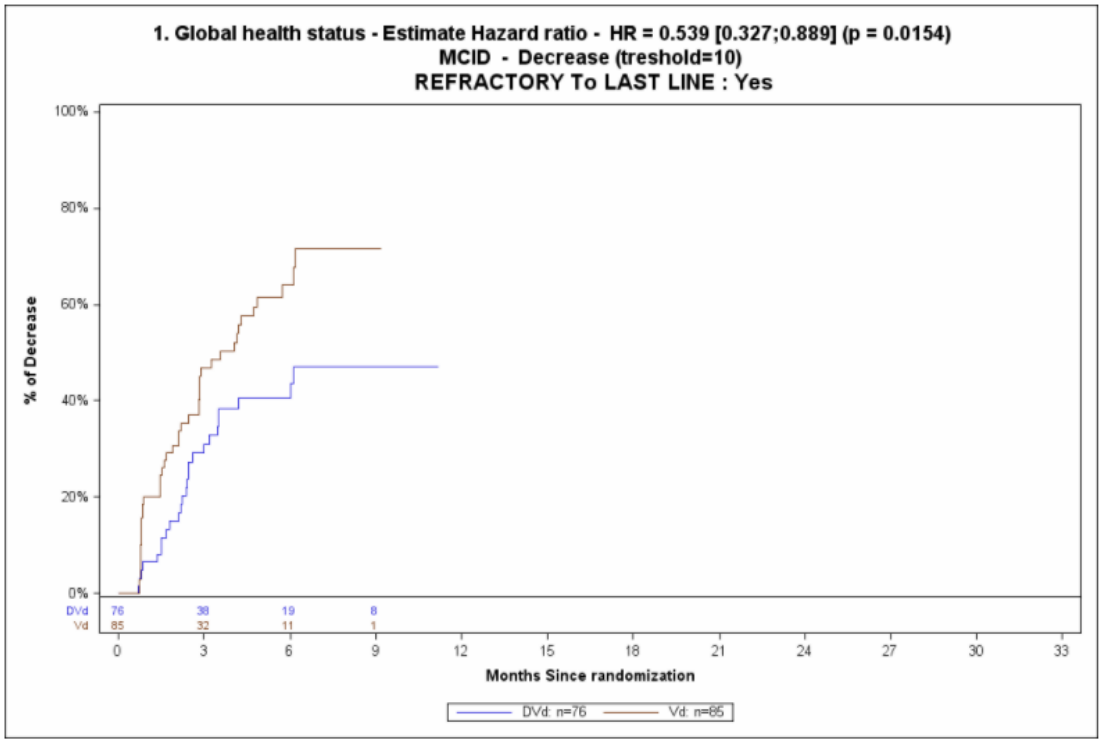
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung MCID ≥10 — refraktär gegenüber IMiD – ja (1. Datenschnitt)



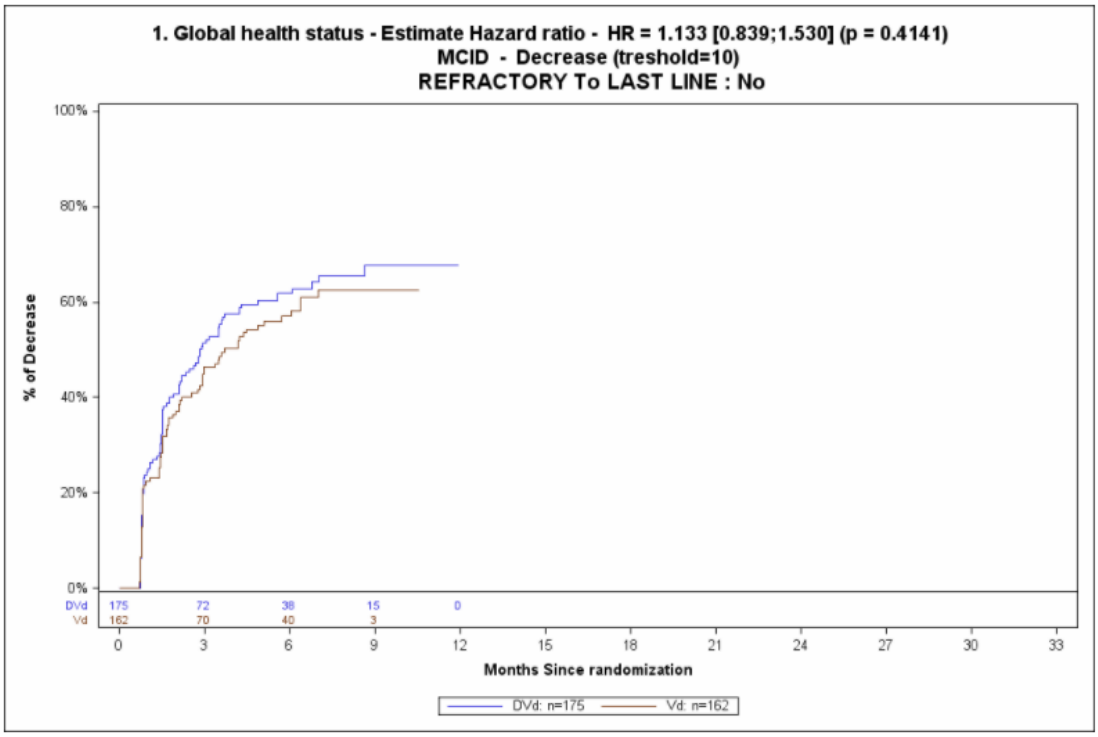
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung MCID ≥10 — refraktär gegenüber IMiD – nein (1. Datenschnitt)



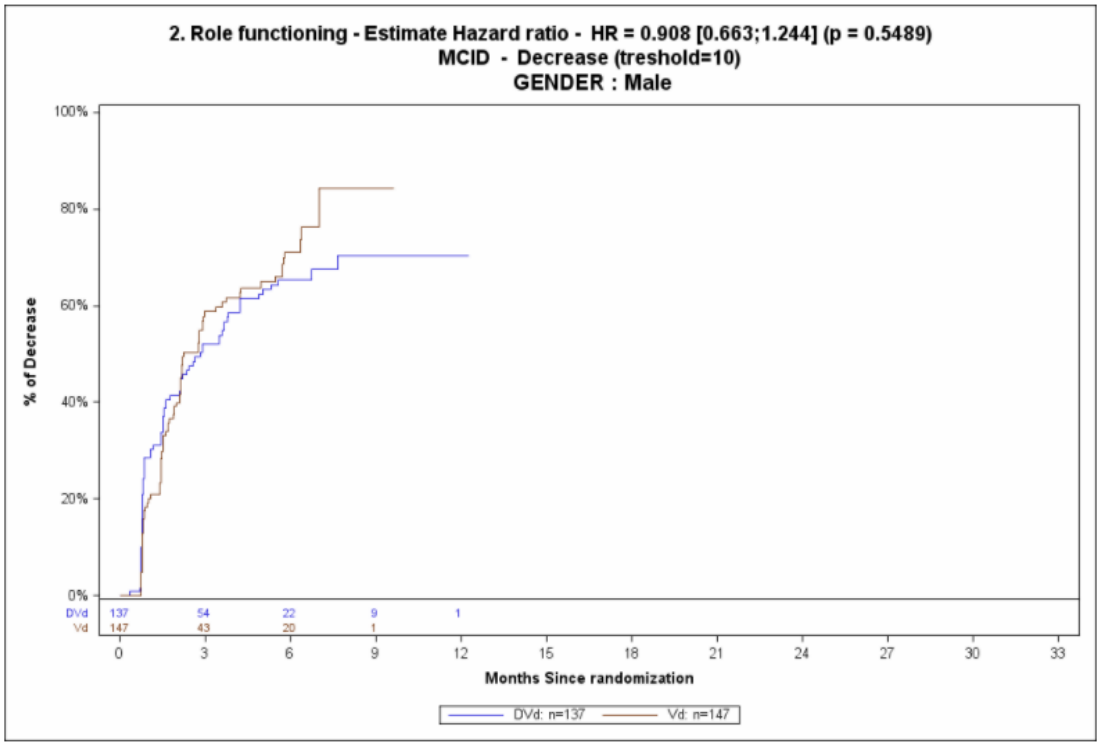
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung MCID ≥10 — refraktär gegenüber letzter Therapielinie – ja (1. Datenschnitt)



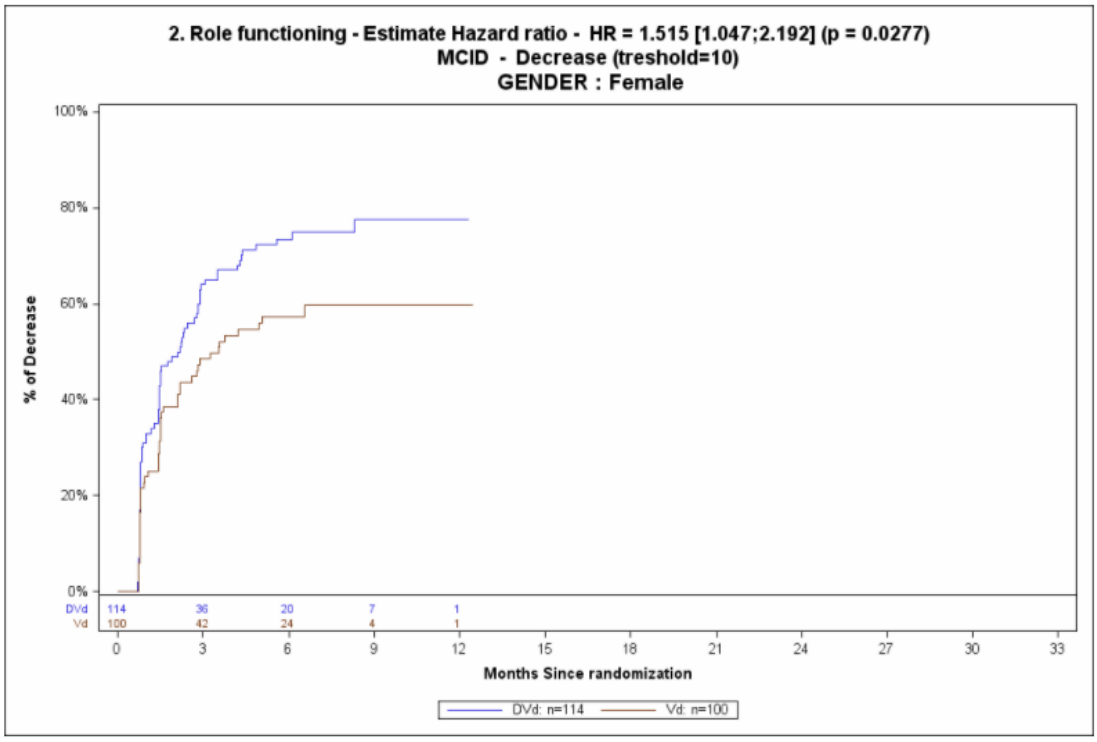
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand – Verschlechterung MCID ≥10 — refraktär gegenüber letzter Therapielinie – nein (1. Datenschnitt)



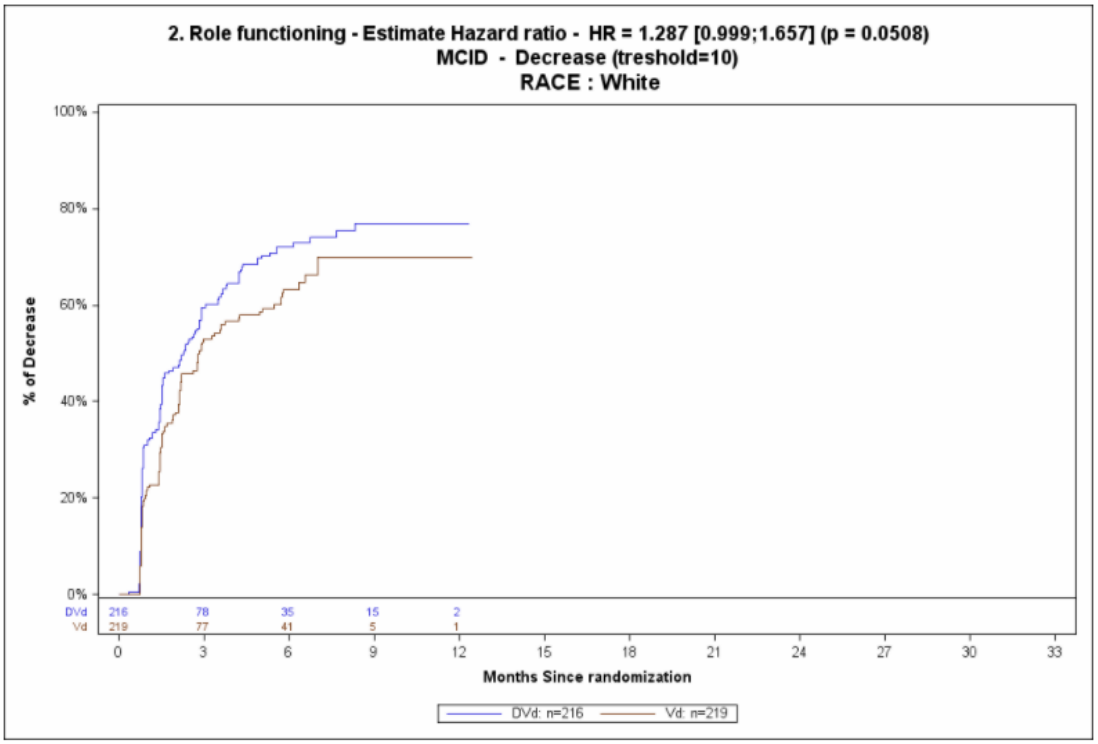
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verschlechterung MCID ≥10 – Rollenfunktion – Geschlecht – männlich (1. Datenschnitt)



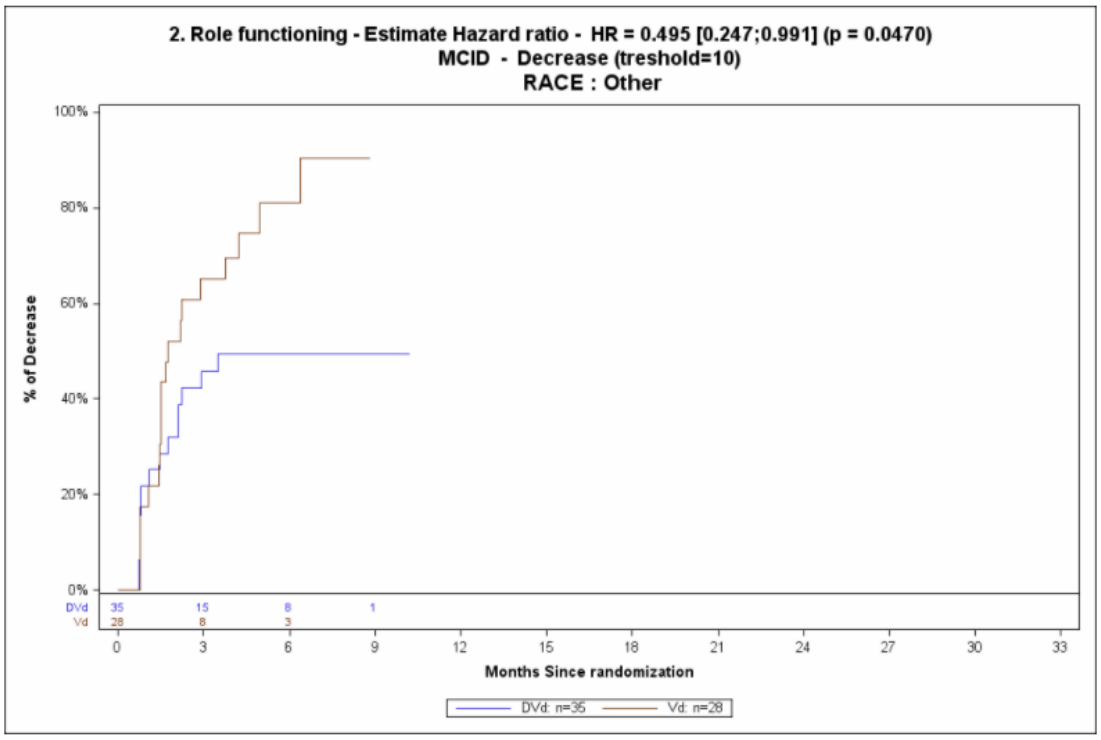
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verschlechterung MCID ≥10 – Rollenfunktion – Geschlecht – weiblich (1. Datenschnitt)



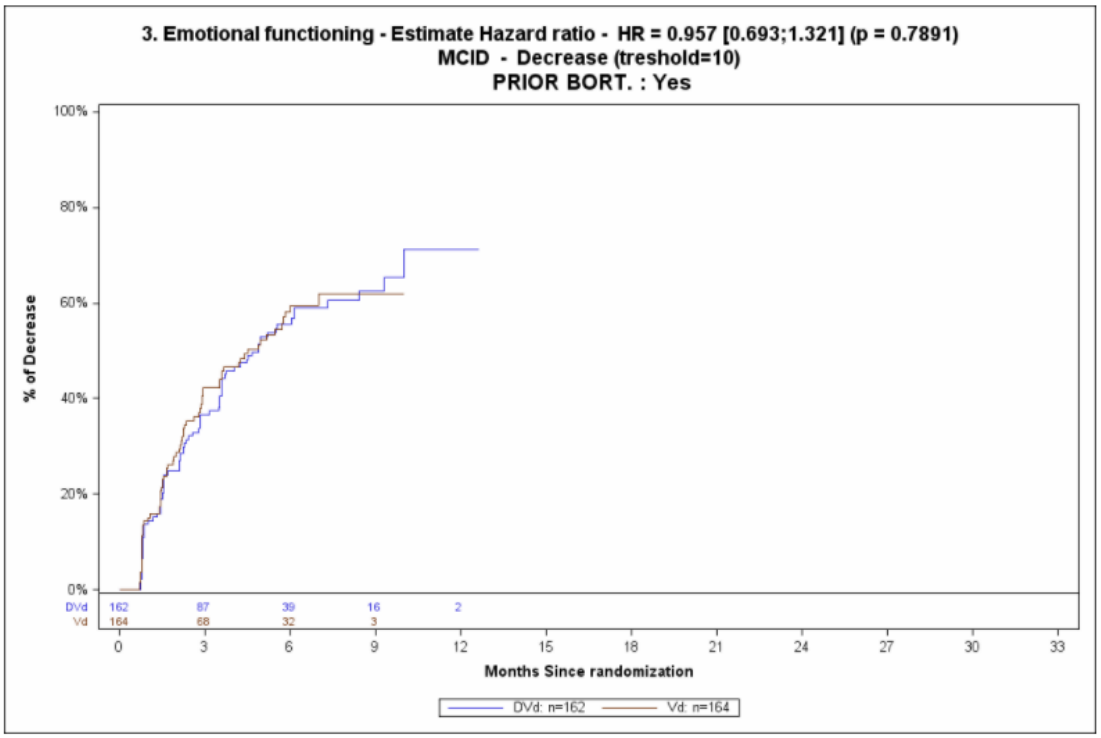
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verschlechterung MCID ≥10 – Rollenfunktion – ethnische Herkunft – kaukasisch (1. Datenschnitt)



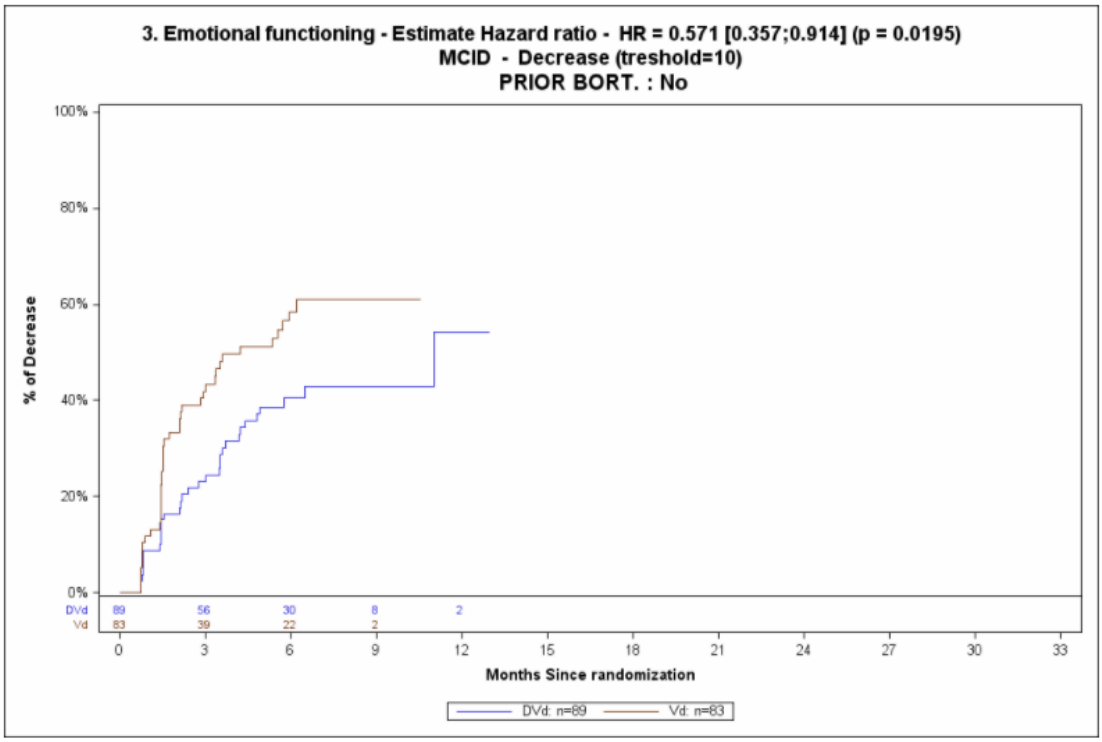
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verschlechterung MCID ≥10 – Rollenfunktion – ethnische Herkunft – andere (1. Datenschnitt)



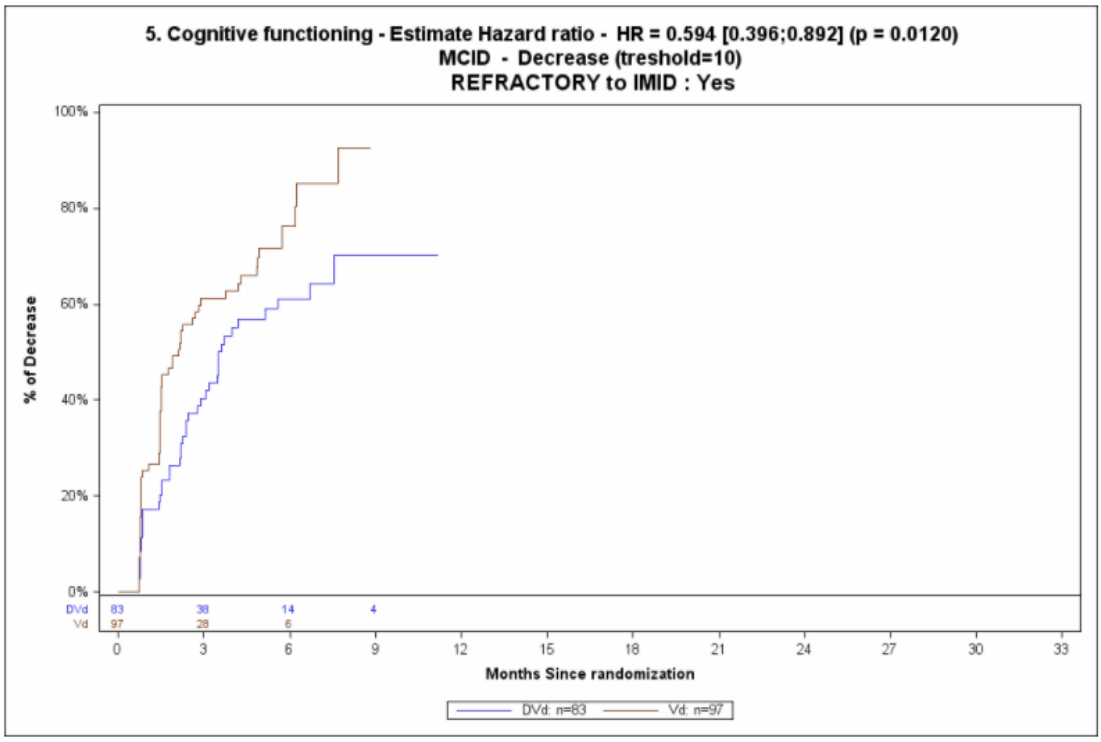
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verschlechterung MCID ≥10 – Emotionales Befinden – Vorbehandlung mit Bortezomib – ja (1. Datenschnitt)



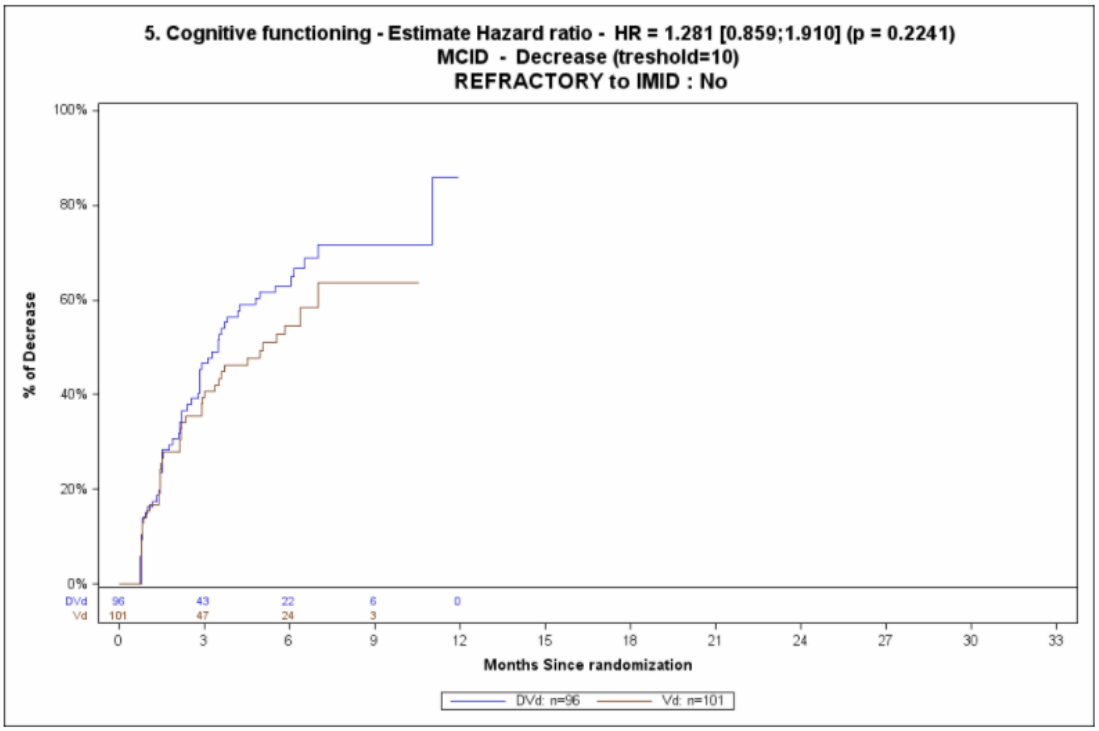
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verschlechterung MCID ≥10 – Emotionales Befinden – Vorbehandlung mit Bortezomib – nein (1. Datenschnitt)



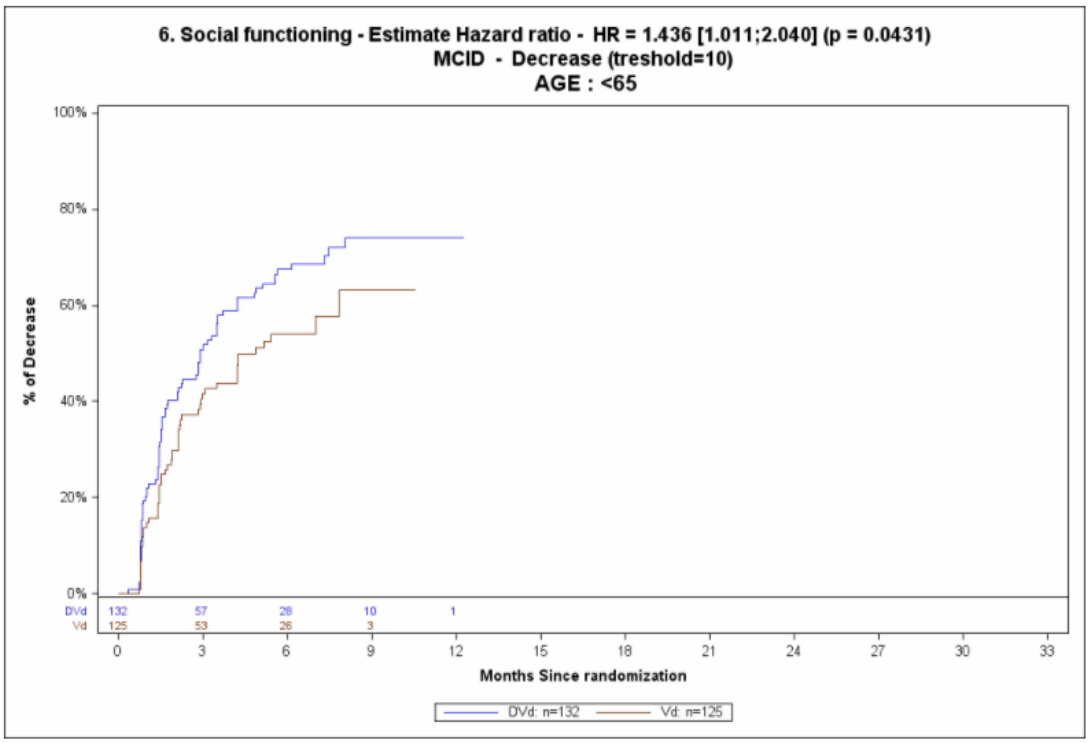
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verschlechterung MCID ≥10 – Kognitive Funktion – refraktär gegenüber IMiD – ja (1. Datenschnitt)



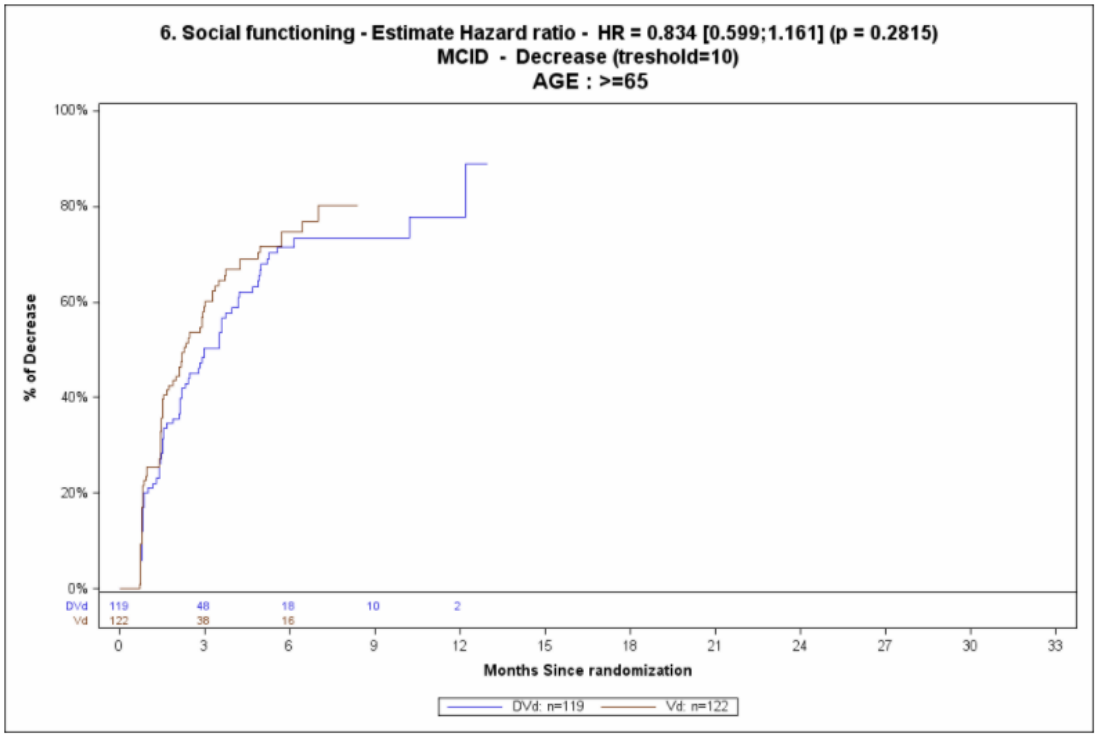
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verschlechterung MCID ≥10 – Kognitive Funktion – refraktär gegenüber IMiD – nein (1. Datenschnitt)



EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verschlechterung MCID ≥10 – Soziale Funktion – Alter – <65 (1. Datenschnitt)



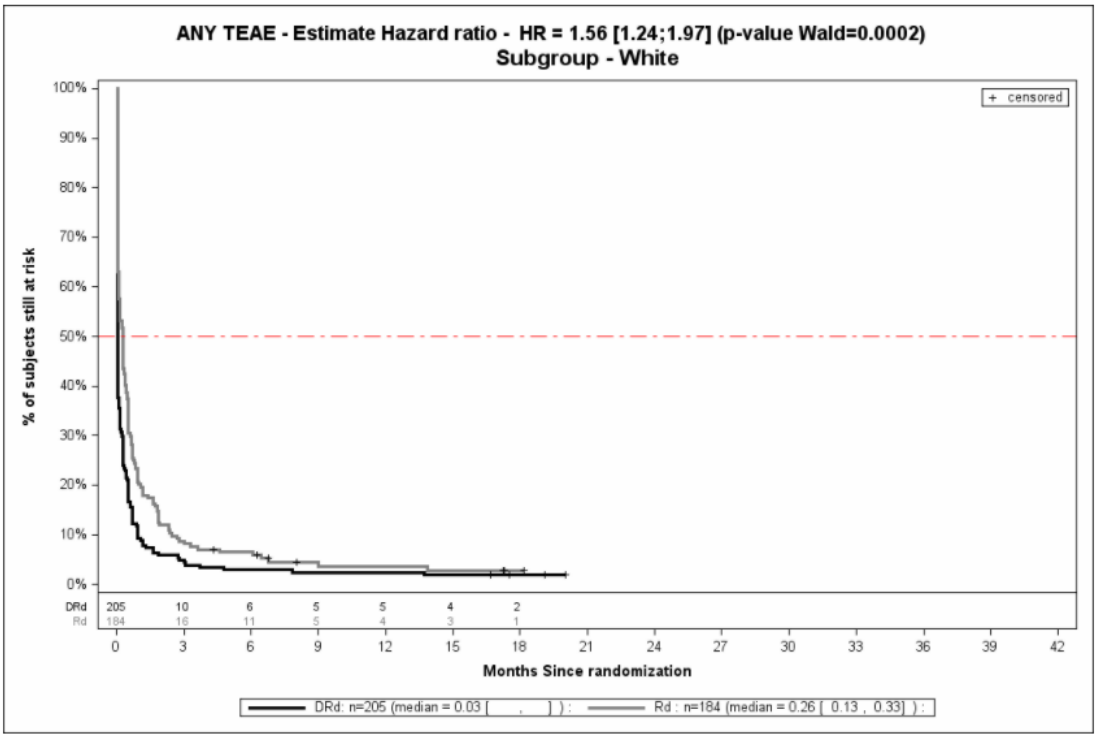
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Verschlechterung MCID ≥10 – Soziale Funktion – Alter – ≥65 (1. Datenschnitt)



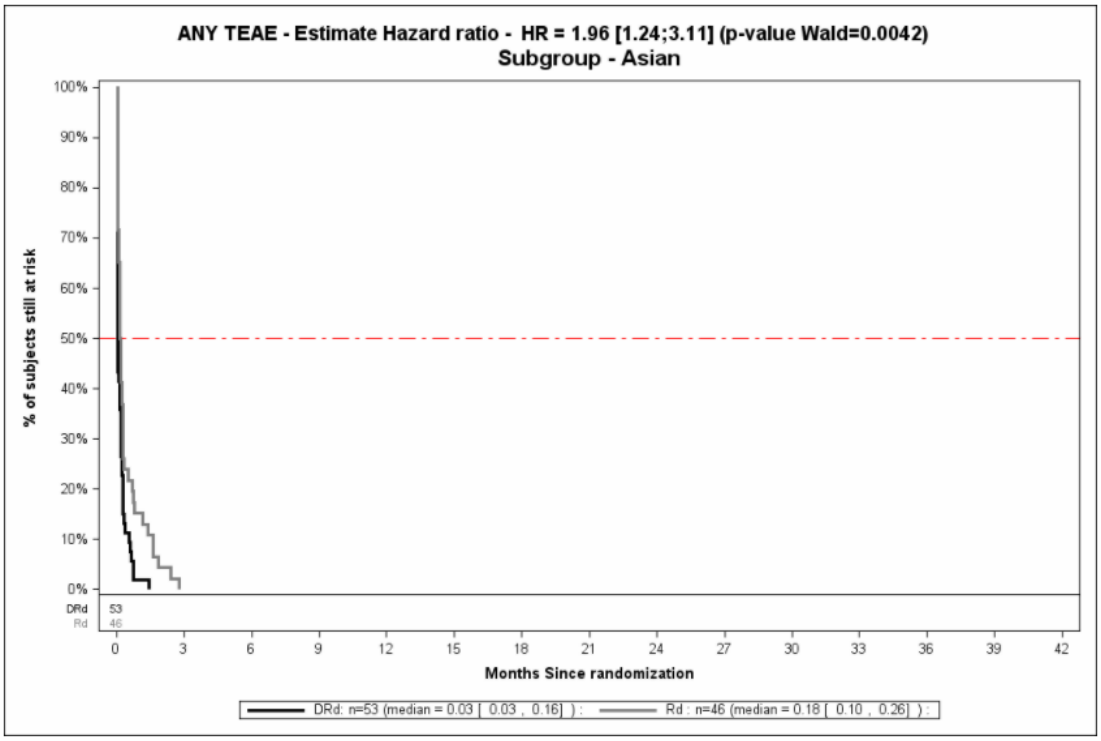
4.3.1.3.2.3 Nebenwirkungen - Sicherheit und Verträglichkeit

POLLUX

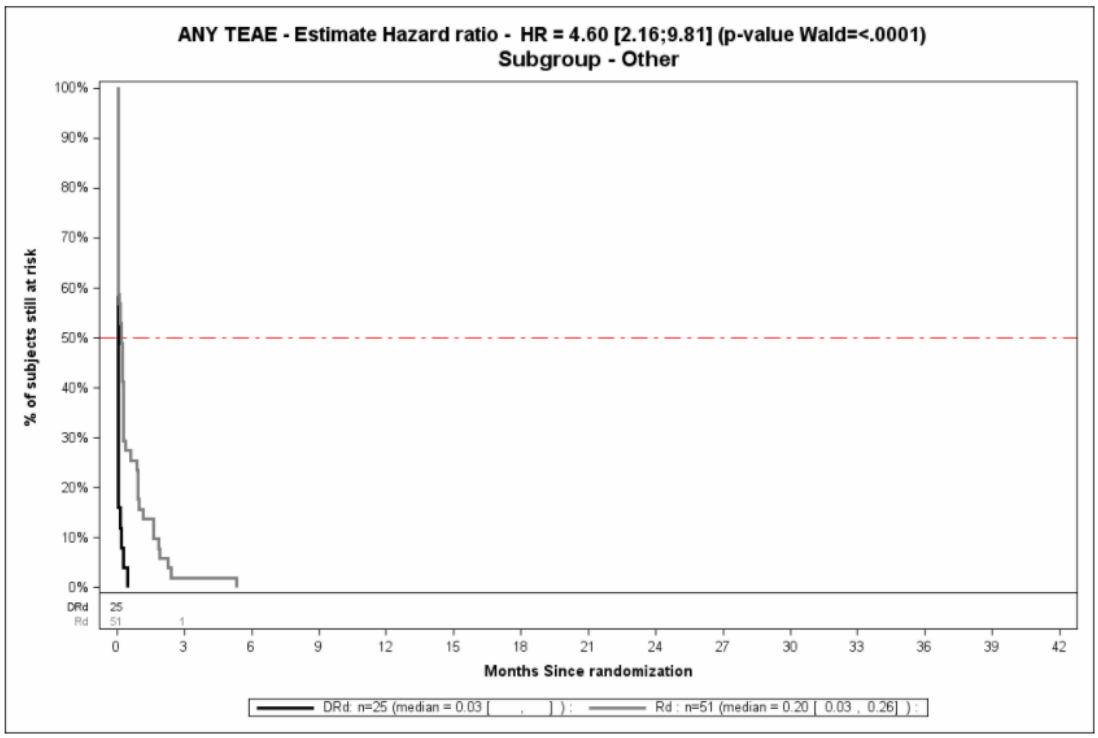
Jegliches UE – ethnische Herkunft – kaukasisch (2. Datenschnitt)



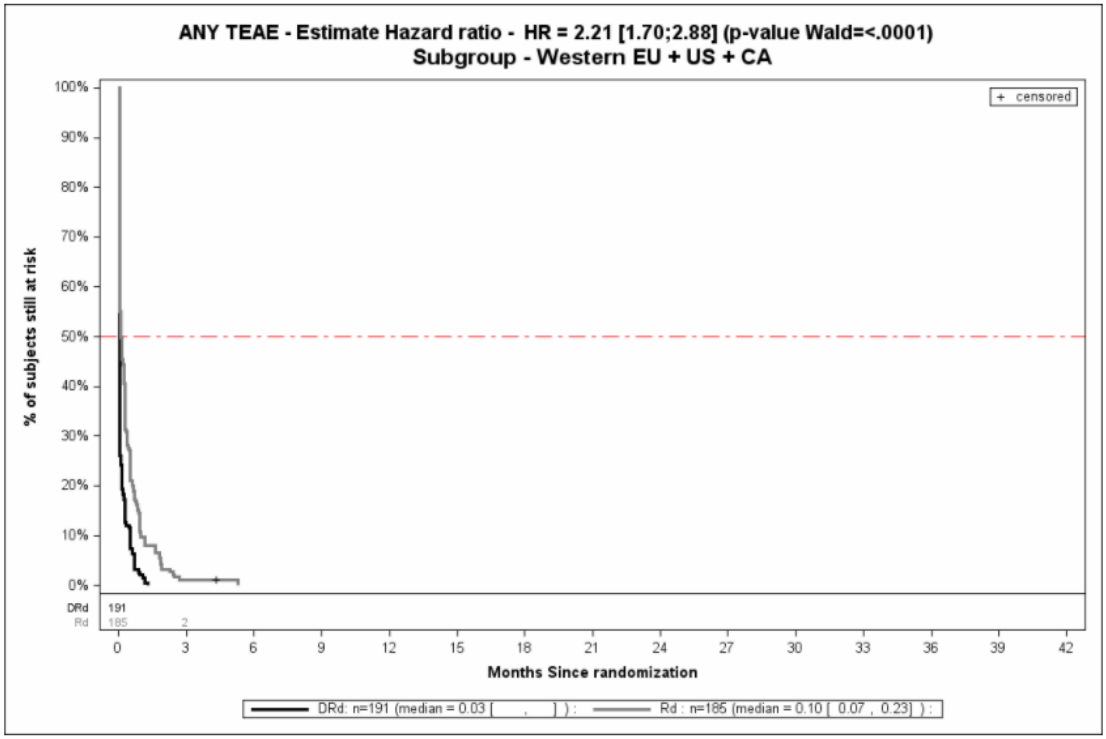
Jegliches UE – ethnische Herkunft – asiatisch (2. Datenschnitt)



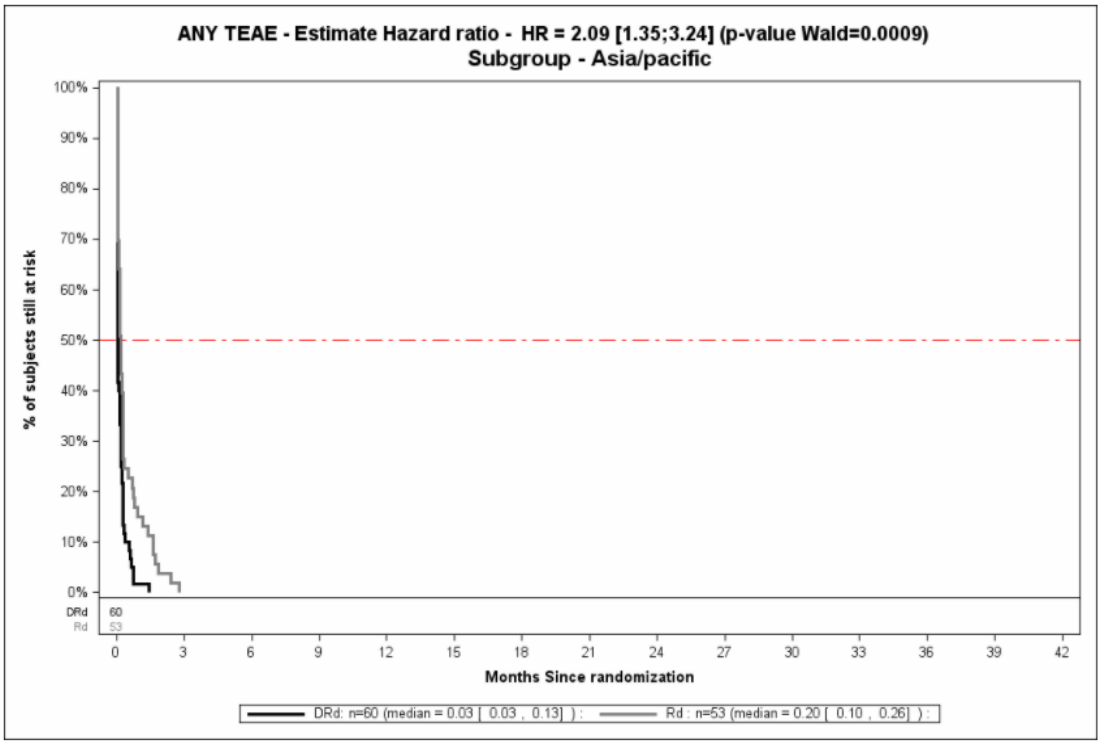
Jegliches UE – ethnische Herkunft – andere (2. Datenschnitt)



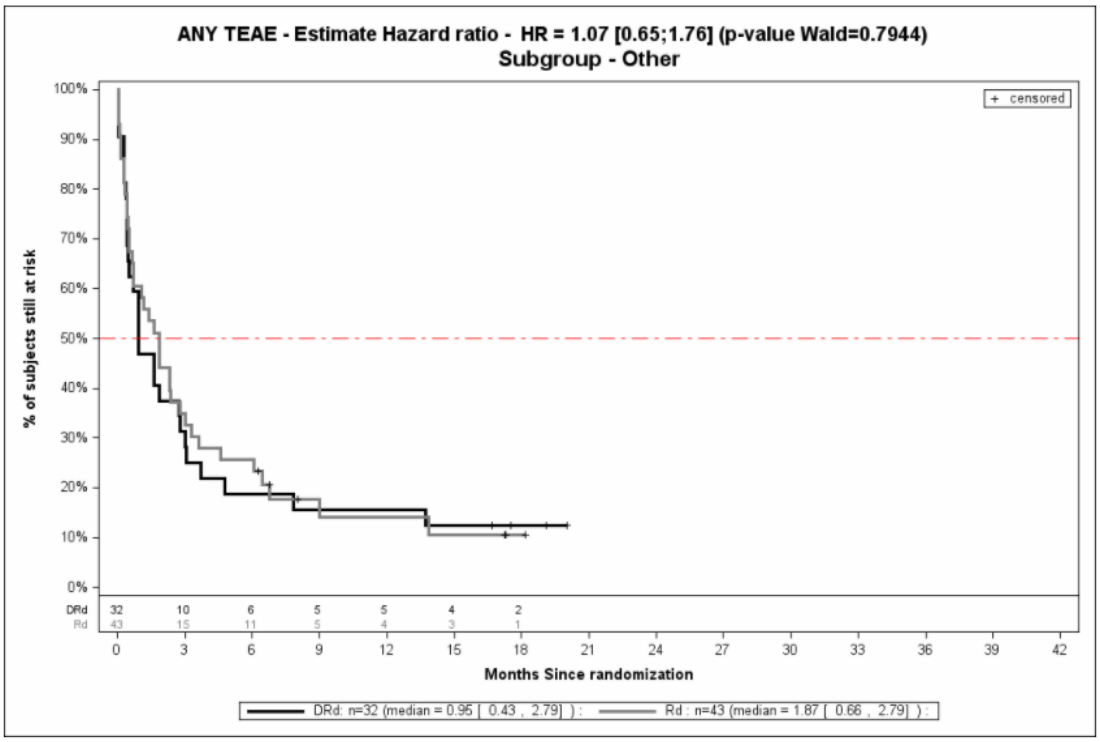
Jegliches UE – geografische Region – West-EU+USA+Kanada (2. Datenschnitt)



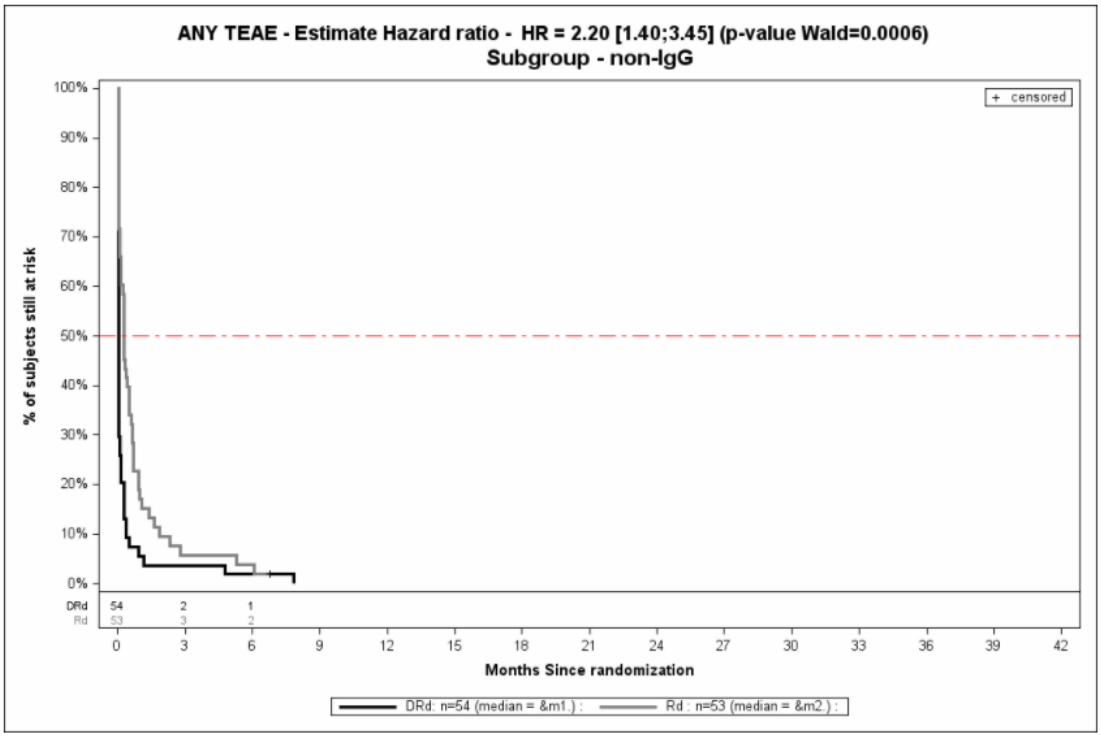
Jegliches UE – geografische Region – Asien-Pazifik (2. Datenschnitt)



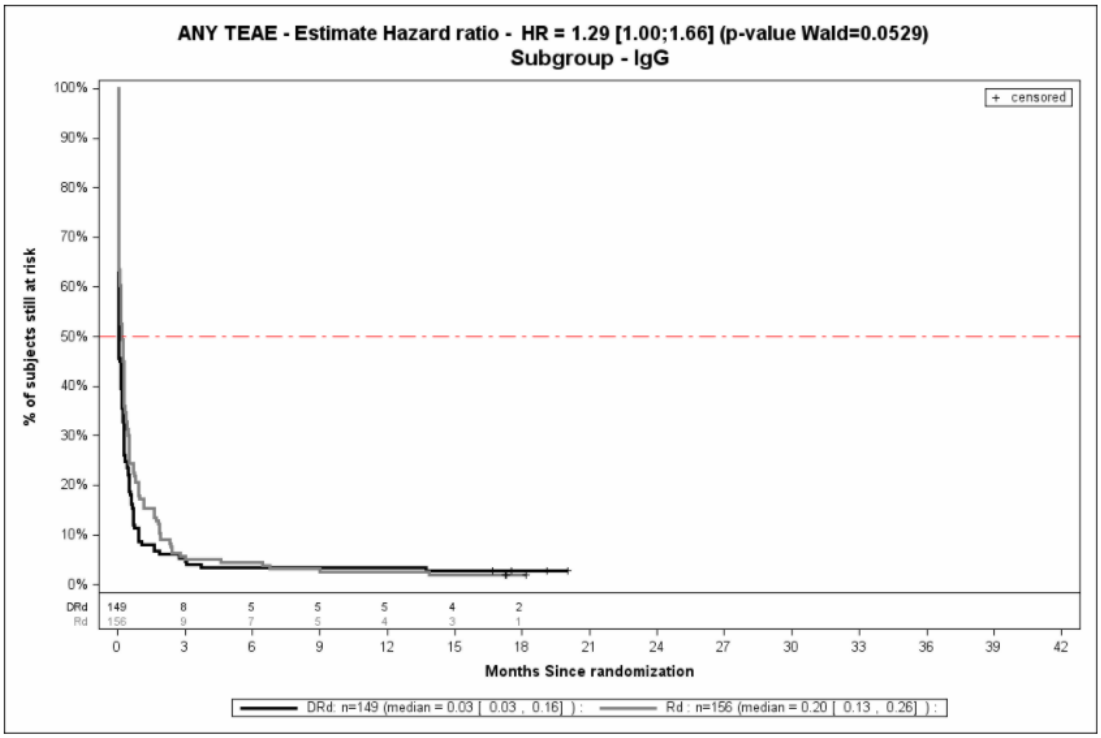
Jegliches UE – geografische Region – andere (2. Datenschnitt)



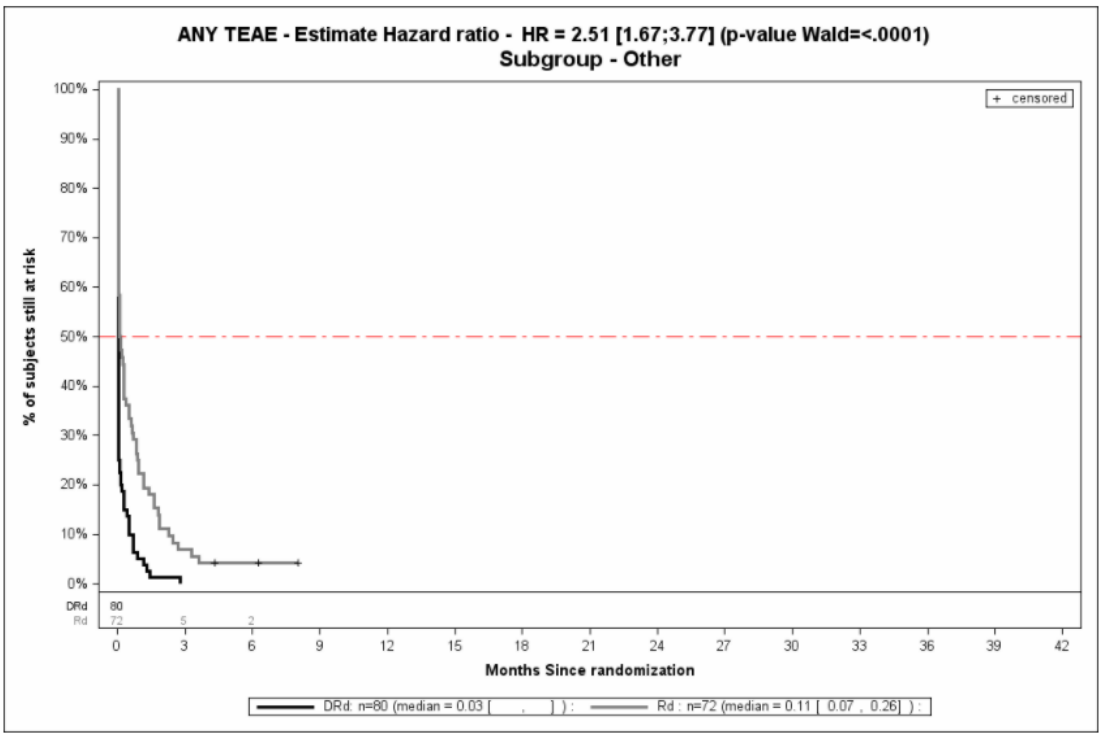
Jegliches UE – Typ des messbaren Krankheitsmarkers – nicht-IgG (2. Datenschnitt)



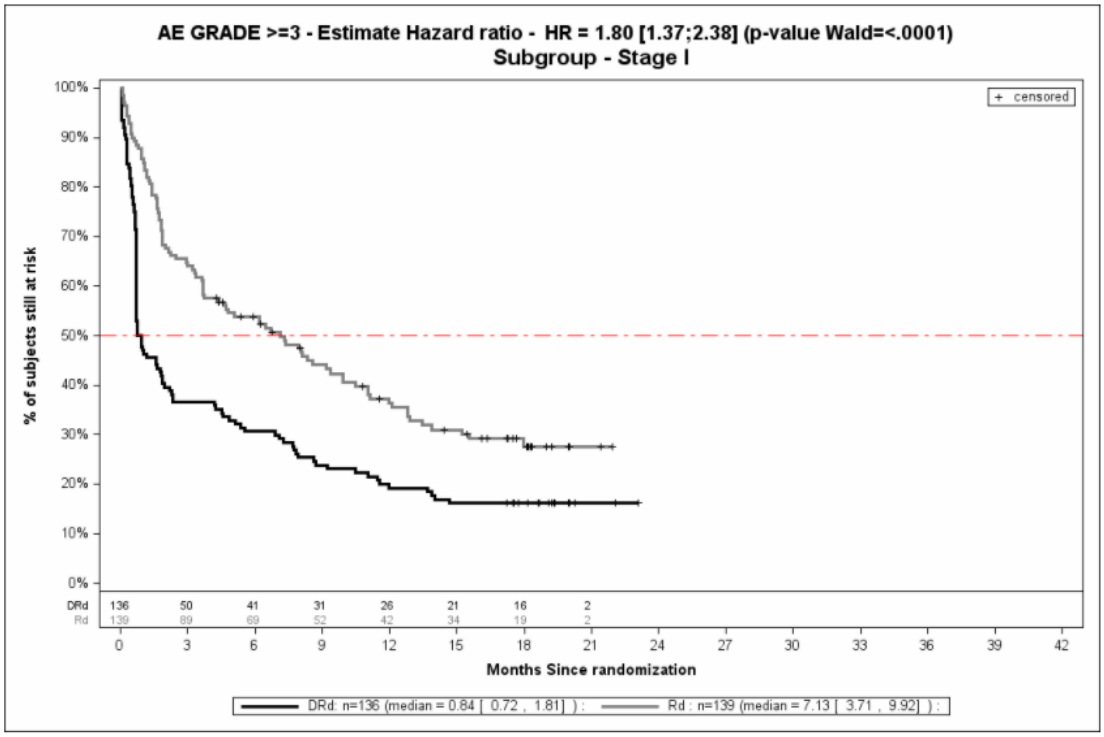
Jegliches UE – Typ des messbaren Krankheitsmarkers – IgG (2. Datenschnitt)



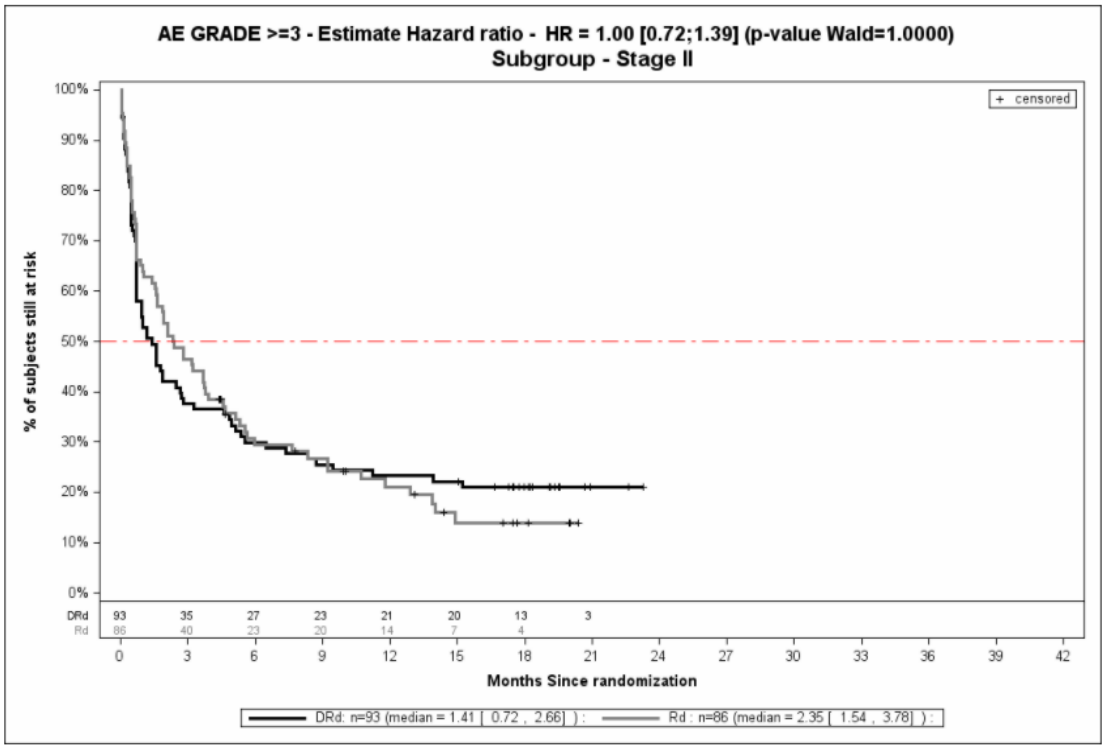
Jegliches UE – Typ des messbaren Krankheitsmarkers – andere (2. Datenschnitt)



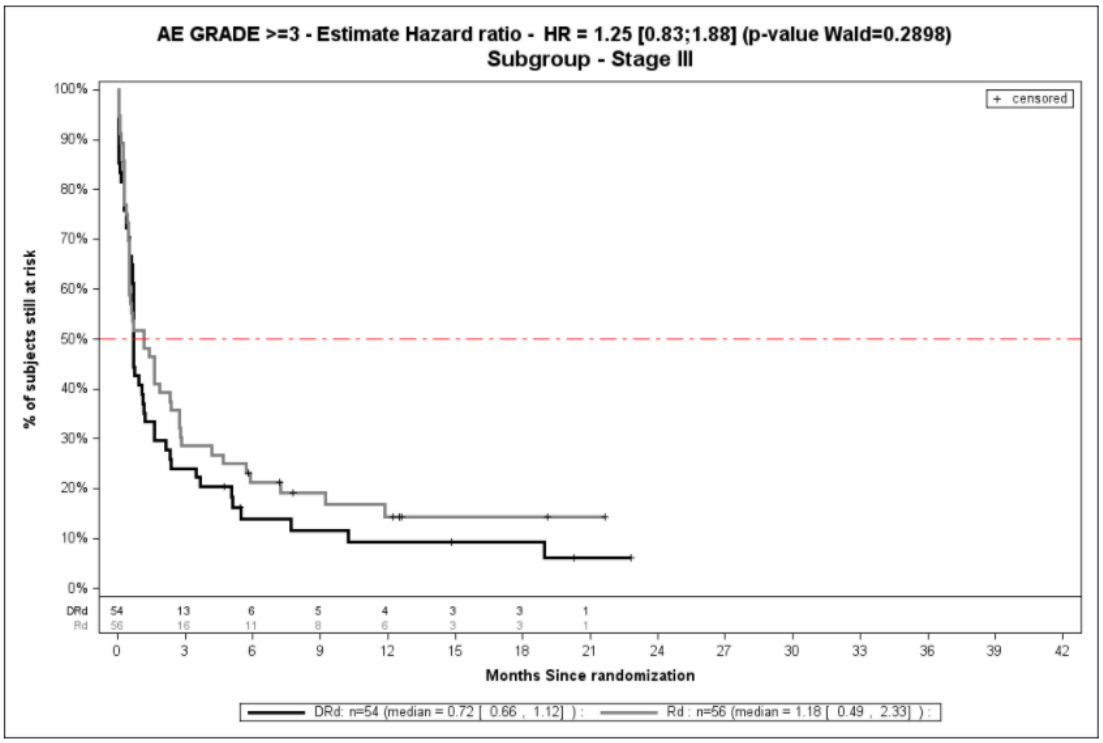
UE CTCAE-Grad ≥3 – ISS-Staging – Stadium I (2. Datenschnitt)



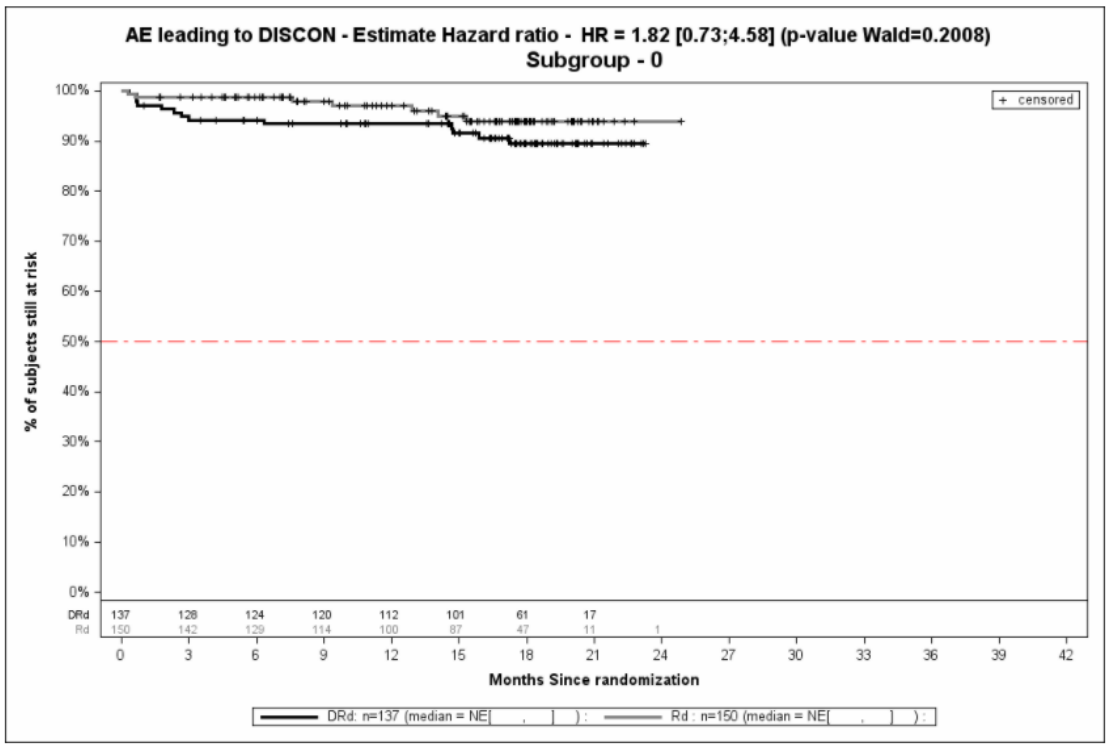
UE CTCAE-Grad ≥3 – ISS-Staging – Stadium II (2. Datenschnitt)



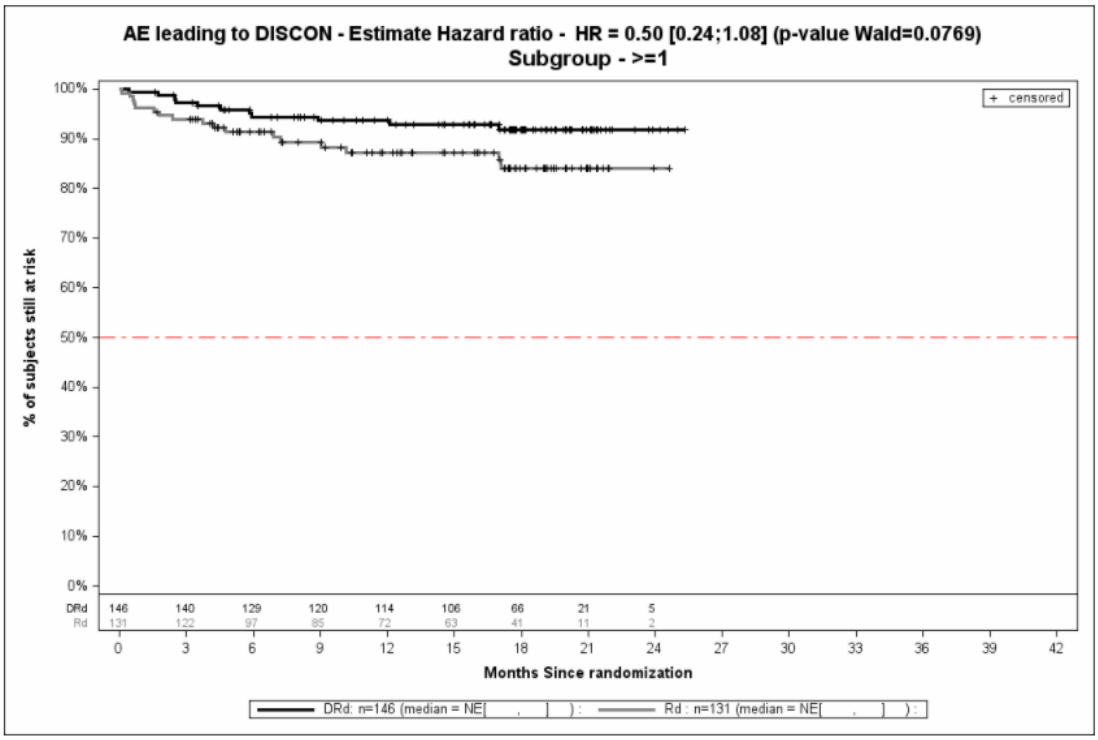
UE CTCAE-Grad ≥3 – ISS-Staging – Stadium III (2. Datenschnitt)



UE, die zum Therapieabbruch führten – ECOG – 0 (2. Datenschnitt)

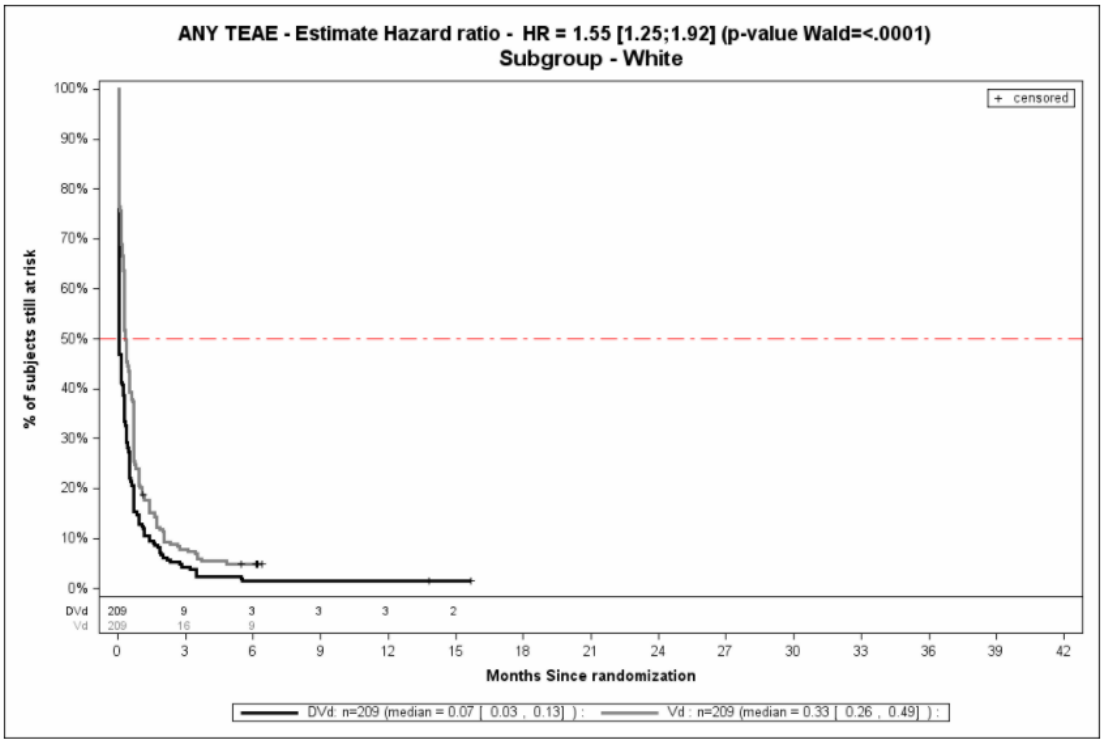


UE, die zum Therapieabbruch führten – ECOG – ≥1 (2. Datenschnitt)

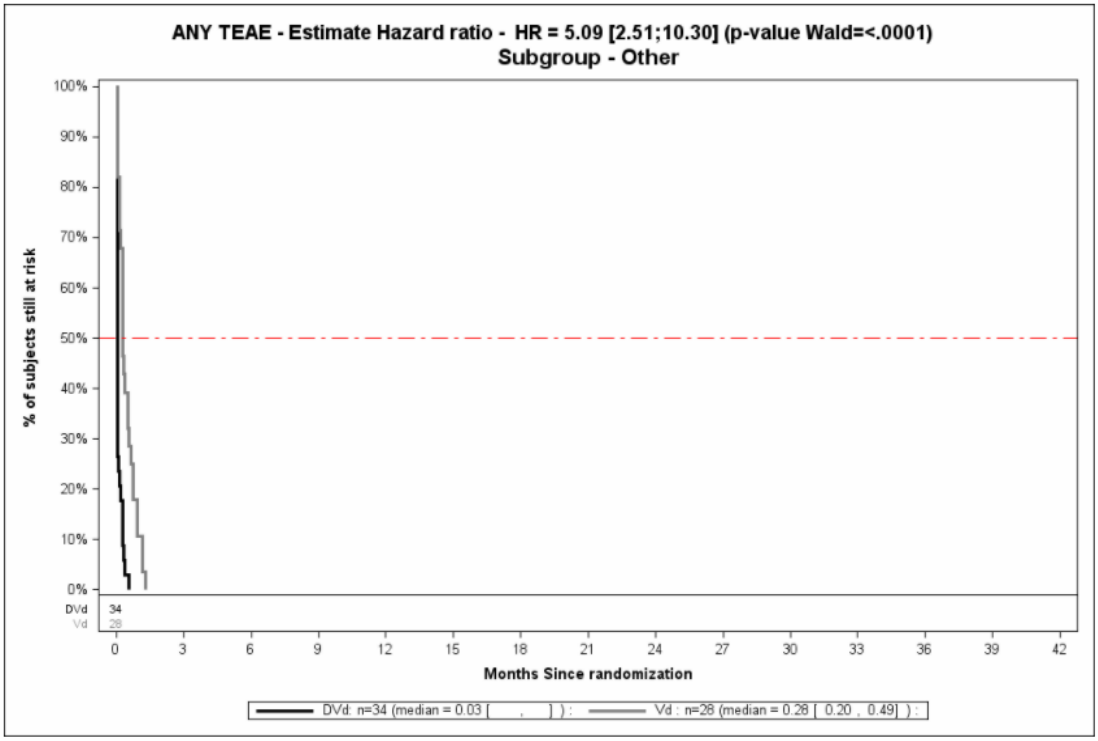


CASTOR

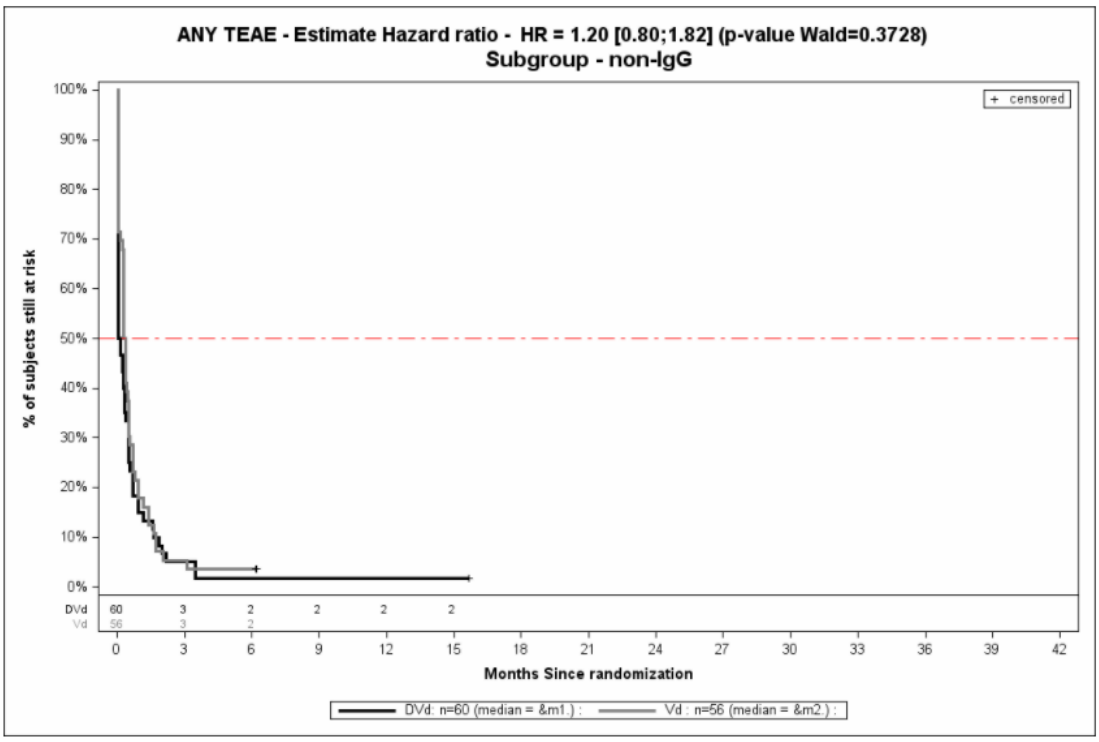
Jegliches UE – ethnische Herkunft – kaukasisch (2. Datenschnitt)



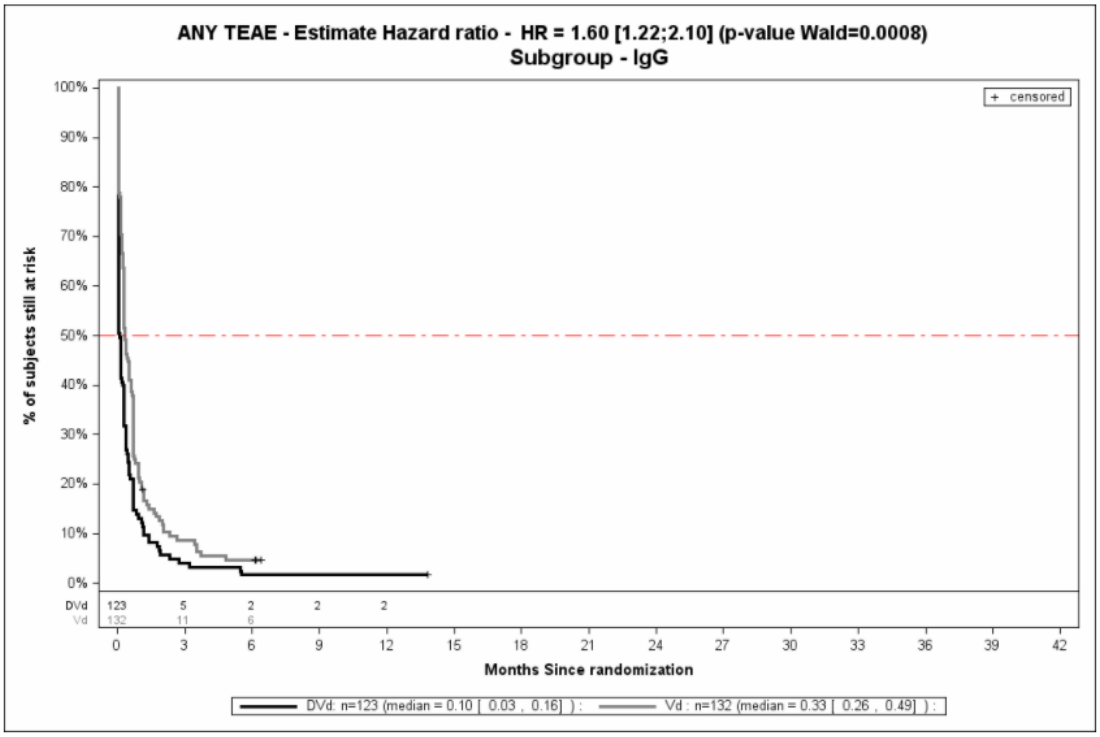
Jegliches UE – ethnische Herkunft – andere (2. Datenschnitt)



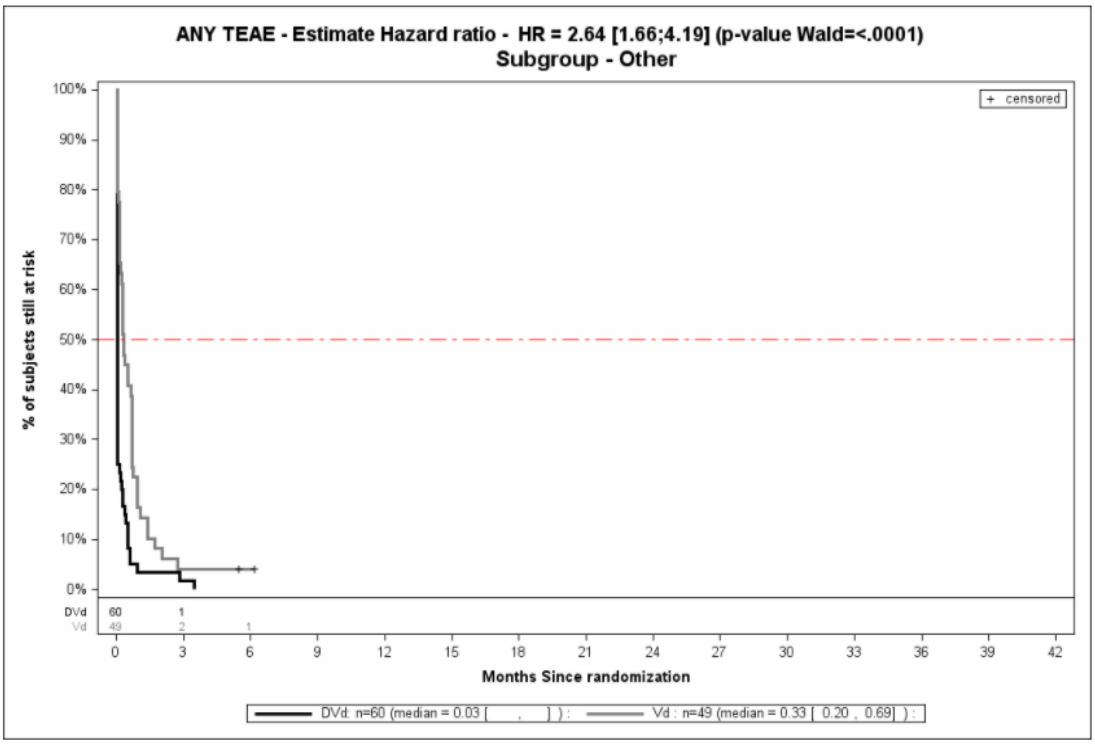
Jegliches UE – Typ des messbaren Krankheitsmarkers – nicht-IgG (2. Datenschnitt)



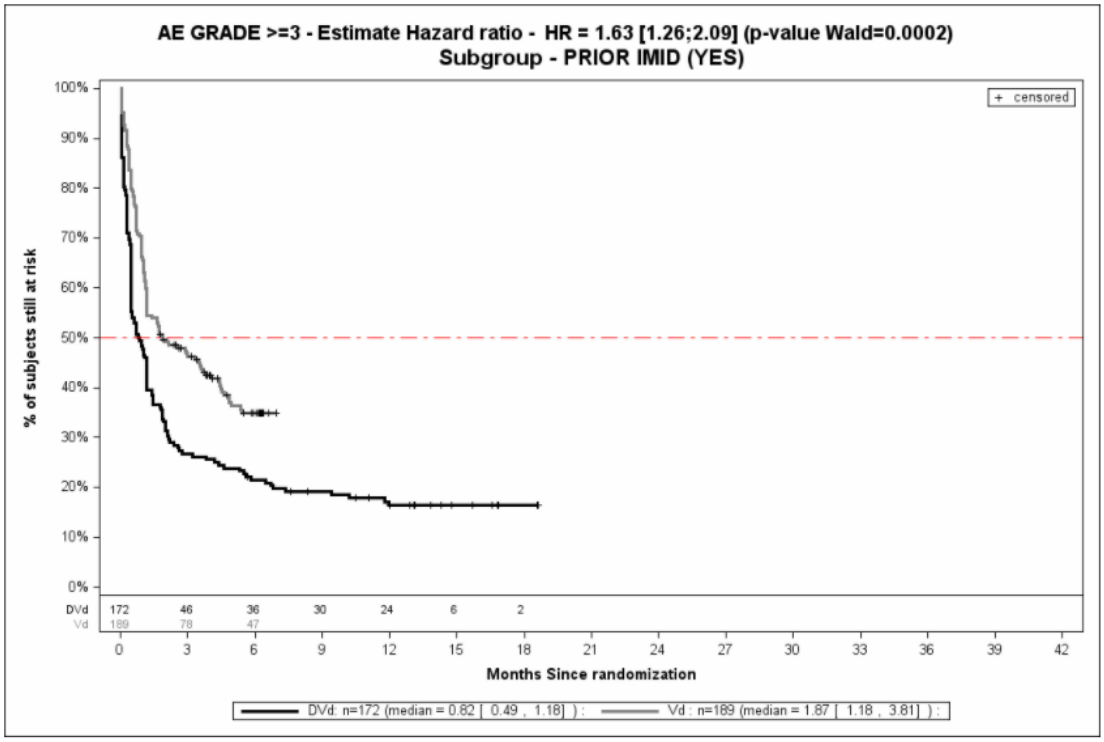
Jegliches UE – Typ des messbaren Krankheitsmarkers – IgG (2. Datenschnitt)



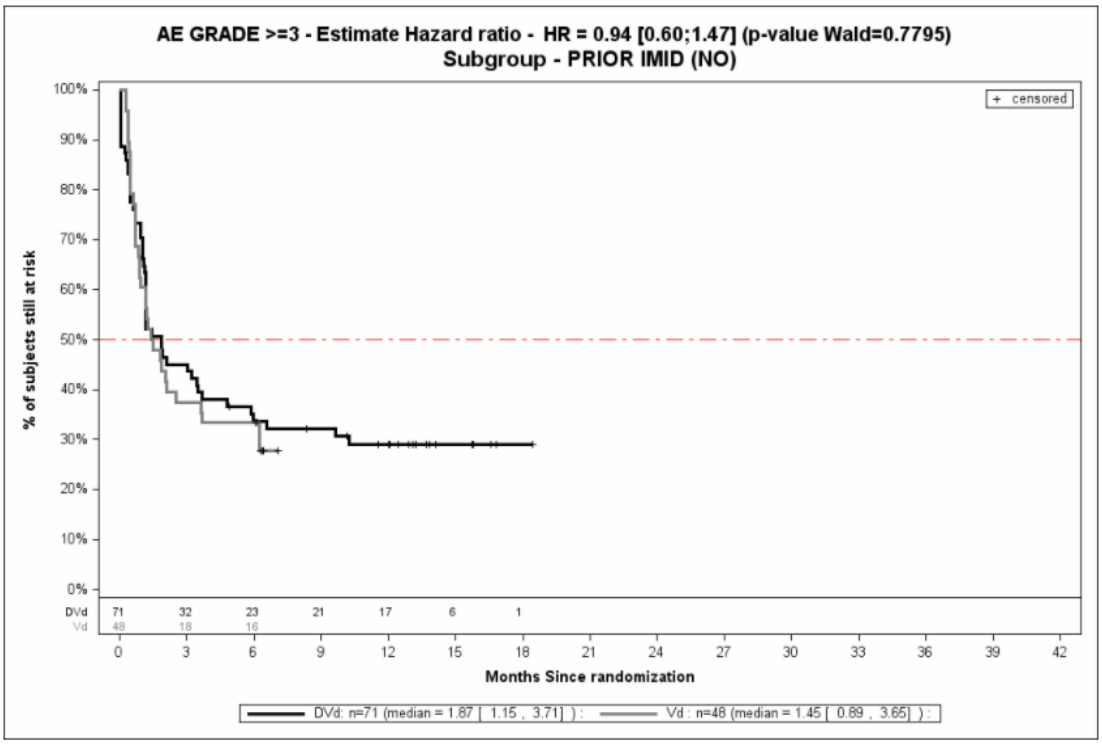
Jegliches UE – Typ des messbaren Krankheitsmarkers – andere (2. Datenschnitt)



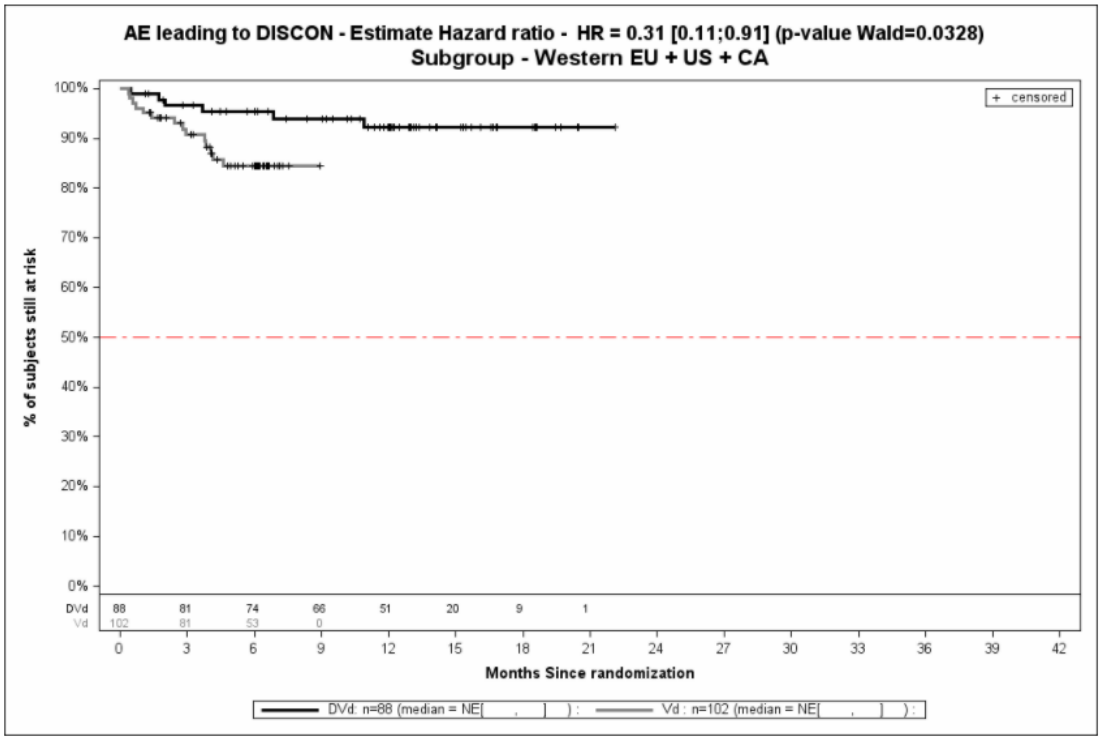
UE CTCAE-Grad ≥3 – Vorbehandlung mit IMiD – ja (2. Datenschnitt)



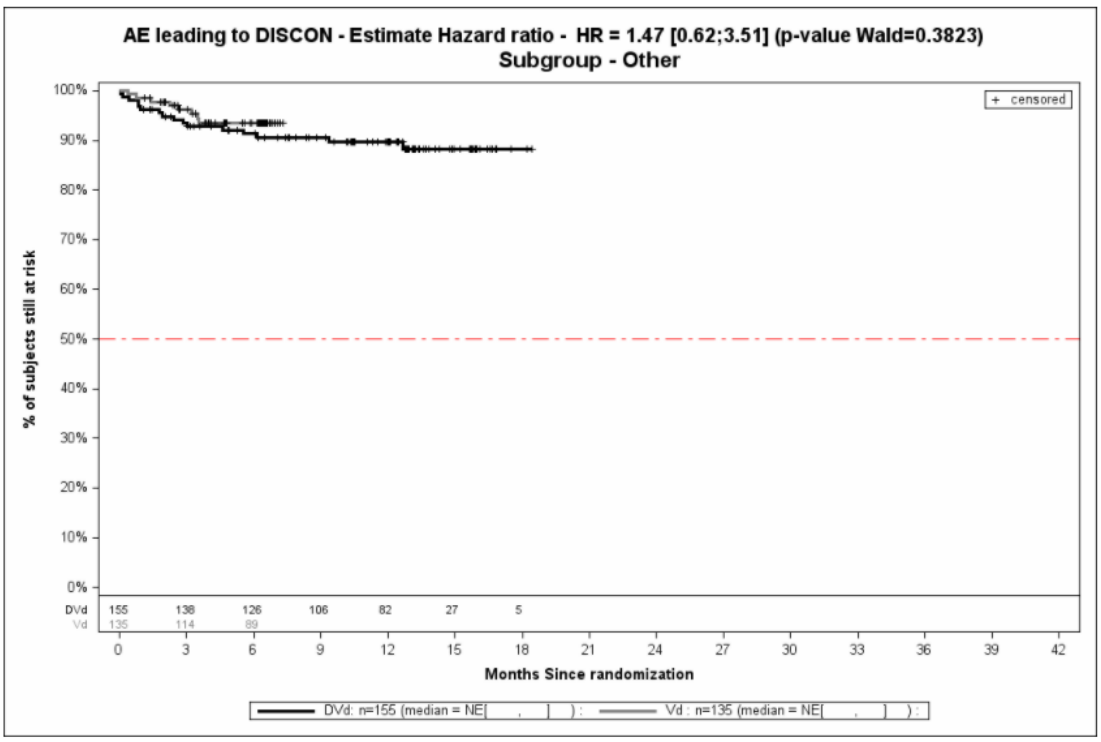
UE CTCAE-Grad ≥3 – Vorbehandlung mit IMiD – nein (2. Datenschnitt)



UE, die zum Therapieabbruch führten – geografische Region – West-EU+USA (2. Datenschnitt)



UE, die zum Therapieabbruch führten – geografische Region – andere (2. Datenschnitt)



Modul 4 B

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.

Die Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms erfolgt gemäß ISS. Hierfür werden zwei Eiweißwerte, das β2-Mikroglobulin und Albumin, herangezogen. Dieses wurde in der Publikation von Kumar et al. für die Gesamtkohorte dargestellt [3], liegt jedoch für den hier durchgeführten historischen Vergleich mit Individualdaten nicht vor. Darum wurde für die Subgruppenanalyse hinsichtlich der Krankheitsschwere β2-Mikroglobulin und Albumin separat betrachtet.

4.3.2.3.1.2 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 ***Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.****.*

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt ***Fehler! V erweisquelle konnte nicht gefunden werden.*** *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.

Suche nach RCT und weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes

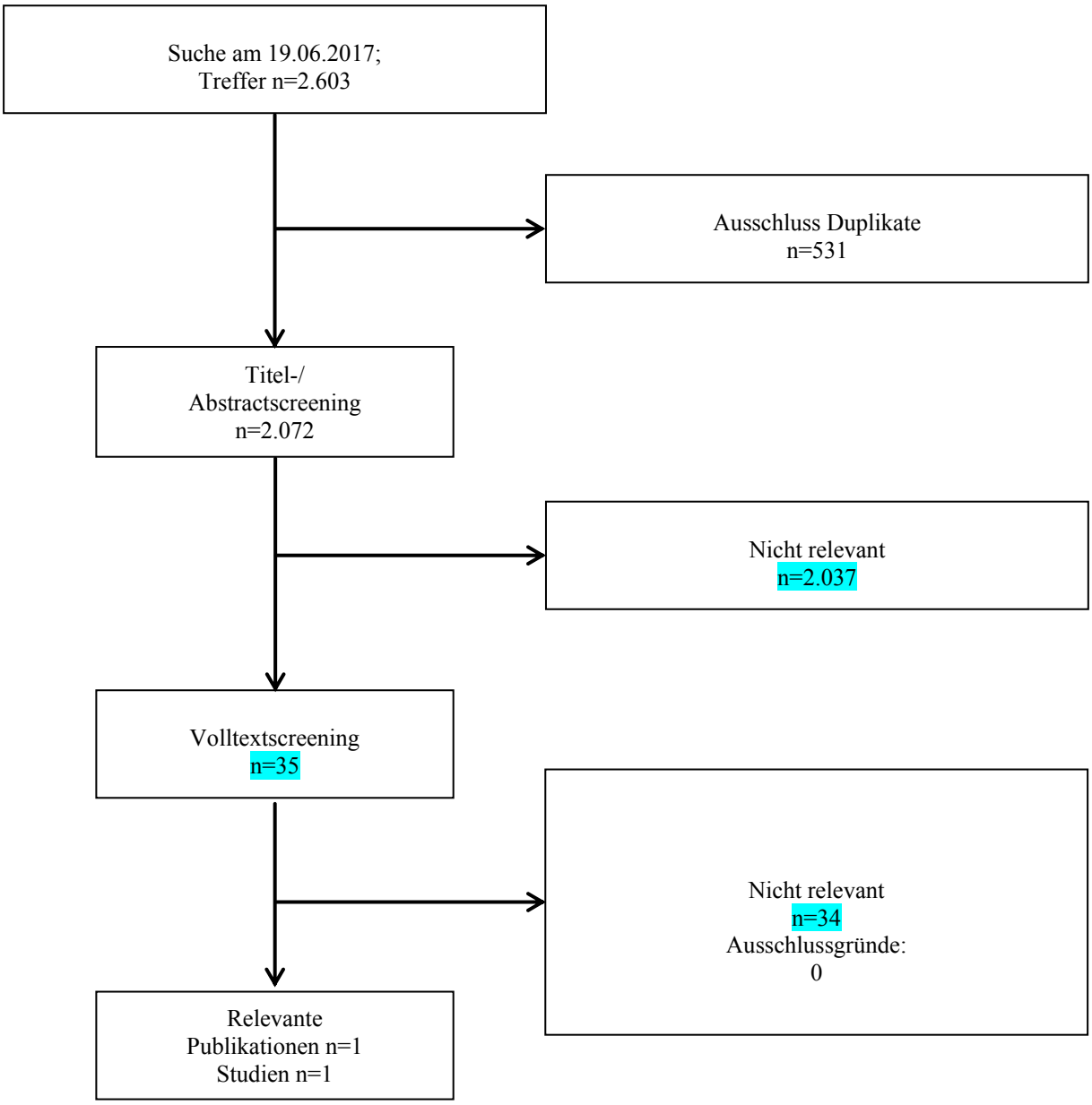
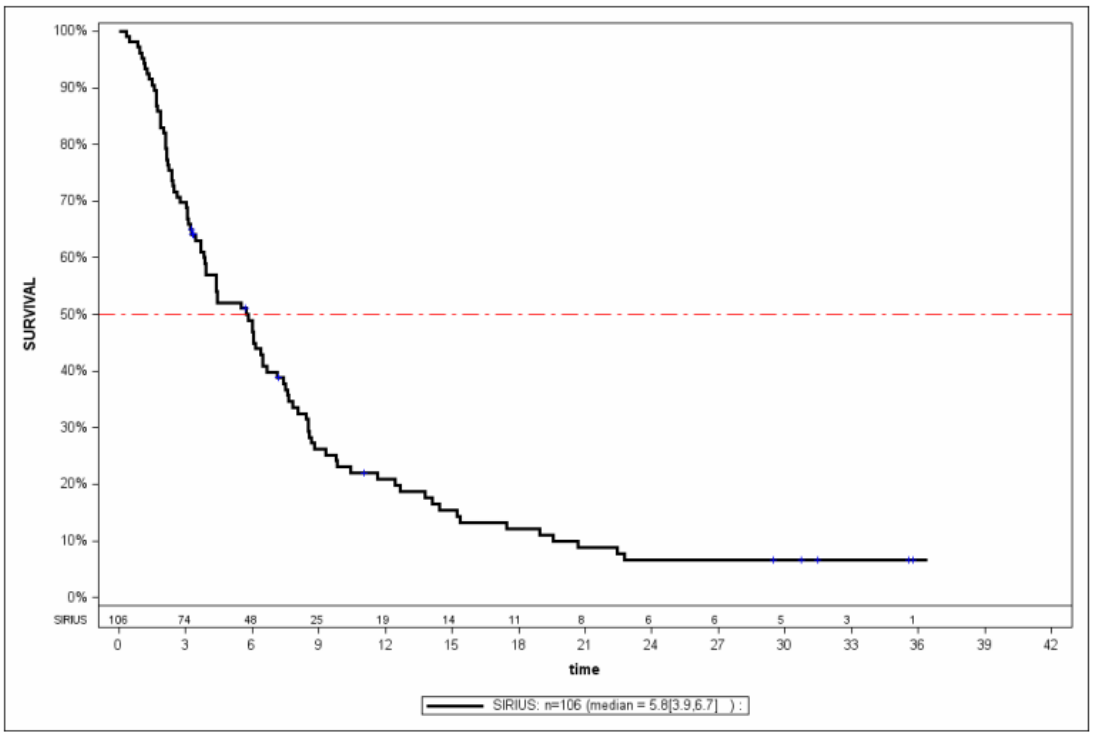


Abbildung 0-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT und weiteren Untersuchungen mit patientenindividueller Therapie nach Maßgabe des Arztes

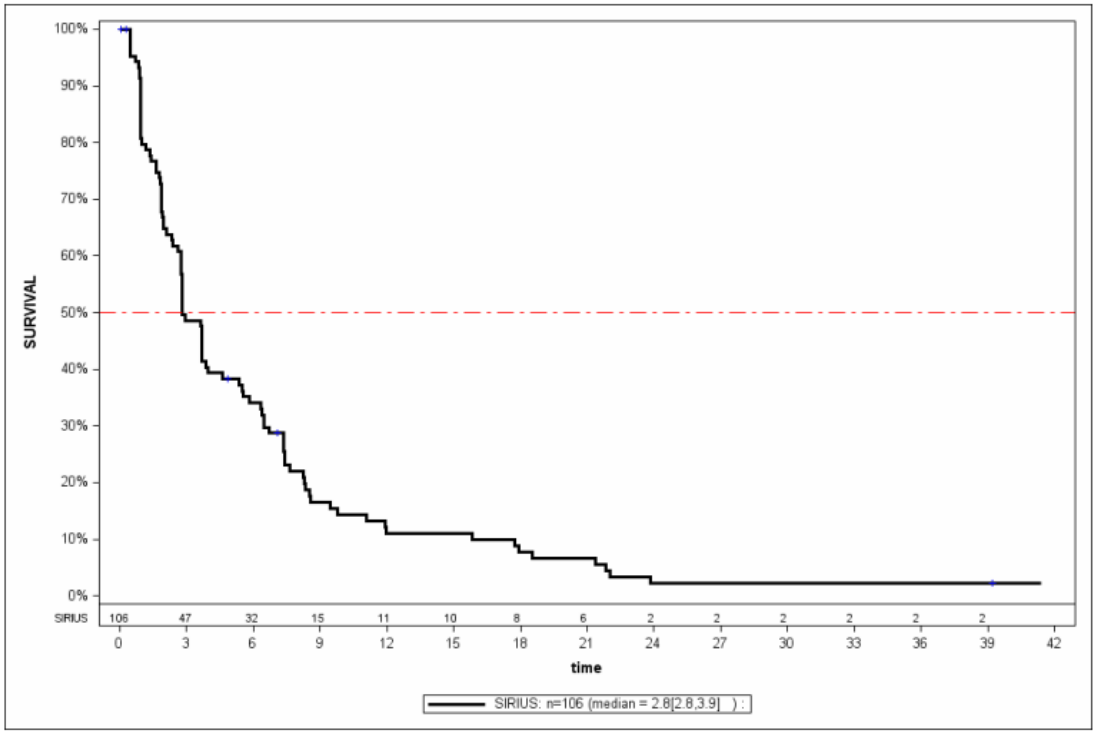
4.3.2.3.3.3 Morbidität – Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie – weitere Untersuchungen

Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie (Analyse der SIRIUS-Studie)



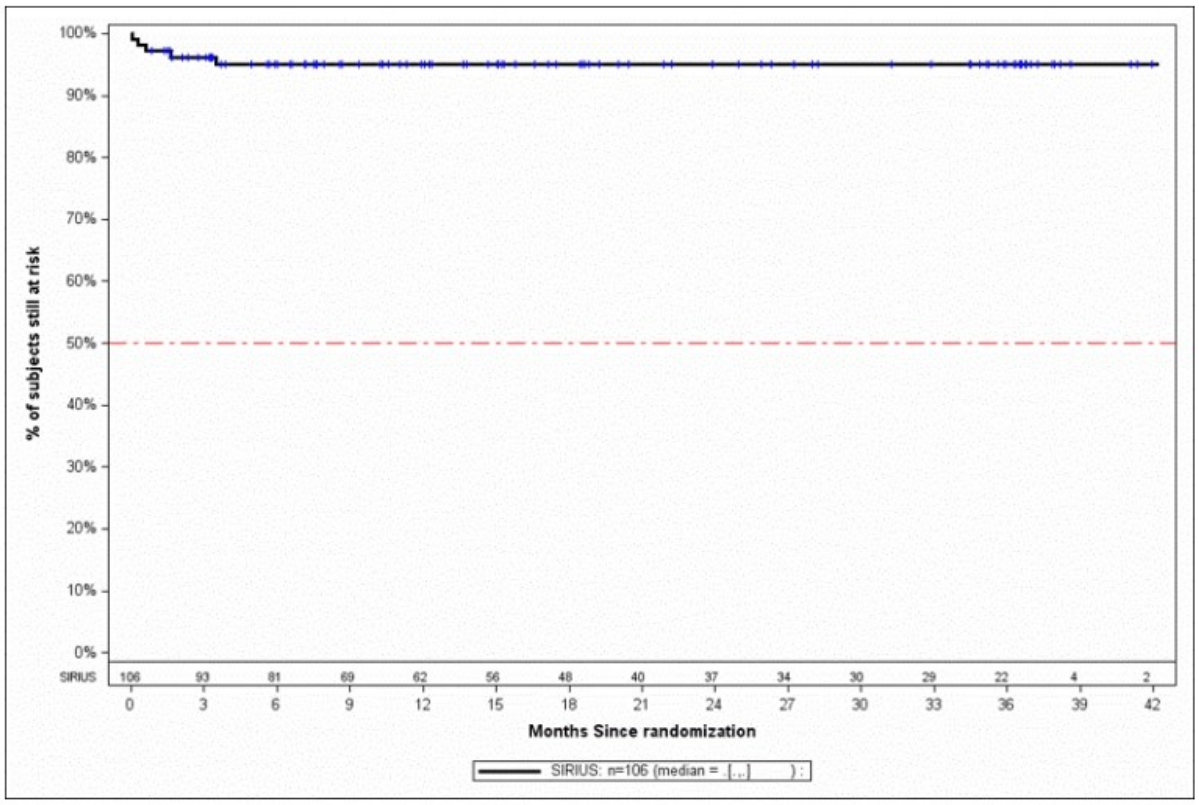
4.3.2.3.3.4 Morbidität – Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

Kaplan-Meier-Kurve – Progressionsfreies Überleben (Analyse der SIRIUS-Studie)



4.3.2.3.3.5 Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

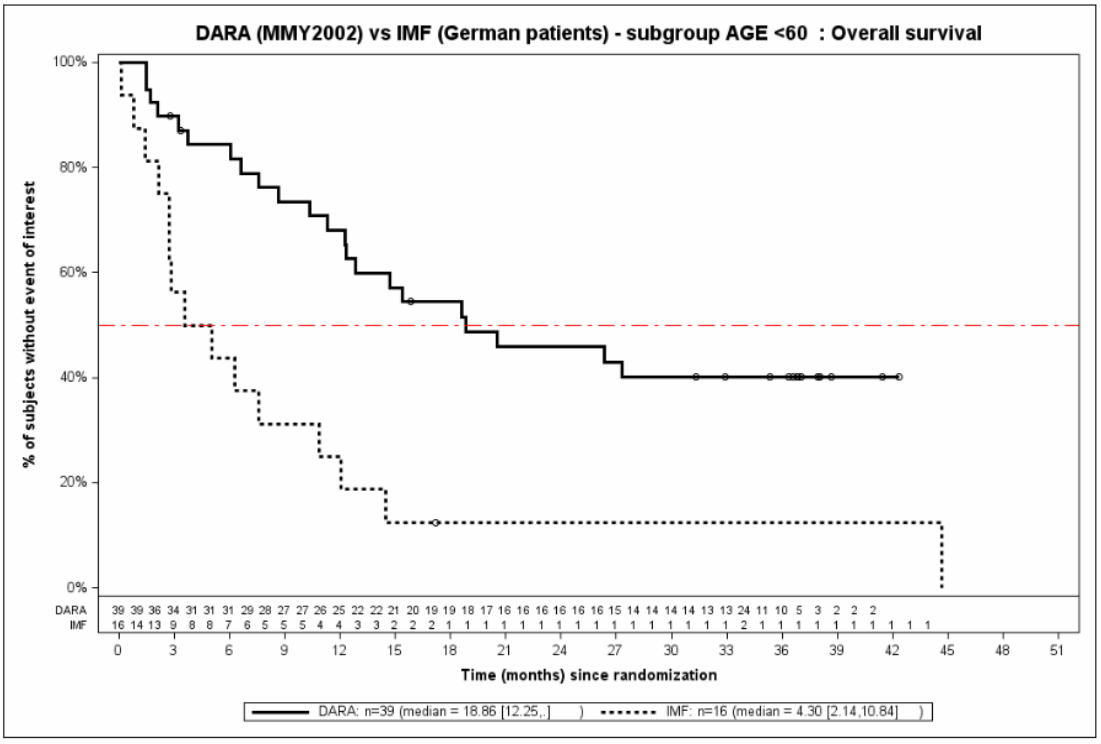
Kaplan-Meier-Kurve – Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE (Analyse der SIRIUS-Studie)



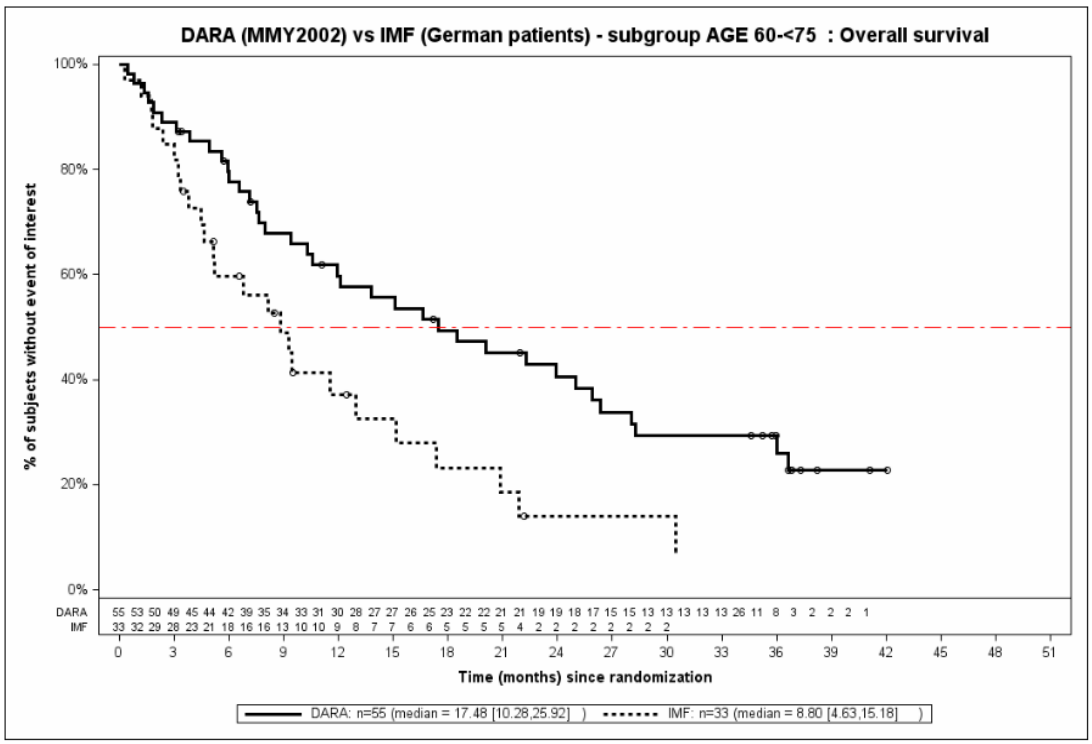
4.3.2.3.3.6 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Kaplan-Meier-Kurven der Subgruppenanalysen SIRIUS vs. IMF Deutschland

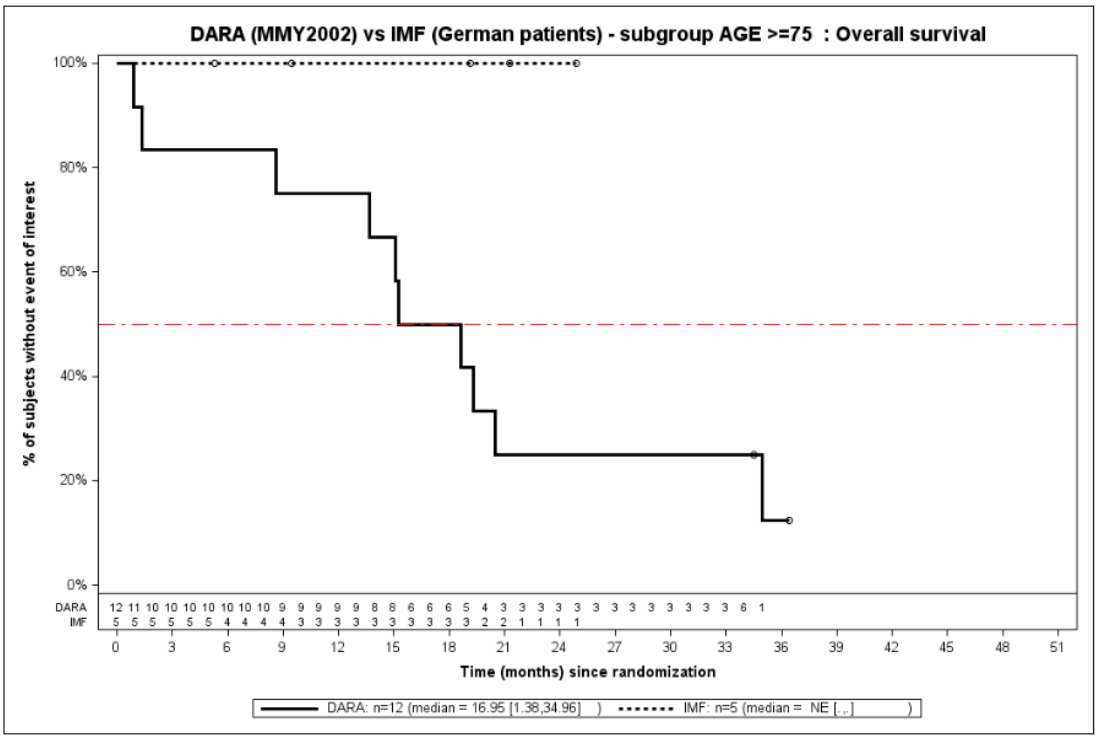
Mortalität – Alter – <60



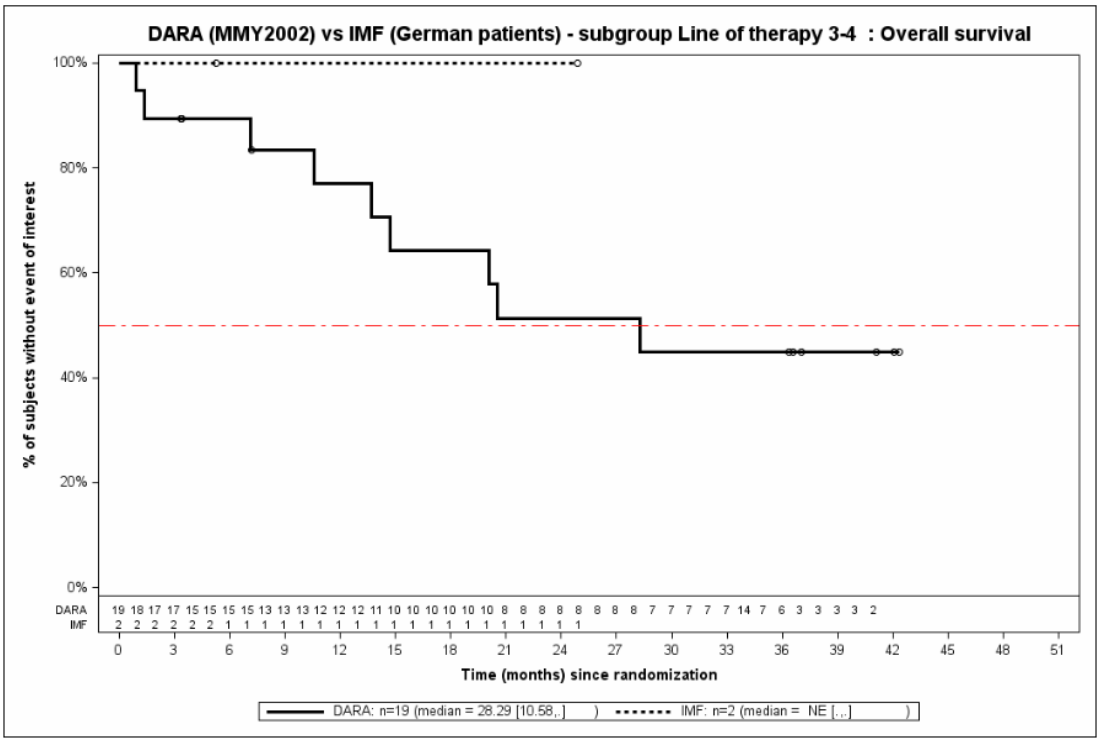
Mortalität – Alter – 60 bis <75



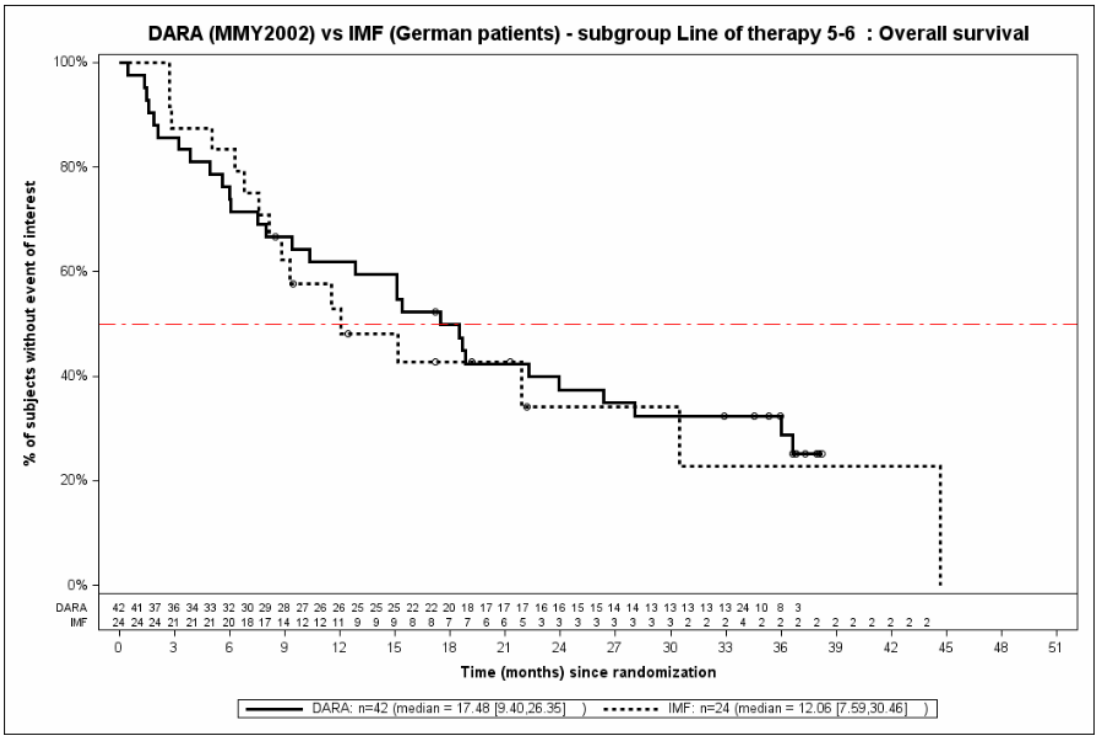
Mortalität – Alter – ≥75



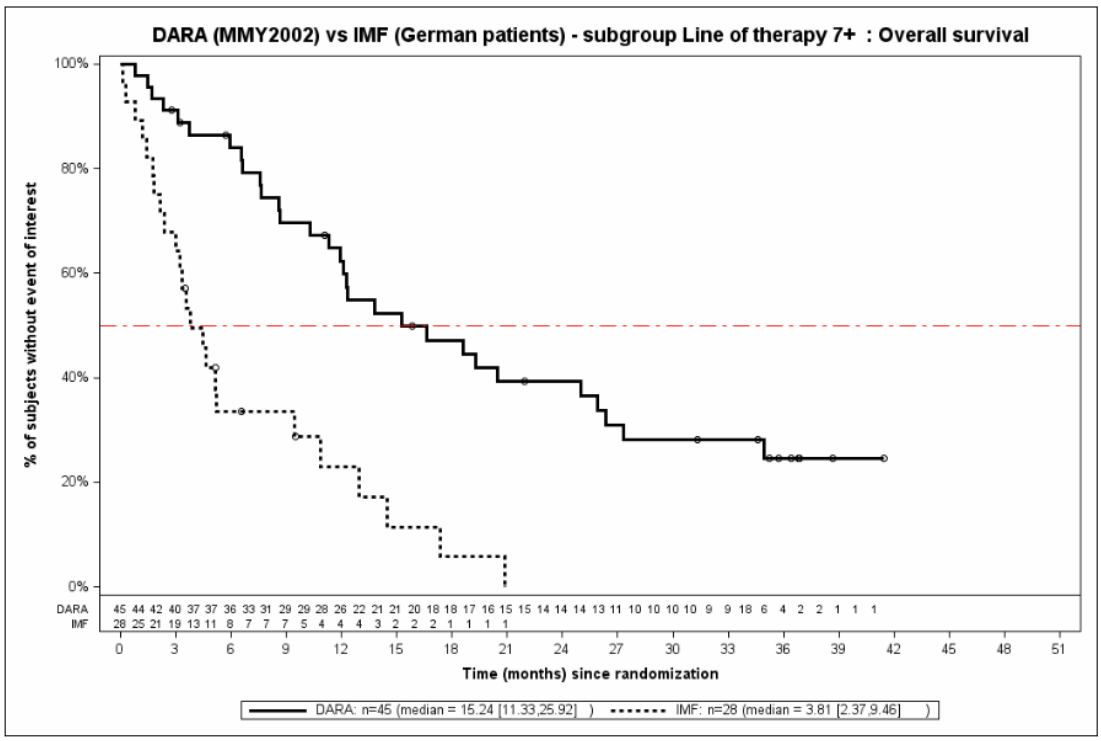
Mortalität – Therapielinie – 3-4



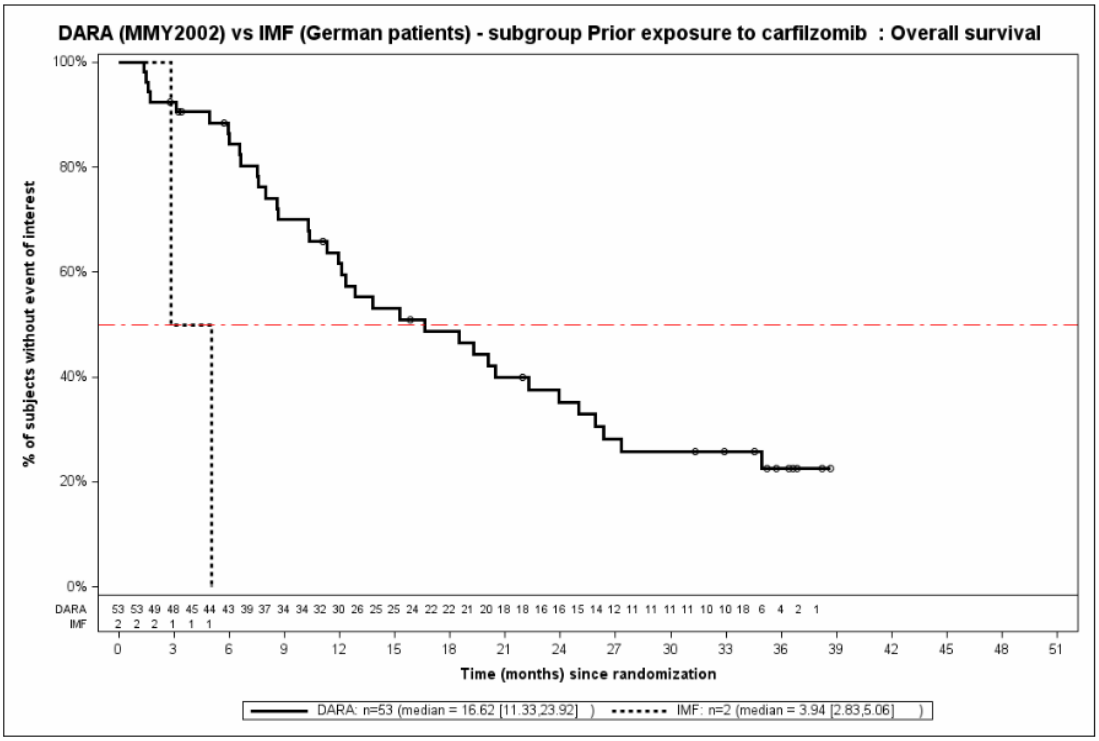
Mortalität – Therapielinie – 5-6



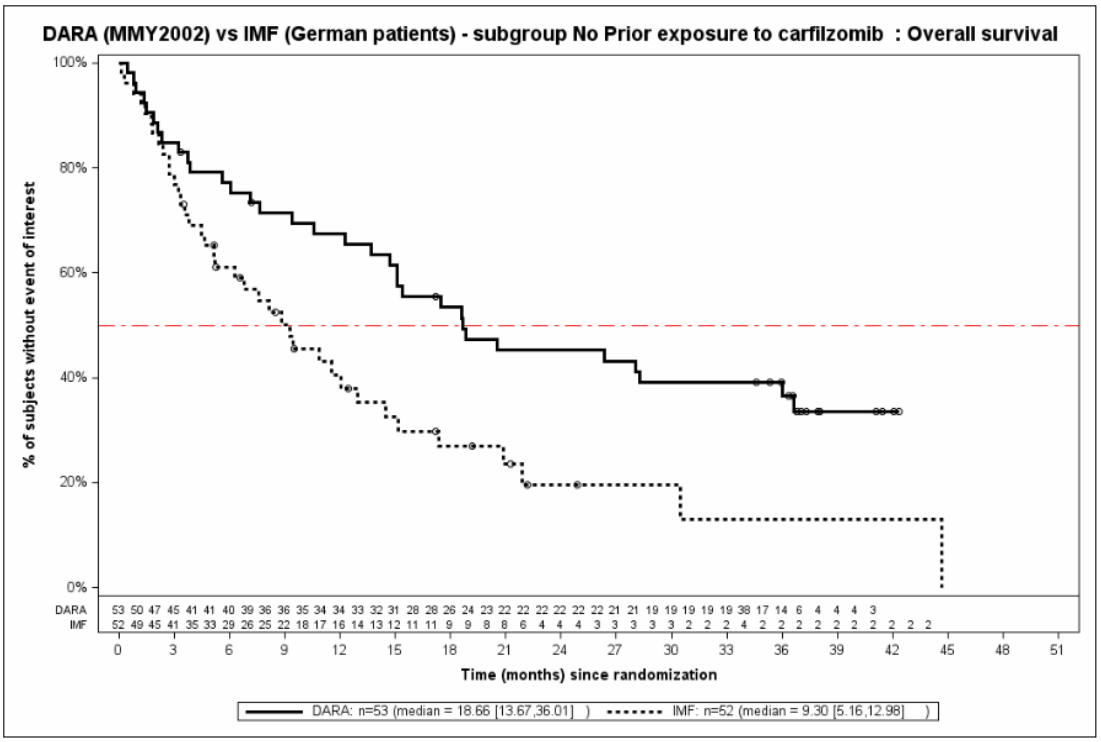
Mortalität – Therapielinie – ≥7



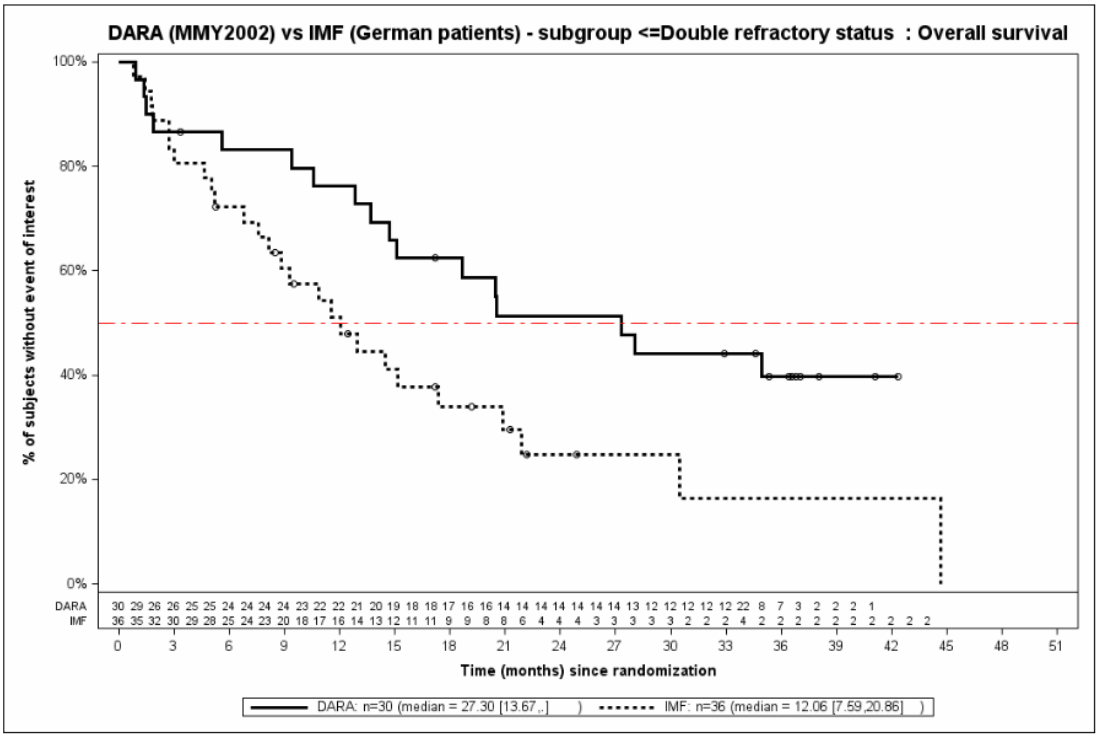
Mortalität – Vorbehandlung mit Carfilzomib – ja



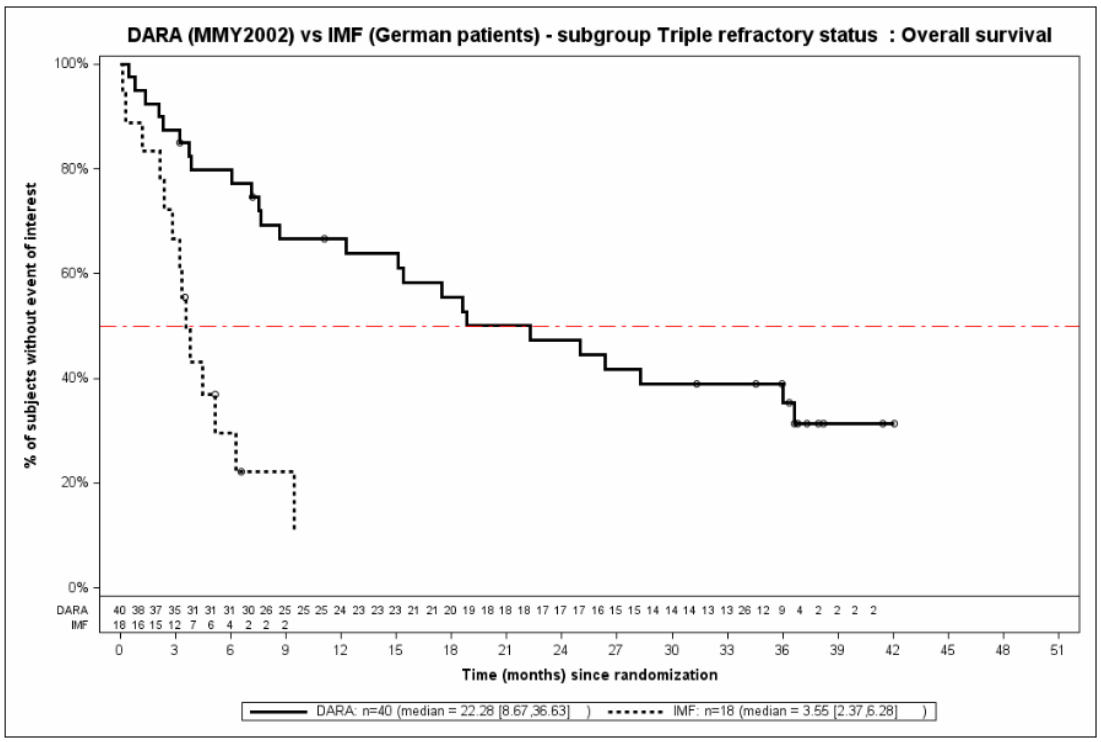
Mortalität – Vorbehandlung mit Carfilzomib – nein



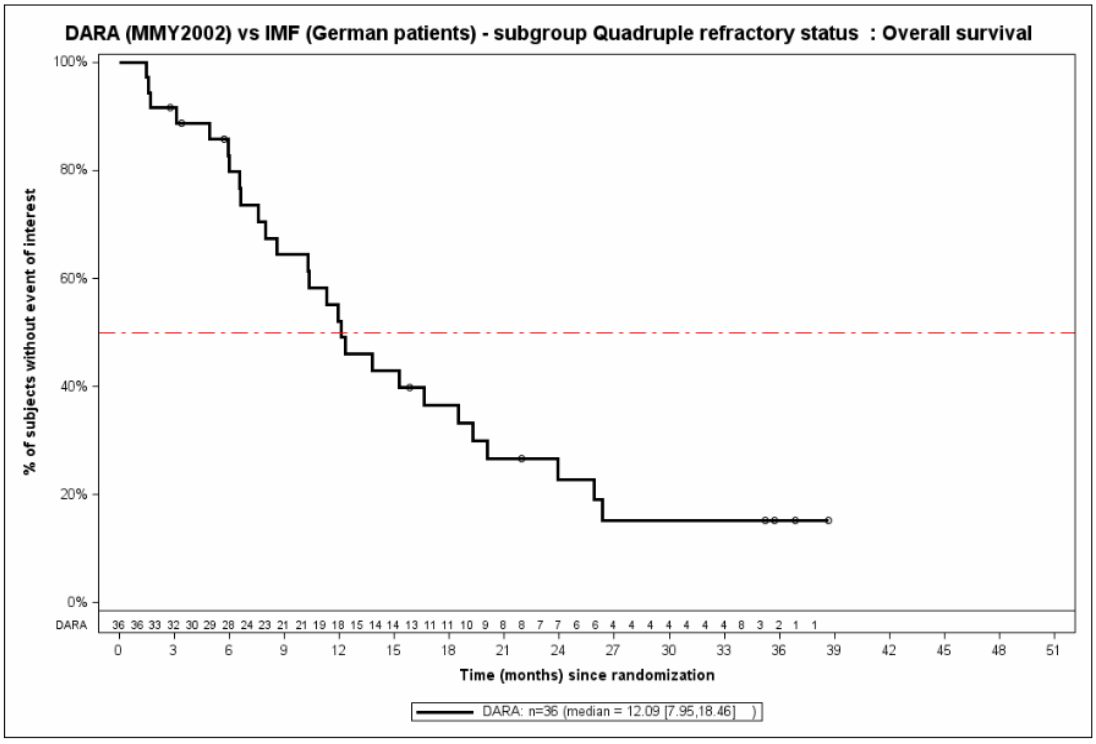
Mortalität – Refraktärität – doppelt refraktär



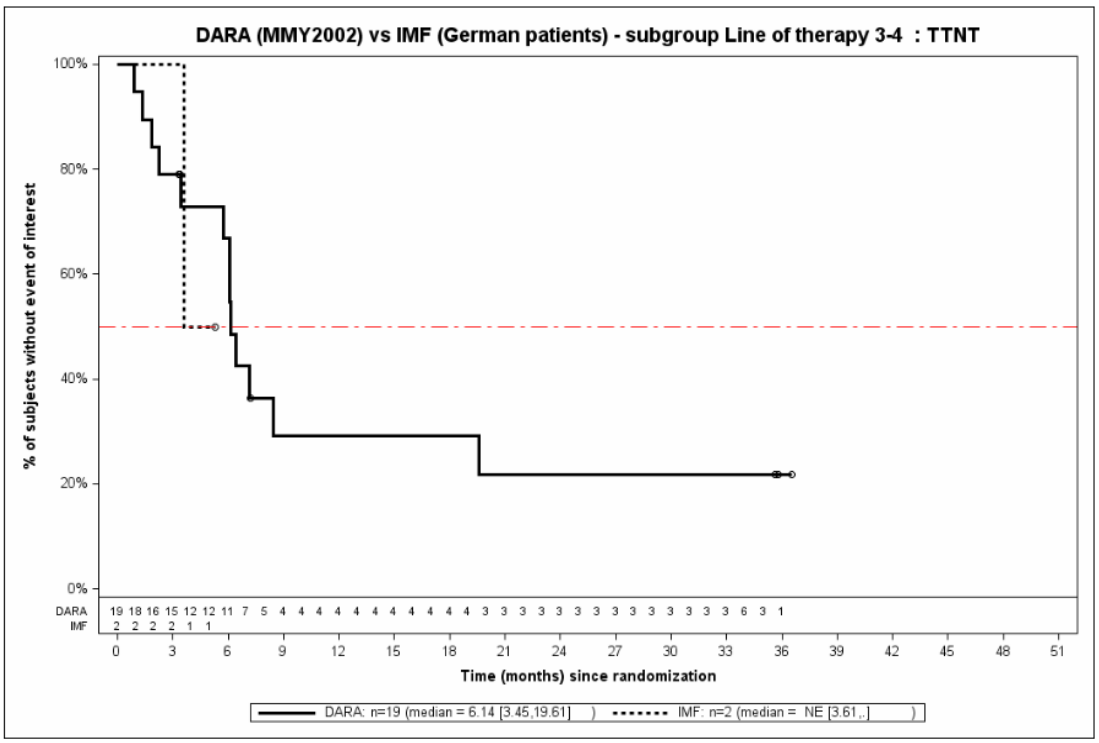
Mortalität – Refraktärität – dreifach refraktär



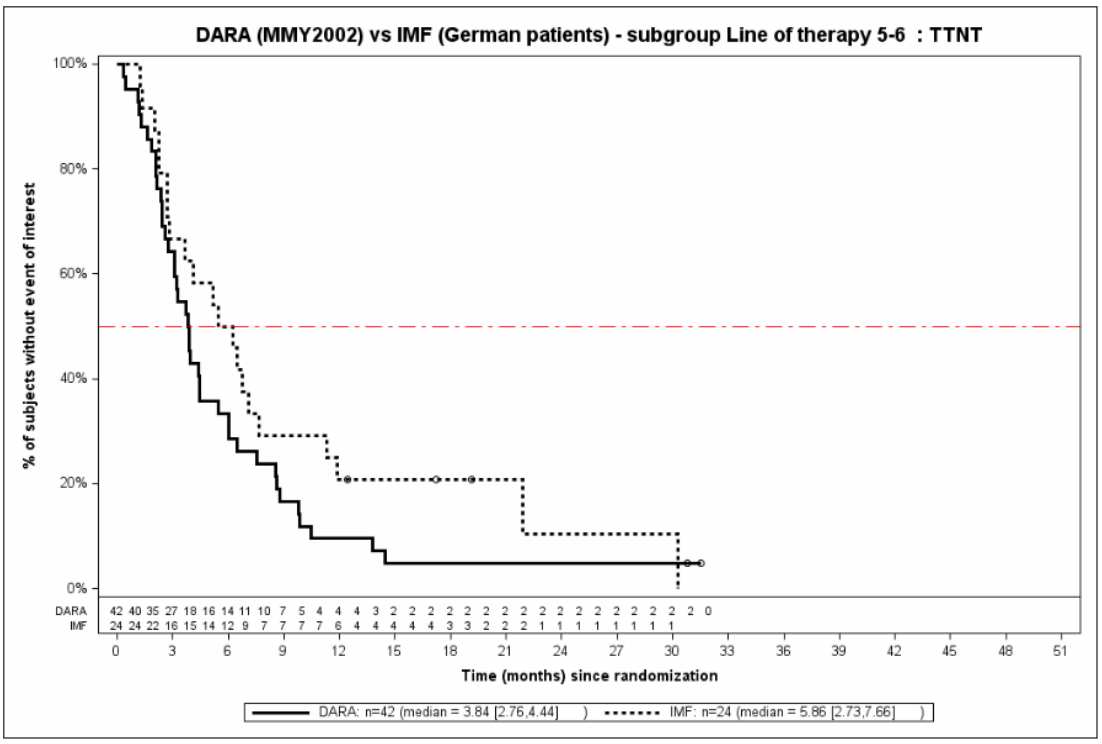
Mortalität – Refraktärität – vierfach refraktär



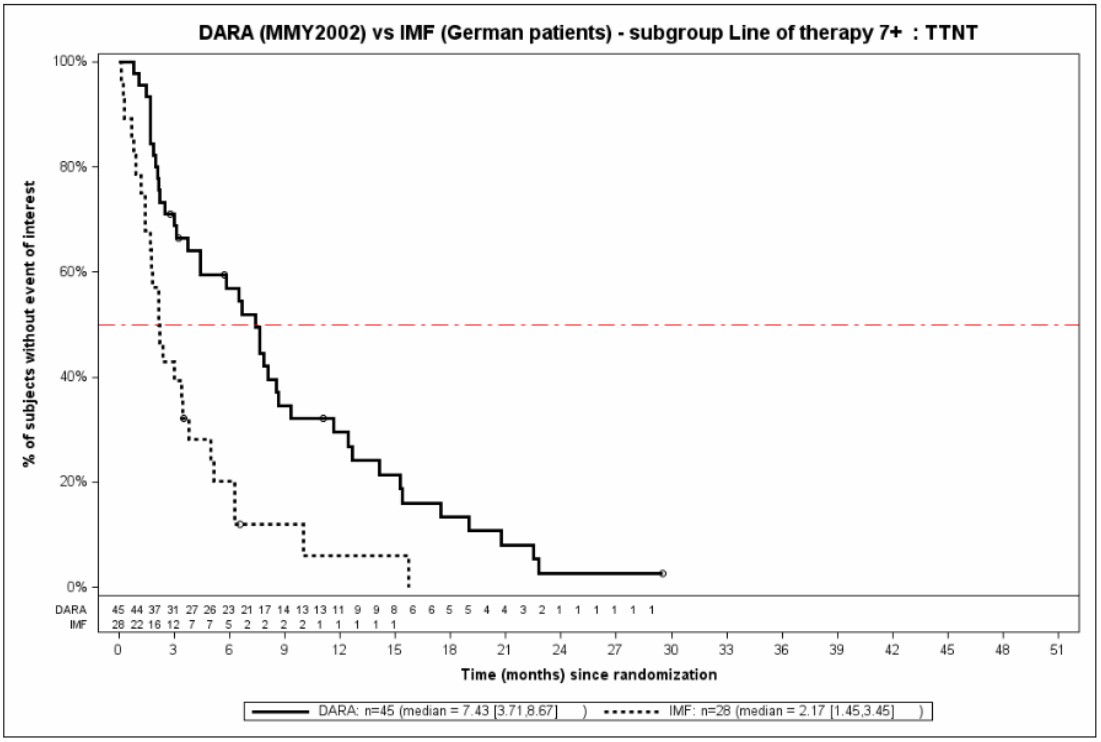
Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie - Therapielinie – 3-4



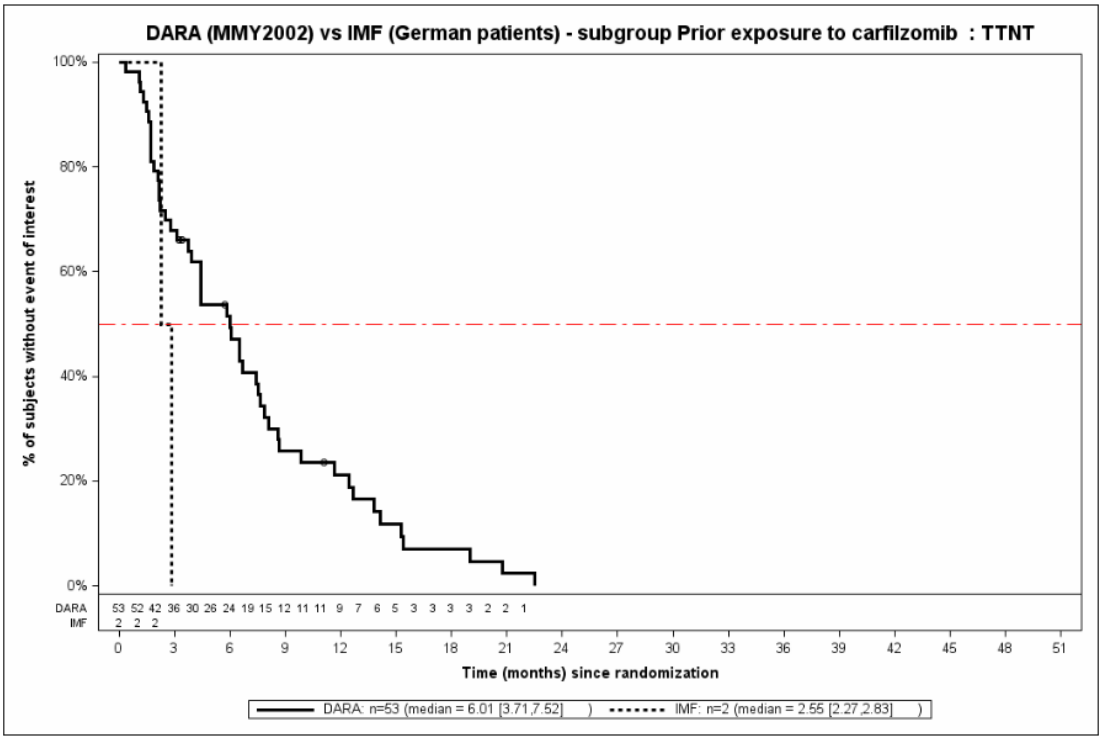
Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie - Therapielinie – 5-6



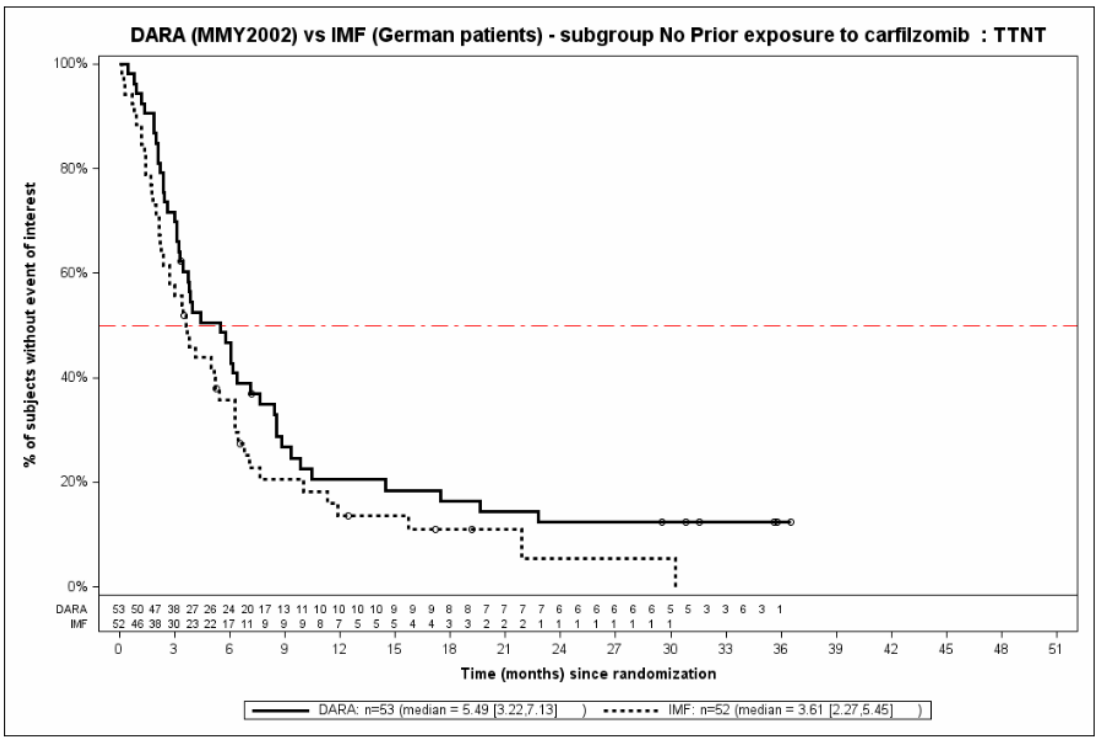
Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie - Therapielinie – ≥7



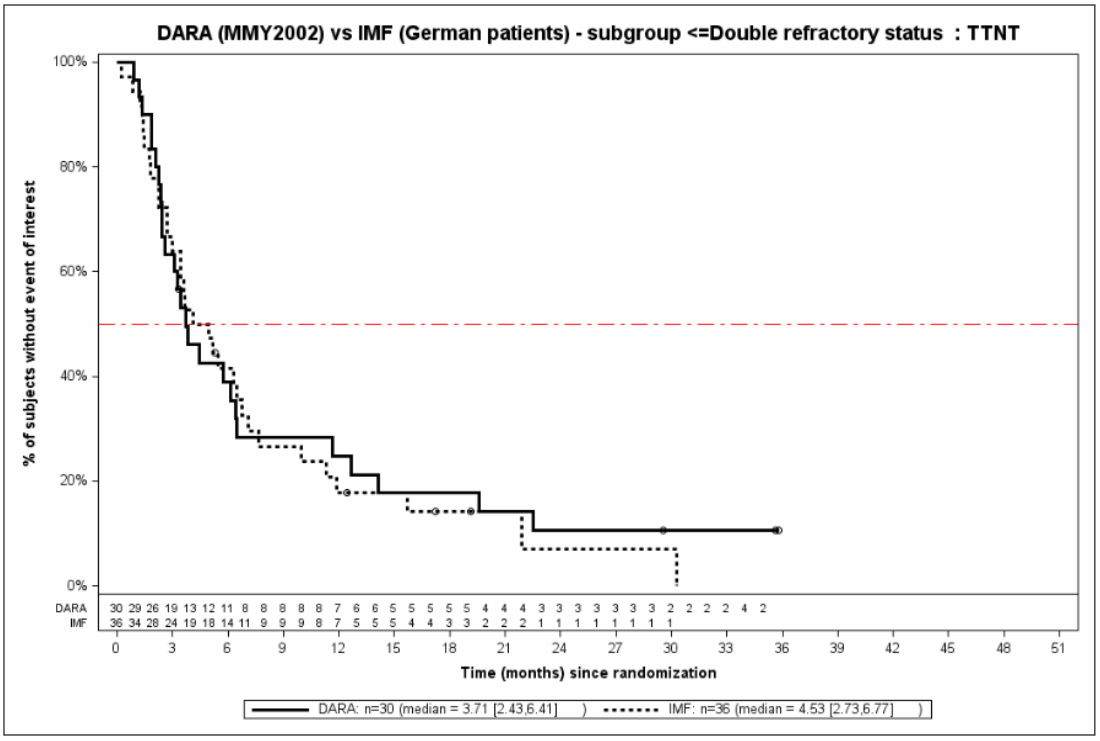
Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie – Vorbehandlung mit Carfilzomib – ja



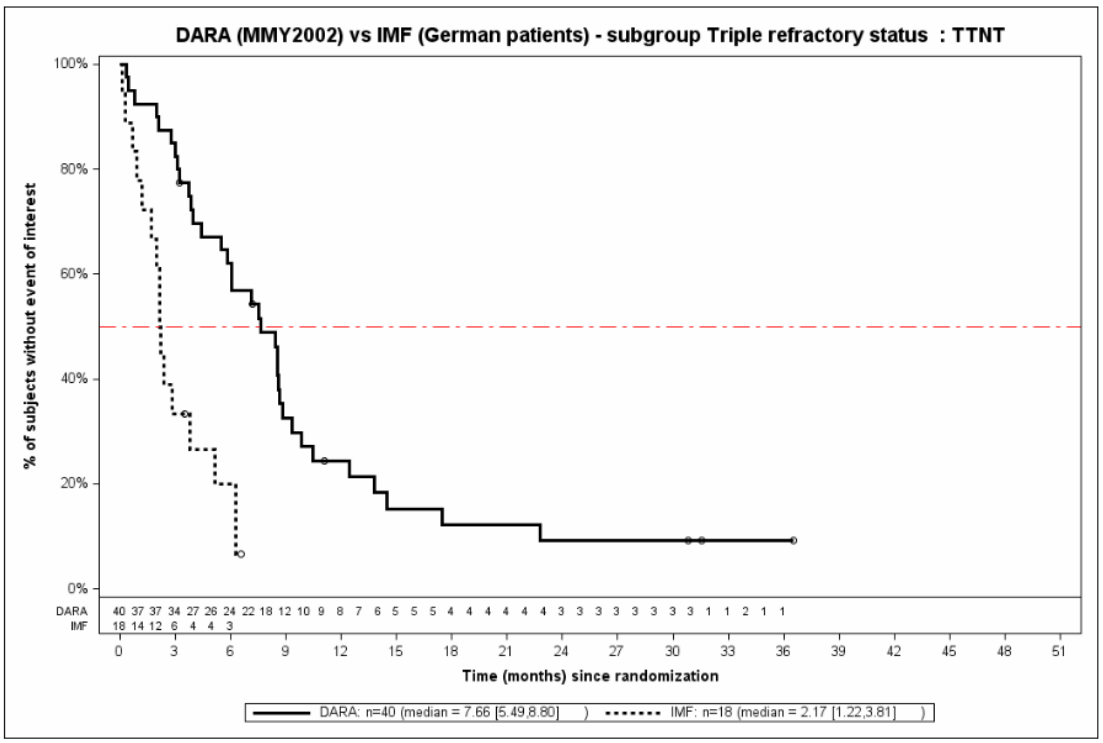
Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie – Vorbehandlung mit Carfilzomib – nein



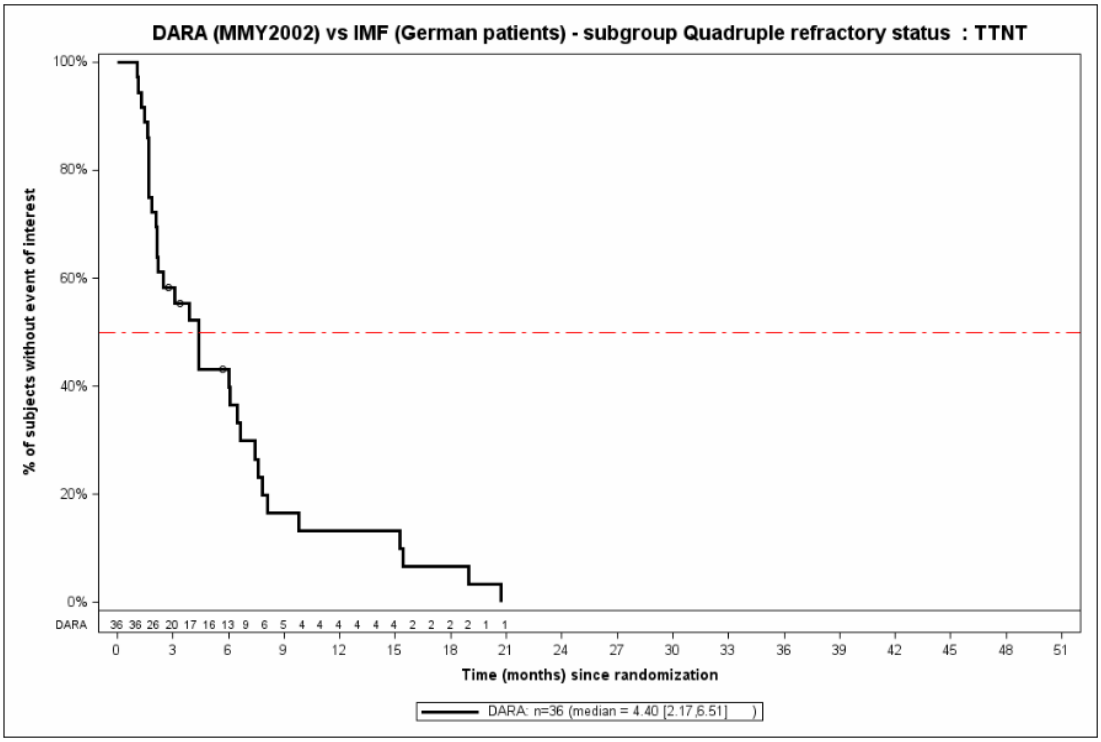
Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie – Refraktärität – doppelt refraktär



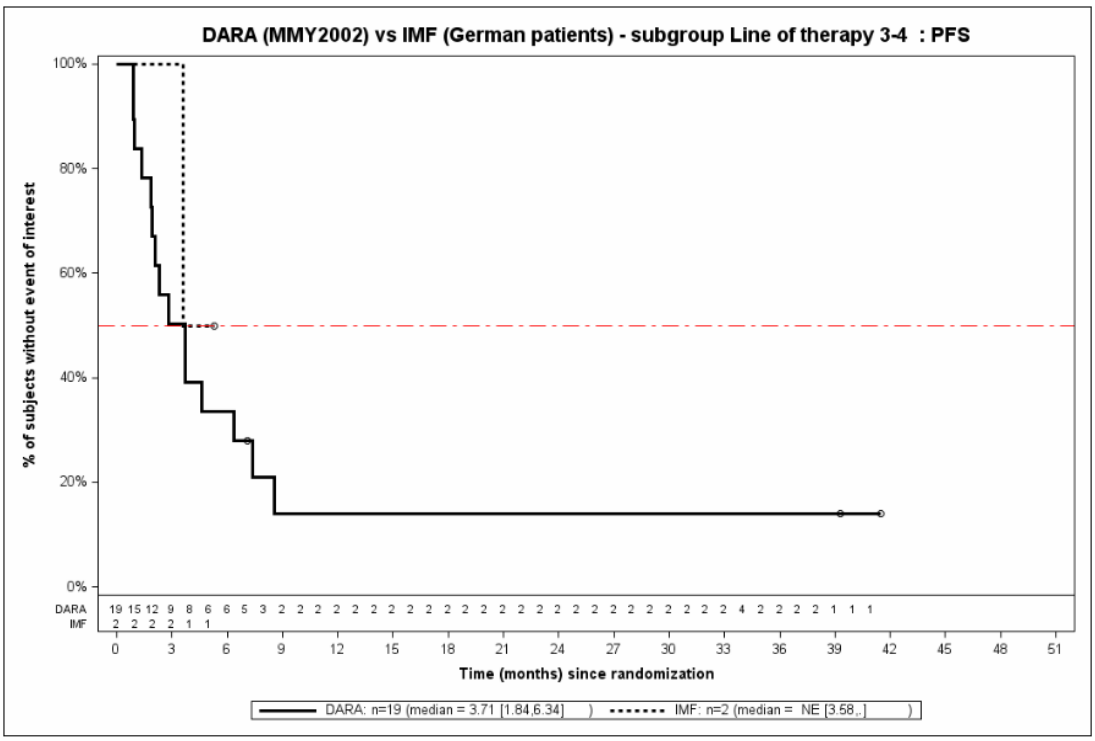
Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie – Refraktärität – dreifach refraktär



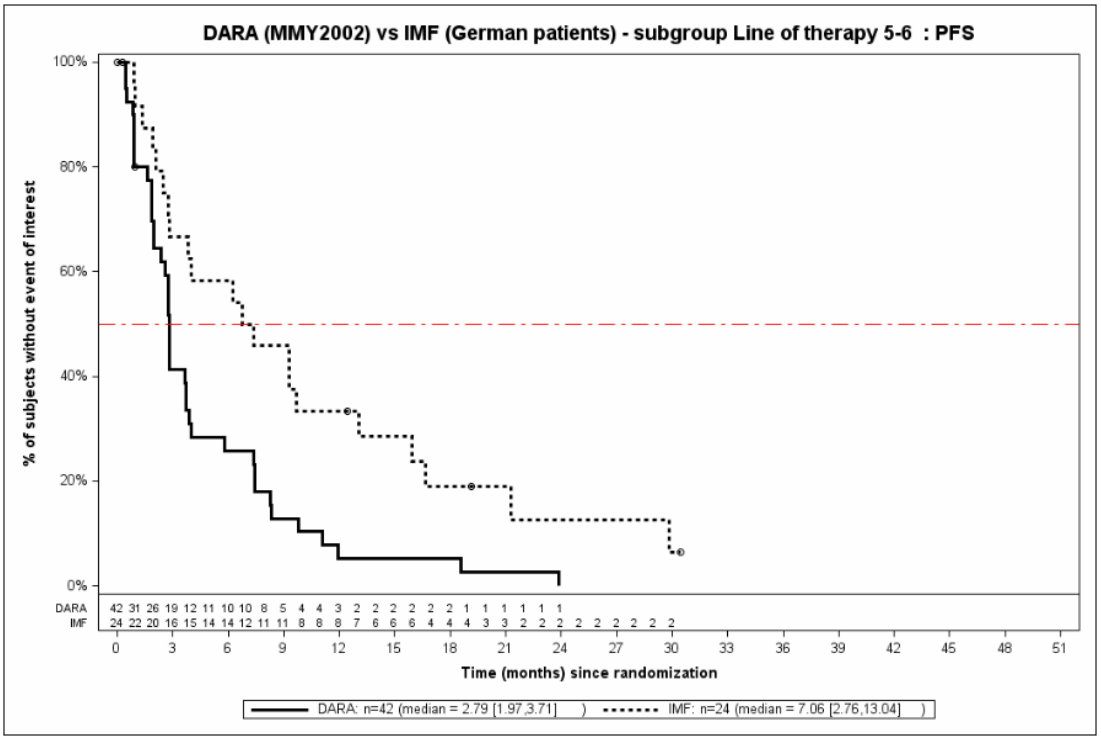
Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie – Refraktärität – vierfach refraktär



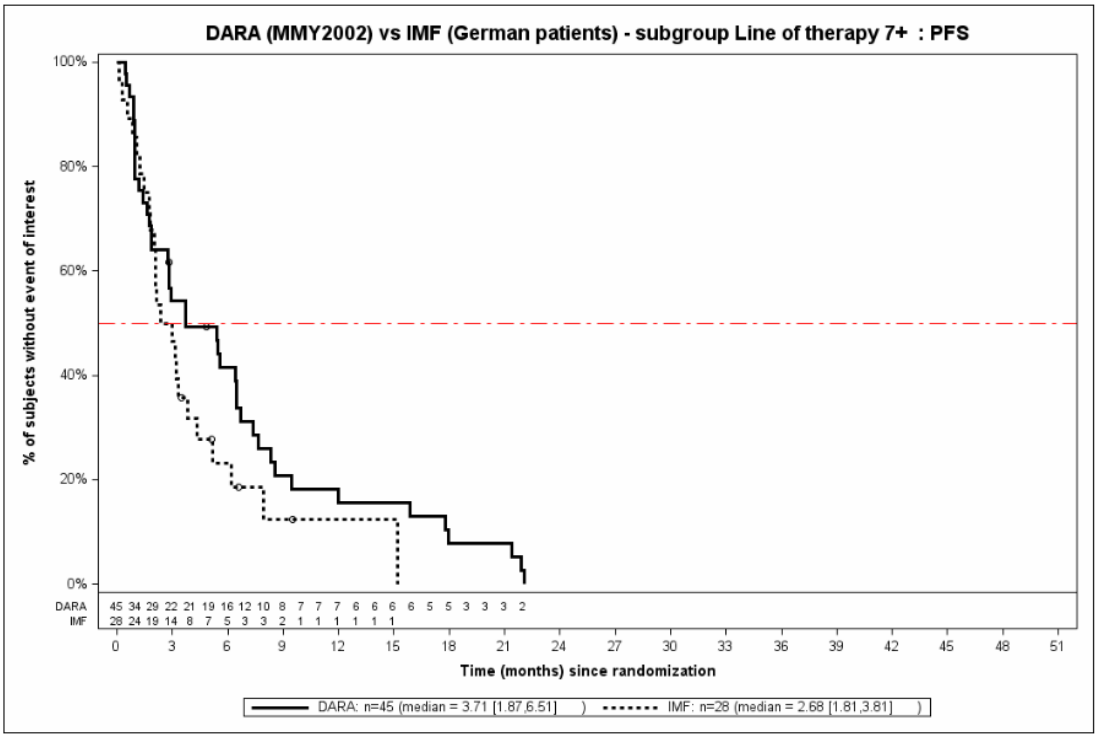
PFS - Therapielinie – 3-4



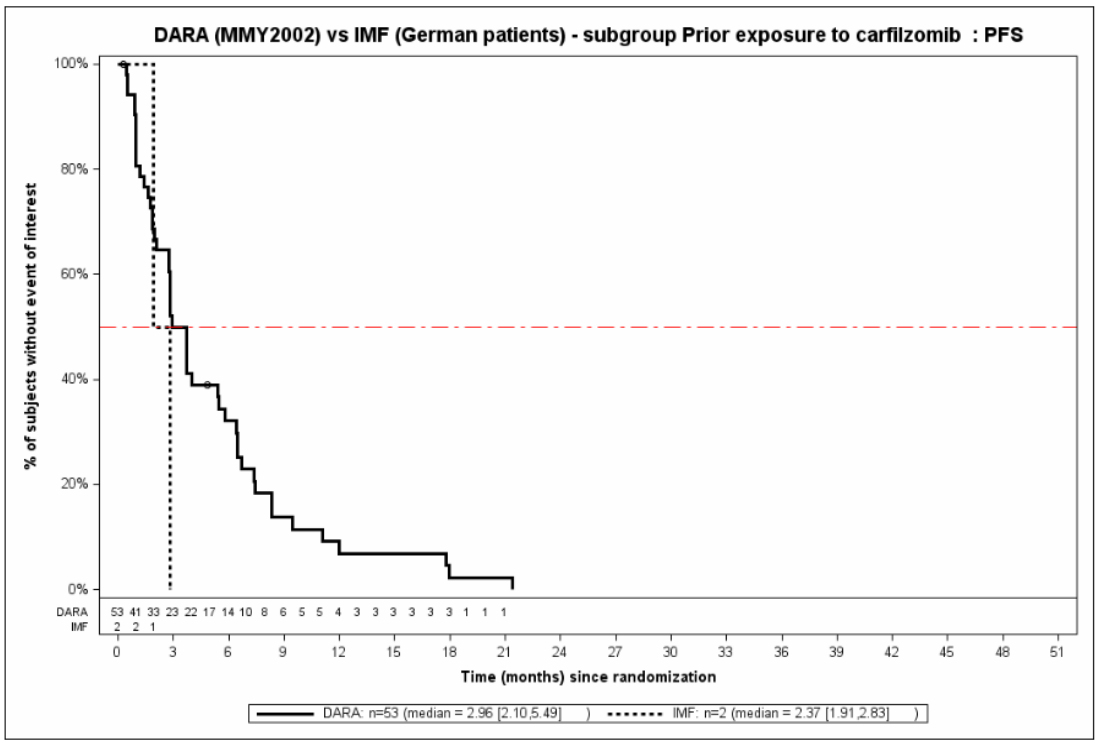
PFS - Therapielinie – 5-6



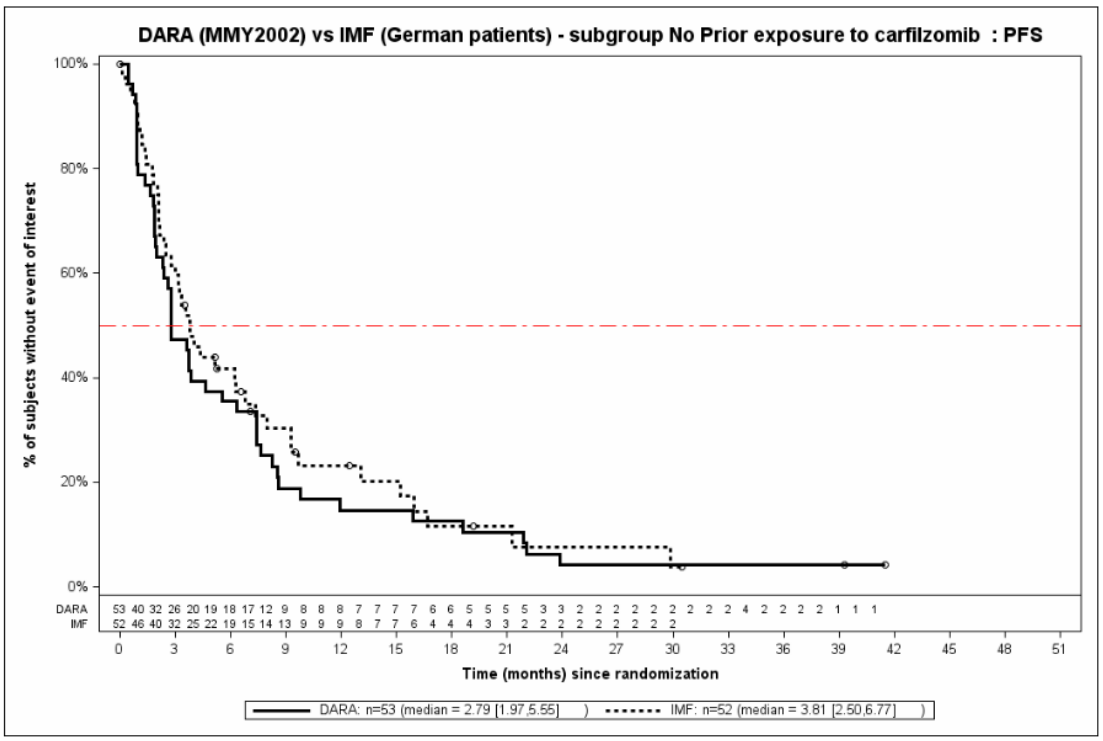
PFS - Therapielinie – ≥7



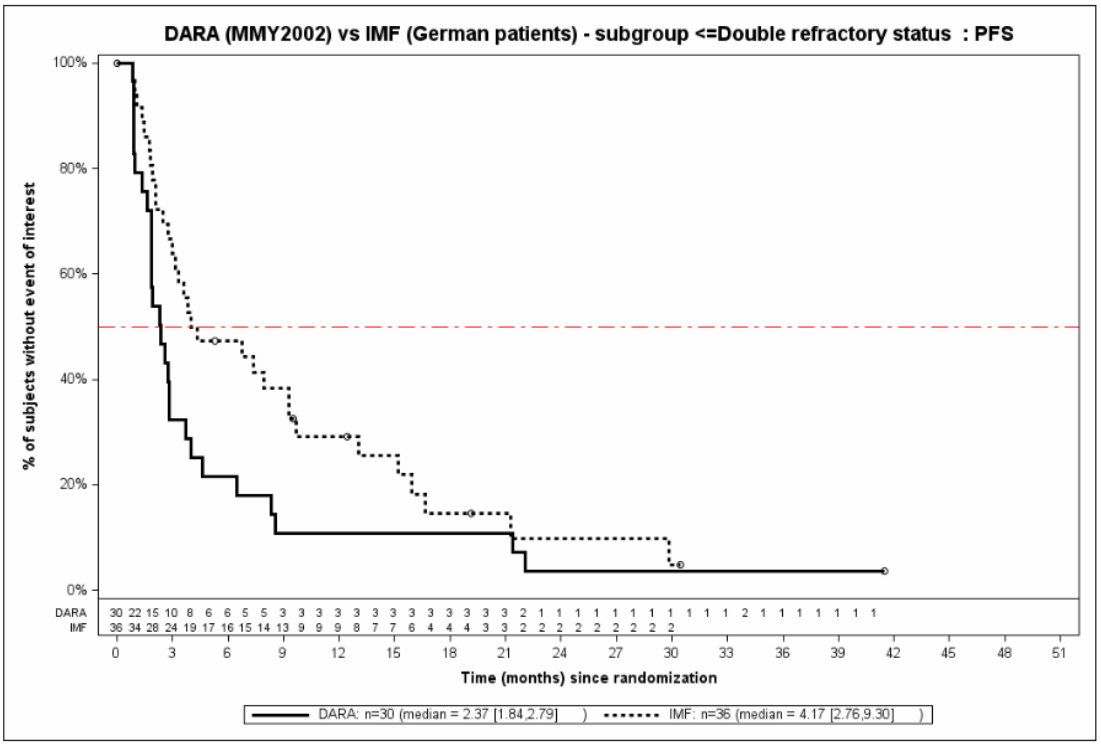
PFS – Vorbehandlung mit Carfilzomib – ja



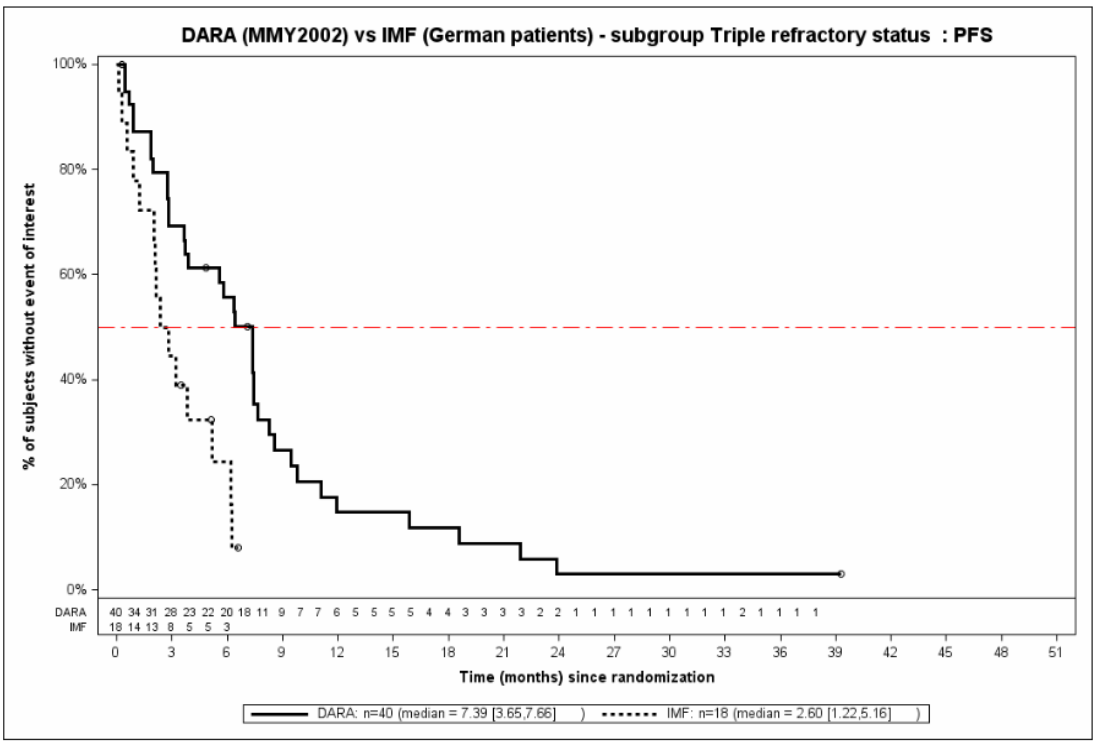
PFS – Vorbehandlung mit Carfilzomib – nein



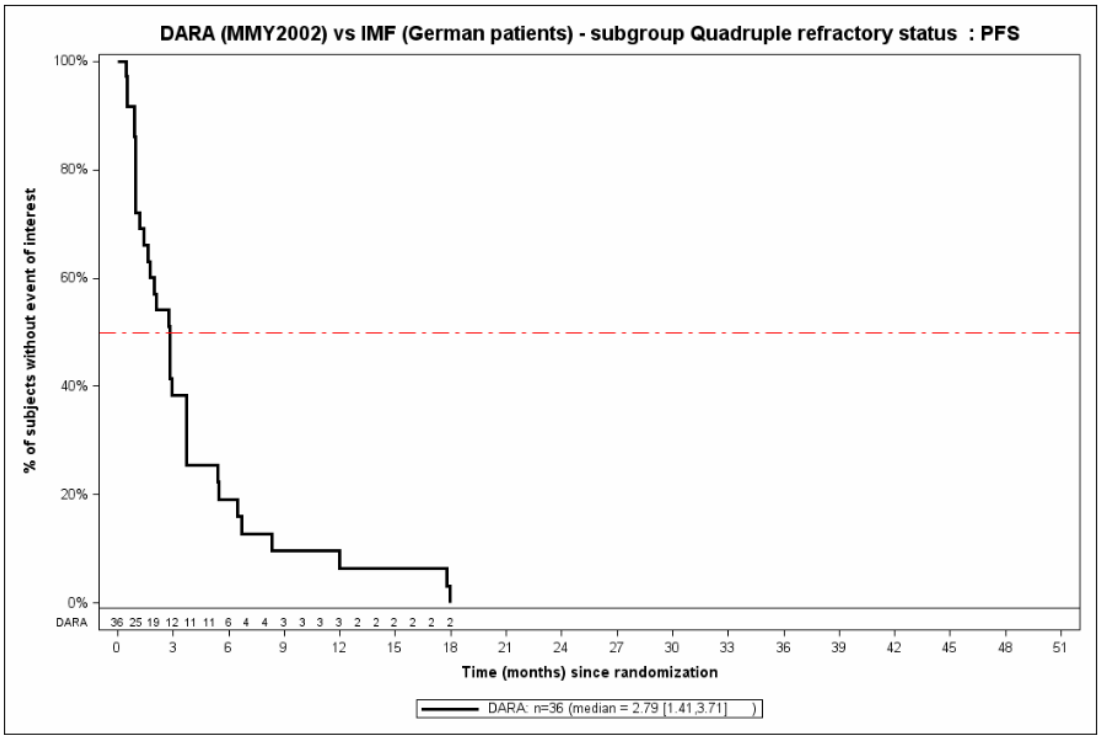
PFS – Refraktärität – doppelt refraktär



PFS – Refraktärität – dreifach refraktär



PFS – Refraktärität – vierfach refraktär



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 ***Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.*** *genannten Ein- und A usschlusskriterien.*

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach RCT bzw. weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Anonymous. *Multiple myeloma: too toxic!* Prescrire international. 2016;25(176):257.	Studientyp
2	Castelli R, Pantaleo G, Gallipoli P, Gidaro A, Arquati M, Wu MA, et al. *Salvage therapy with bortezomib and dexamethasone in elderly patients with relapsed/refractory multiple myeloma*. Anti-cancer drugs. 2015;26(10):1078-82.	Intervention [a]
3	Danhof S, Schreder M, Rasche L, Strifler S, Einsele H, Knop S. *'Real-life' experience of preapproval carfilzomib-based therapy in myeloma - analysis of cardiac toxicity and predisposing factors*. European journal of haematology. 2016;97(1):25-32.	Intervention [a]
4	Delforge M, Michiels A, Doyen C, Kentos A, Van Droogenbroeck J, Offner F, et al. *Lenalidomide in relapsed refractory myeloma patients: Impact of previous response to bortezomib and thalidomide on treatment efficacy. Results of a medical need program in Belgium*. Acta Clinica Belgica. 2011;66(5):371-5.	Intervention [a]
5	Dimopoulos MA, Palumbo A, Corradini P, Cavo M, Delforge M, Di Raimondo F, et al. *Safety and efficacy of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in STRATUS (MM-010): A phase 3b study in refractory multiple myeloma*. Blood. 2016;128(4):497-503.	Intervention [a]
6	Dimopoulos MA, Weisel KC, Song KW, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, et al. *Cytogenetics and long-term survival of patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma treated with pomalidomide and low-dose dexamethasone*. Haematologica. 2015;100(10):1327-33.	Intervention [a]
7	Hou J, Du X, Jin J, Cai Z, Chen F, Zhou DB, et al. *A multicenter, open-label, phase 2 study of lenalidomide plus low-dose dexamethasone in Chinese patients with relapsed/refractory multiple myeloma: The MM-021 trial*. Journal of Hematology and Oncology. 2013;6(1):41.	Intervention [a]
8	Katodritou E, Vadikolia C, Lalagianni C, Kotsopoulou M, Papageorgiou G, Kyrtsonis M-C, et al. *"Real-world" data on the efficacy and safety of lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma who were treated according to the standard clinical practice: a study of the Greek Myeloma Study Group*. Annals of hematology. 2014;93(1):129-39.	Population

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
9	Kim K, Kim SJ, Voelter V, Suh C, Yoon SS, Lee JJ, et al. *Lenalidomide with dexamethasone treatment for relapsed/refractory myeloma patients in Korea - Experience from 110 patients*. Annals of Hematology. 2014;93(1):113-21.	Intervention [a]
10	Kistler KD, Kalman J, Sahni G, Murphy B, Werther W, Rajangam K, et al. *Incidence and Risk of Cardiac Events in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma Versus Matched Patients Without Multiple Myeloma: An Observational, Retrospective, Cohort Study*. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. 2017;17(2):89-96.e3.	Publikationstyp
11	Kumar S, Moreau P, Hari P, Mateos MV, Ludwig H, Shustik C, et al. *Management of adverse events associated with ixazomib plus lenalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma*. British Journal of Haematology. 2017.	Intervention [a]
12	Lacy MQ, Allred JB, Gertz MA, Hayman SR, Short KD, Buadi F, et al. *Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in myeloma refractory to both bortezomib and lenalidomide: comparison of 2 dosing strategies in dual-refractory disease*. Blood. 2011;118(11):2970-5.	Intervention [a]
13	Leleu X, Attal M, Arnulf B, Moreau P, Traulle C, Marit G, et al. *Pomalidomide plus low-dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide-refractory multiple myeloma: Intergroupe Francophone du Myelome 2009-02*. Blood. 2013;121(11):1968-75.	Intervention [a]
14	Leleu X, Kyriakou C, Vande Broek I, Murphy P, Bacon P, Lewis P, et al. *Prospective longitudinal study on quality of life in relapsed/refractory multiple myeloma patients receiving second- or third-line lenalidomide or bortezomib treatment*. Blood cancer journal. 2017;7(3):e543.	Intervention [a]
15	Miguel JS, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. *Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): A randomised, open-label, phase 3 trial*. The Lancet Oncology. 2013;14(11):1055-66.	Intervention [a]
16	Moreau P, Joshua D, Chng WJ, Palumbo A, Goldschmidt H, Hajek R, et al. *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. 2017;31(1):115-22.	Intervention [a]
17	Moreau P, Weisel KC, Song KW, Gibson CJ, Saunders O, Sternas LA, et al. *Relationship of response and survival in patients with relapsed and refractory multiple myeloma treated with pomalidomide plus low-dose dexamethasone in the MM-003 trial randomized phase III trial (NIMBUS)*. Leukemia & lymphoma. 2016;57(12):2839-47.	Intervention [a]
18	Morgan G, Palumbo A, Dhanasiri S, Lee D, Weisel K, Facon T, et al. *Overall survival of relapsed and refractory multiple myeloma patients after adjusting for crossover in the MM-003 trial for pomalidomide plus low-dose dexamethasone*. British journal of haematology. 2015;168(6):820-3.	Intervention [a]
19	Muchtar E, Gatt ME, Rouvio O, Ganzel C, Chubar E, Suriu C, et al. *Efficacy and safety of salvage therapy using Carfilzomib for relapsed or refractory multiple myeloma patients: a multicentre retrospective observational study*. British journal of haematology. 2016;172(1):89-96.	Population
20	Orlowski RZ. *Final overall survival results of a randomized trial comparing bortezomib plus pegylated liposomal doxorubicin with bortezomib alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma*. Cancer. 2016;122(13):2050.	Intervention [a]

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
21	Richardson PG, Hungria VTM, Yoon S-S, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. *Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: outcomes by prior treatment*. Blood. 2016;127(6):713-21.	Intervention [a]
22	Richardson PG, Schlossman RL, Alsina M, Weber DM, Coutre SE, Gasparetto C, et al. *PANORAMA 2: panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and bortezomib-refractory myeloma*. Blood. 2013;122(14):2331-7.	Intervention [a]
23	Richardson PG, Siegel DS, Vij R, Hofmeister CC, Baz R, Jagannath S, et al. *Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study*. Blood. 2014;123(12):1826-32.	Intervention [a]
24	San Miguel J, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. *Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial*. The Lancet Oncology. 2013;14(11):1055-66.	Intervention [a]
25	San Miguel JF, Weisel KC, Song KW, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, et al. *Impact of prior treatment and depth of response on survival in MM-003, a randomized phase 3 study comparing pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma*. Haematologica. 2015;100(10):1334-9.	Intervention [a]
26	San-Miguel JF, Hungria VTM, Yoon S-S, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. *Overall survival of patients with relapsed multiple myeloma treated with panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone (the PANORAMA 1 trial): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial*. The Lancet Haematology. 2016;3(11):e506-e15.	Intervention [a]
27	Sheng Z, Liu G. *Pooled analysis of the reports of pomalidomide after failure of lenalidomide and (or) bortezomib for multiple myeloma*. Hematological Oncology. 2015.	Intervention [a]
28	Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Spicka I, Oriol A, et al. *Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma*. The New England journal of medicine. 2015;372(2):142-52.	Intervention [a]
29	Usmani S, Ahmadi T, Ng Y, Lam A, Desai A, Potluri R, et al. *Analysis of real-world data on overall survival in multiple myeloma patients with 33 prior lines of therapy including a proteasome inhibitor (PI) and an immunomodulatory drug (IMiD), or double refractory to a PI and an IMiD*. Oncologist. 2016;21(11):1355-61.	Population
30	Usnarska-Zubkiewicz L, Debski J, Butrym A, Legiec W, Hus M, Dmoszynska A, et al. *Efficacy and safety of lenalidomide treatment in multiple myeloma (MM) patients-Report of the Polish Myeloma Group*. Leukemia Research. 2016;40:90-9.	Population
31	Wang M, Martin T, Bensinger W, Alsina M, Siegel DS, Kavalerchik E, et al. *Phase 2 dose-expansion study (PX-171-006) of carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone in relapsed or progressive multiple myeloma*. Blood. 2013;122(18):3122-8.	Intervention [a]
32	Wang T-F, Ahluwalia R, Fiala MA, Trinkaus KM, Cox DP, Jaenicke M, et al. *The characteristics and outcomes of patients with multiple myeloma dual refractory or intolerant to bortezomib and lenalidomide in the era of carfilzomib and pomalidomide*. Leukemia & lymphoma. 2014;55(2):337-41.	Population

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
33	Weisel K, Dimopoulos M, Song KW, Moreau P, Palumbo A, Belch A, et al. *Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone Improves Health-Related Quality of Life and Prolongs Time to Worsening in Relapsed/Refractory Patients With Multiple Myeloma Enrolled in the MM-003 Randomized Phase III Trial*. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. 2015;15(9):519-30.	Intervention [a]
34	Weisel KC, Dimopoulos MA, Moreau P, Lacy MQ, Song KW, Delforge M, et al. *Analysis of renal impairment in MM-003, a phase III study of pomalidomide + low - dose dexamethasone versus high - dose dexamethasone in refractory or relapsed and refractory multiple myeloma*. Haematologica. 2016;101(7):872-8.	Intervention [a]
a: Die Studienintervention entspricht den im AWG zugelassenen Wirkstoffen. Es wurden keine weiteren Ausschlussgründe identifiziert. Es gab jedoch keine Hinweise auf eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, so dass die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der betreffenden Studien nicht gegeben ist.		

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 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die SIRIUS-Studie

Studie: SIRIUS (MMY2002)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll (45)	A
Studienbericht (41)	B
Addendum 1 und 2 zum Studienbericht (Datenschnitt Juni 2015 und November 2016) (32, 43)	C
Statistischer Analyseplan (34)	D
Zusatzanalysen zu SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte (31)	E

Endpunkt: Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C
Bei der Studie MMY2002 handelt es sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung: