

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Pomalidomid (IMNOVID®)*

Celgene GmbH

### **Modul 4 A**

*IMNOVID® ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben.*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>15</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>21</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	22
4.2 Methodik.....	31
4.2.1 Fragestellung.....	31
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	33
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	35
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	35
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	35
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	36
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	38
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	38
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	41
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	41
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	42
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	50
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	51
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	56
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	58
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	59
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	60
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	63
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	66
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	68
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	75
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	76
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT.....	77
4.3.1.3.1.1 Mortalität (Gesamtüberleben) – RCT.....	78
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT.....	88
4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT.....	118
4.3.1.3.1.4 Nebenwirkungen – RCT.....	128
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	224

4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	248
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	256
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	256
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	257
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	257
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	257
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	257
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	259
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	259
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	260
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	260
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	261
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	261
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	262
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	262
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	262
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	262
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	263
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	263
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	263
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	263
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	264
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	264
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	266
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	285
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	286
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	286
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	286
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	286
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	286
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	288
4.7	Referenzliste.....	288
<b>Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>293</b>
<b>Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>		<b>298</b>
<b>Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) .....</b>		<b>300</b>
<b>Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>		<b>301</b>
<b>Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>318</b>
<b>Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>332</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	24
Tabelle 4-2: Einschlusskriterien für die Selektion von RCT für die Nutzenbewertung .....	34
Tabelle 4-3: Übersicht über durchgeführte Sensitivitätsanalysen.....	51
Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Unterschiede in der Zensierungsmethodik des Endpunkts Progressionsfreies Überleben.....	52
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	60
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	66
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	69
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Tabelle 1 von 2).....	71
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Tabelle 2 von 2) .....	72
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	76
Tabelle 4-15: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	78
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-17: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-18: Beschleunigungsfaktoren für das Two-Stage-Modell .....	83
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel adjustiert mittels Two-Stage-Modell .....	85
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben.....	88
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	89
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	90

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Zeit bis zur Progression.....	93
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Progression in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	94
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Zeit bis zur Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Ansprechen gemäß IMWG-Kriterien.....	98
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen gemäß IMWG-Kriterien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	99
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Gesamtansprechen gemäß IMWG-Kriterien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Ansprechen nach Kategorien gemäß IMWG-Kriterien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	101
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen von EORTC QLQ-C30 und -MY20 .....	103
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen von EORTC QLQ-C30 und -MY20 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-32: Rücklaufquoten für die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 (HRQoL-Evaluable-Population) .....	105
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen von EORTC QLQ-C30 und -MY20 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MCID $\geq$ 10).....	107
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen von EORTC QLQ-C30 und -MY20 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vergleich der Werte über den gesamten Studienverlauf, AUC-Analyse.....	115
Tabelle 4-35: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen von EORTC QLQ-C30 und -MY20.....	118
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen von EORTC QLQ-C30 und -MY20 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	119
Tabelle 4-37: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen von EORTC QLQ-C30 und -MY20 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MCID $\geq$ 10) .....	120
Tabelle 4-38: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen von EORTC QLQ-C30 und -MY20 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vergleich der Werte über den gesamten Studienverlauf, AUC-Analyse.....	126
Tabelle 4-39: Operationalisierung von Nebenwirkungen .....	128
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Nebenwirkungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Übersicht über unerwünschte Ereignisse (UE) .....	131

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Nebenwirkungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse .....	143
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Nebenwirkungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse CTCAE $\geq$ Grad 3 nach Preferred Term mit einer Häufigkeit $\geq$ 5 % in mind. einer Behandlungsgruppe .....	185
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Nebenwirkungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Preferred Term mit einer Häufigkeit $\geq$ 2 % in mind. einer Behandlungsgruppe .....	204
Tabelle 4-45: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Tabelle 1 von 2) .....	226
Tabelle 4-46: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Tabelle 2 von 2) .....	227
Tabelle 4-47: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie MM-007 (Tabelle 1 von 2) .....	228
Tabelle 4-48: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie MM-007 (Tabelle 2 von 2) .....	230
Tabelle 4-49: Detaildarstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen von EORTC QLQ-C30 und -MY20 .....	235
Tabelle 4-50: Detaildarstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen von EORTC QLQ-C30 und -MY20 .....	238
Tabelle 4-51: Detaildarstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Nebenwirkungen .....	241
Tabelle 4-52: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	257
Tabelle 4-53: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden .....	258
Tabelle 4-54: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....	258
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	258
Tabelle 4-56: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche .....	259
Tabelle 4-57: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	260
Tabelle 4-58: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....	261
Tabelle 4-59: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	261
Tabelle 4-60: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen .....	263
Tabelle 4-61: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	267
Tabelle 4-62: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens .....	285
Tabelle 4-63: Liste der eingeschlossenen Studien .....	288
Tabelle 4-64 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MM-007 .....	318

Tabelle 4-65 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MM-007 ..... 332

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	64
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	65
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven der Hauptanalyse in der ITT-Population für das Gesamtüberleben zum 1. Datenschnitt.....	80
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven der Hauptanalyse in der ITT-Population für das Gesamtüberleben zum 2. Datenschnitt.....	81
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie (TTNT) zum 1. Datenschnitt.....	82
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie (TTNT) zum 2. Datenschnitt.....	82
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben nach Adjustierung mittels Two-Stage-Modell zum 1. Datenschnitt .....	86
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben nach Adjustierung mittels Two-Stage-Modell zum 2. Datenschnitt .....	87
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven der Hauptanalyse für das Progressionsfreie Überleben auf Basis der IRAC-Bewertung nach IMWG-Kriterien zum 1. Datenschnitt.....	91
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven der Hauptanalyse für das Progressionsfreie Überleben auf Basis der Prüfarzt-Bewertung nach IMWG-Kriterien zum 2. Datenschnitt.....	91
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für die Hauptanalyse der Zeit bis zur Progression auf Basis der IRAC-Bewertung nach IMWG-Kriterien zum 1. Datenschnitt.....	96
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für die Hauptanalyse der Zeit bis zur Progression auf Basis der Prüfarzt-Bewertung nach IMWG-Kriterien zum 2. Datenschnitt .....	96
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für die EORTC QLQ-C30 Domäne Fatigue zum 1. Datenschnitt.....	110
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für die EORTC QLQ-C30 Domäne Übelkeit und Erbrechen zum 1. Datenschnitt .....	110
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für die EORTC QLQ-C30 Domäne Schmerz zum 1. Datenschnitt.....	111
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für die EORTC QLQ-C30 Domäne Dyspnoe zum 1. Datenschnitt.....	111
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für die EORTC QLQ-C30 Domäne Insomnie zum 1. Datenschnitt.....	112
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für die EORTC QLQ-C30 Domäne Appetitlosigkeit zum 1. Datenschnitt .....	112
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für die EORTC QLQ-C30 Domäne Obstipation zum 1. Datenschnitt.....	113



Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für die EORTC QLQ-C30 Domäne Diarrhö zum 1. Datenschnitt.....	113
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für die EORTC QLQ-C30 Domäne Finanzielle Schwierigkeiten zum 1. Datenschnitt.....	114
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für die EORTC QLQ-MY20 Domäne Krankheitssymptome zum 1. Datenschnitt.....	114
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für die EORTC QLQ-MY20 Domäne Nebenwirkungen zum 1. Datenschnitt .....	115
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für die EORTC QLQ-C30 Domäne Allgemeiner Gesundheitszustand zum 1. Datenschnitt.....	122
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für die EORTC QLQ-C30 Domäne Physische Funktion zum 1. Datenschnitt .....	122
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für die EORTC QLQ-C30 Domäne Rollenfunktion zum 1. Datenschnitt.....	123
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für die EORTC QLQ-C30 Domäne Kognitive Funktion zum 1. Datenschnitt .....	123
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven für die EORTC QLQ-C30 Domäne Emotionale Funktion zum 1. Datenschnitt .....	124
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven für die EORTC QLQ-C30 Domäne Soziale Funktion zum 1. Datenschnitt .....	124
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für die EORTC QLQ-MY20 Domäne Zukunftsperspektiven zum 1. Datenschnitt.....	125
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für die EORTC QLQ-MY20 Domäne Körperbild zum 1. Datenschnitt.....	125
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse zum 1. Datenschnitt.	137
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse zum 2. Datenschnitt.	137
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse CTCAE $\geq$ Grad 3 zum 1. Datenschnitt.....	138
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse CTCAE $\geq$ Grad 3 zum 2. Datenschnitt.....	138
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zum 1. Datenschnitt.....	139
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zum 2. Datenschnitt.....	139
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für sekundäre Primärmalignome zum 1. Datenschnitt.....	140
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für sekundäre Primärmalignome zum 2. Datenschnitt.....	140
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse zum 1. Datenschnitt .....	141

Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse zum 2. Datenschnitt .....	141
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad 5 zum 1. Datenschnitt.....	142
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad 5 zum 2. Datenschnitt.....	142
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Infektionen und Infestationen .....	159
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Infektionen und Infestationen .....	159
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Periphere Neuropathie .....	160
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Periphere Neuropathie .....	160
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Thrombozytopenie .....	161
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Thrombozytopenie .....	161
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Neutropenie.....	162
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Neutropenie.....	162
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Blutung.....	163
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Blutung.....	163
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Somnolenz.....	164
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Somnolenz.....	164
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Herzrhythmusstörung.....	165
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Herzrhythmusstörung.....	165
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Erkrankungen der Leber .....	166
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Erkrankungen der Leber .....	166
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Venöses thromboembolisches Ereignis .....	167

Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Venöses thromboembolisches Ereignis .....	167
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Akutes Nierenversagen .....	168
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Akutes Nierenversagen .....	168
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Angioödem.....	169
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Angioödem.....	169
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Herzinsuffizienz.....	170
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Herzinsuffizienz.....	170
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Herpes Zoster-Infektion .....	171
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Herpes Zoster-Infektion .....	171
Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Akute diffuse infiltrative/interstitielle Lungenerkrankung .	172
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Akute diffuse infiltrative/interstitielle Lungenerkrankung .	172
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Katarakt.....	173
Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Katarakt.....	173
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Arteriell thromboembolisches Ereignis .....	174
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Arteriell thromboembolisches Ereignis .....	174
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Myokardinfarkt .....	175
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Myokardinfarkt .....	175
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Thyreoidale Erkrankung .....	176
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Thyreoidale Erkrankung .....	176
Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Schlaganfall.....	177

Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Schlaganfall.....	177
Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Perikardiale Erkrankung .....	178
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Perikardiale Erkrankung .....	178
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Schwerwiegende Reaktion der Haut.....	179
Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Schwerwiegende Reaktion der Haut.....	179
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Gastrointestinale Perforation .....	180
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Gastrointestinale Perforation .....	180
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Guillain-Barre-Syndrom .....	181
Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Guillain-Barre-Syndrom .....	181
Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Hypersensitivität .....	182
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Hypersensitivität .....	182
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Teratogenität .....	183
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Teratogenität .....	183
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Tumorlyse-Syndrom .....	184
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Tumorlyse-Syndrom .....	184
Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven für das unerwünschte Ereignis Pneumonie mit CTCAE $\geq$ Grad 3 zum 1. Datenschnitt .....	193
Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven für das unerwünschte Ereignis Pneumonie mit CTCAE $\geq$ Grad 3 zum 2. Datenschnitt .....	193
Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurven für das unerwünschte Ereignis Fatigue mit CTCAE $\geq$ Grad 3 zum 1. Datenschnitt .....	194
Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurven für das unerwünschte Ereignis Fatigue mit CTCAE $\geq$ Grad 3 zum 2. Datenschnitt .....	194
Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurven für das unerwünschte Ereignis Periphere sensorische Neuropathie mit CTCAE $\geq$ Grad 3 zum 1. Datenschnitt.....	195

Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurven für das unerwünschte Ereignis Periphere sensorische Neuropathie mit CTCAE $\geq$ Grad 3 zum 2. Datenschnitt .....	195
Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurven für das unerwünschte Ereignis Synkope mit CTCAE $\geq$ Grad 3 zum 1. Datenschnitt .....	196
Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurven für das unerwünschte Ereignis Synkope mit CTCAE $\geq$ Grad 3 zum 2. Datenschnitt .....	196
Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurven für das unerwünschte Ereignis Diarrhö mit CTCAE $\geq$ Grad 3 zum 1. Datenschnitt .....	197
Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurven für das unerwünschte Ereignis Diarrhö mit CTCAE $\geq$ Grad 3 zum 2. Datenschnitt .....	197
Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurven für das unerwünschte Ereignis Thrombozytopenie mit CTCAE $\geq$ Grad 3 zum 1. Datenschnitt.....	198
Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurven für das unerwünschte Ereignis Thrombozytopenie mit CTCAE $\geq$ Grad 3 zum 2. Datenschnitt.....	198
Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurven für das unerwünschte Ereignis Neutropenie mit CTCAE $\geq$ Grad 3 zum 1. Datenschnitt .....	199
Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurven für das unerwünschte Ereignis Neutropenie mit CTCAE $\geq$ Grad 3 zum 2. Datenschnitt .....	199
Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurven für das unerwünschte Ereignis Anämie mit CTCAE $\geq$ Grad 3 zum 1. Datenschnitt .....	200
Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurven für das unerwünschte Ereignis Anämie mit CTCAE $\geq$ Grad 3 zum 2. Datenschnitt .....	200
Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurven für das unerwünschte Ereignis Leukopenie mit CTCAE $\geq$ Grad 3 zum 1. Datenschnitt .....	201
Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurven für das unerwünschte Ereignis Leukopenie mit CTCAE $\geq$ Grad 3 zum 2. Datenschnitt .....	201
Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurven für das unerwünschte Ereignis Hypokaliämie mit CTCAE $\geq$ Grad 3 zum 1. Datenschnitt .....	202
Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurven für das unerwünschte Ereignis Hypokaliämie mit CTCAE $\geq$ Grad 3 zum 2. Datenschnitt .....	202
Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurven für das unerwünschte Ereignis Hyperglykämie mit CTCAE $\geq$ Grad 3 zum 1. Datenschnitt .....	203
Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurven für das unerwünschte Ereignis Hyperglykämie mit CTCAE $\geq$ Grad 3 zum 2. Datenschnitt .....	203
Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Pneumonie zum 1. Datenschnitt.....	212
Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Pneumonie zum 2. Datenschnitt.....	212
Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Influenza zum 1. Datenschnitt.....	213

Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Influenza zum 2. Datenschnitt.....	213
Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Infektion der unteren Atemwege zum 1. Datenschnitt.....	214
Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Infektion der unteren Atemwege zum 2. Datenschnitt.....	214
Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Infektion der Atemwege zum 1. Datenschnitt.....	215
Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Infektion der Atemwege zum 2. Datenschnitt.....	215
Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Septischer Schock zum 1. Datenschnitt .....	216
Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Septischer Schock zum 2. Datenschnitt .....	216
Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Pyrexie zum 1. Datenschnitt.....	217
Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Pyrexie zum 2. Datenschnitt.....	217
Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Allgemeine Gesundheitsverschlechterung zum 1. Datenschnitt .....	218
Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Allgemeine Gesundheitsverschlechterung zum 2. Datenschnitt .....	218
Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Synkope zum 1. Datenschnitt.....	219
Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Synkope zum 2. Datenschnitt.....	219
Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Vorhofflimmern zum 1. Datenschnitt .....	220
Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Vorhofflimmern zum 2. Datenschnitt .....	220
Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Diarrhö zum 1. Datenschnitt .....	221
Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Diarrhö zum 2. Datenschnitt .....	221
Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Lungenembolie zum 1. Datenschnitt.....	222
Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Lungenembolie zum 2. Datenschnitt.....	222
Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Akute Nierenschädigung zum 1. Datenschnitt.....	223

Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis  
Akute Nierenschädigung zum 2. Datenschnitt ..... 223

Abbildung 4-142 (Anhang): Flussdiagramm der Studie MM-007 zum 1. Datenschnitt ..... 330

Abbildung 4-143 (Anhang): Flussdiagramm der Studie MM-007 zum 2. Datenschnitt ..... 331

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ab.	Abstract
adj	Adjacency
AF	Beschleunigungsfaktor (Acceleration Factor)
AFT	Accelerated Failure Time
ALT	Alaninamino-Transferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Anzahl Neutrophiler Granulozyten (Absolute Neutrophil Count)
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)
AST	Aspartatamino-Transferase
AUC	Fläche unter der Kurve (Area under the Curve)
Borte	Bortezomib
BTZ	Bortezomib
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CI	Konfidenzintervall (Confidence Intervall)
CL	Confidence Limit
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
Cyclo	Cyclophosphamid
d	Tag (Day)
Dara	Daratumumab
del(17p)	Deletion 17p
Dex	Dexamethason
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
d. h.	Das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dl	Deziliter



<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DRd	Daratumumab+Lenalidomid+Dexamethason
Durva	Durvalumab
DVd	Daratumumab+Bortezomib+Dexamethason
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EKG	Elektrokardiogramm
Elo	Elotuzumab
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database®
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	EuroQol 5 Dimensions
ERd	Elotuzumab+Lenalidomid+Dexamethason
et al.	Et alii
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU-Clinical Trials Register
exp	Explode
FDA	Food and Drug Administration
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
h	Stunde (Hour)
HAV	Hepatitis A-Virus
HBsAG	Hepatitis B (Virus) Surface Antigen
HBV	Hepatitis B-Virus
HCV	Hepatitis C-Virus
HD-Dex	High Dose Dexamethason
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health Related Quality of Life

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Ibru	Ibrutinib
ICTRP	International Clinical Trials Registry Search Portal
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
IMWG	International Myeloma Working Group
inkl.	Inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRAC	Independent Response Adjudication Committee
IRT	Interactive Response Technology
ISS	International Staging System
ITT	Intention-to-Treat
i. v.	Intravenös
IVRS/IWRS	Interactive Voice/Web Response System
Ixa	Ixazomib
J	Jahre
Kd	Carfilzomib+Dexamethason
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
KRd	Carfilzomib+Lenalidomid+Dexamethason
l	Liter
LD-Dex	Low Dose Dexamethason
Len	Lenalidomid
m	Männlich
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MCID	Minimal Clinically Important Difference
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
min	Minute
mind.	Mindestens
ml	Milliliter
mmol	Millimol
mp.	Multi-Purpose

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MR	Minimales Ansprechen (Minimal Response)
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
MW	Mittelwert
n. a.	Nicht anwendbar
n. b.	Nicht berechenbar
NCI	National Cancer Institute
NCT	Number of Clinical Trials
n. e.	Nicht erreicht
NYHA	New York Heart Association
OR	Quotenverhältnis (Odds Ratio)
ORR	Gesamtansprechen (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Krankheitsprogression (Progressive Disease)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
p. o.	Oral
Pom	Pomalidomid
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
pt.	Publication Type
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)
PVd	Pomalidomid+Bortezomib+Dexamethason
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
QLQ-MY20	Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
Rd	Lenalidomid+Dexamethason
RD	Risikodifferenz (Risk Difference)
Risikogr.	Risikogruppe
rn.	Registry Number
RR	Relatives Risiko (Risk Ratio)
s. c.	Subkutan
sCR	Stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response)
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SE	Standardfehler (Standard Error)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SGB	Sozialgesetzbuch
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
sh.	Subject Heading
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
sPEP	Serumproteinelektrophorese
SPM	Sekundäres Primärmalignom
STD	Standardabweichung (Standard Deviation)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SZT	Stammzelltransplantation
t	Translokation
TEAE	Unter Behandlung auftretendes unerwünschtes Ereignis (Treatment-Emergent Adverse Event)
ti.	Title
TNM	Tumor, Nodus, Metastasen
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTF	Zeit bis zum Therapieversagen (Time-to-Treatment-Failure)
TTNT	Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie (Time-to-Next-Treatment)
TTP	Zeit bis zur Progression (Time-to-Progression)
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
uPEP	Urinproteinelektrophorese
US	Vereinigte Staaten (United States)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
Vd	Bortezomib+Dexamethason
VDoxo	Bortezomib+pegyliertes, liposomales Doxorubicin
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	Vergleiche

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
VGPR	Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response)
vs.	Versus
vsl.	Voraussichtlich
w	Weiblich
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. B.	Zum Beispiel
Zytogen.	Zytogenetisch
µl	Mikroliter

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

## 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

### Fragestellung

Der medizinische Zusatznutzen von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (PVd) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben, soll im Vergleich zu der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (Vd) untersucht werden. Dazu werden im vorliegenden Modul 4 A patientenrelevante Endpunkte auf Basis einer randomisierten, kontrollierten Phase III-Studie bezüglich der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen dargestellt.

### Datenquellen

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde die randomisierte, kontrollierte, multizentrische, offene Phase III-Studie MM-007 herangezogen, die sich gemäß den definierten Einschlusskriterien für die Bewertung von Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet als relevant erwies. Zur Informationsbeschaffung wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), EMBASE (Excerpta Medica Database<sup>®</sup>) und den Cochrane-Datenbanken durchgeführt, die durch die Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, ICTRP (International Clinical Trials Registry Platform, Suchportal der WHO (World Health Organization)), EU-CTR (EU-Clinical Trials Register) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund ergänzt wurde. Das Vorgehen, die Suchstrategie und die Suchergebnisse sind in den entsprechenden Dossierabschnitten dokumentiert (Modul 4 A, Abschnitt 4.2.3 und 4.3.1.1 sowie Anhang 4-A und Anhang 4-B). Durch die systematische Literaturrecherche und die Studienregistersuche wurden neben der zur Beantwortung der Fragestellung herangezogenen Zulassungsstudie MM-007 keine weiteren relevanten Studien identifiziert.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifikation der im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung relevanten Studien werden in Abschnitt 4.2.2 in Tabelle 4-2 zusammenfassend dargestellt.

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der eingeschlossenen Studie erfolgte in zwei Schritten, die im Detail in Abschnitt 4.2.4 beschrieben sind.

Zuerst wurden methodische Charakteristika der randomisierten, kontrollierten Phase III-Studie endpunktübergreifend auf Studienebene untersucht. Diese Beurteilung betraf das Studiendesign, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung sowie die Verblindung der Studienteilnehmer und Behandler. Weiterhin sind Verzerrungen bei der Berichterstattung und andere verzerrende Aspekte in die Beurteilung eingeflossen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig oder hoch eingestuft. Eine Einteilung als niedrig wurde vorgenommen, wenn eine Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren, die bei Behebung die Beurteilung in einer qualitativen Weise verändern würden.

In einem weiteren Schritt wurde die Aussagekraft der Ergebnisse auf Endpunktebene beurteilt. Hierbei wurden u. a. die Verblindung der Endpunkterheber, die Umsetzung des ITT (Intention-to-Treat)-Prinzips, eine etwaige ergebnisgesteuerte Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte bewertet. Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für eine Verzerrung fanden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändern würden.

Für die herangezogene Phase III-Studie MM-007 lagen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung der präspezifizierte 1. Datenschnitt vom 26.10.2017 und der im Rahmen der Zulassungserweiterung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte 2. Datenschnitt vom 15.09.2018 vor. Dieser erfolgte zur Unterstützung der Beantwortung einer Rückfrage der EMA sowie auf Anfrage von anderen zuständigen Zulassungsbehörden. Für diese wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene getrennt bewertet, da sich das Verzerrungspotenzial für diese Datenschnitten teilweise unterschied.

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgte auf Einzelstudien- und Endpunktebene eine Kategorisierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit in eine hohe Ergebnissicherheit (Ergebnis aus einer randomisierten Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial), eine mäßige Ergebnissicherheit (Ergebnis aus einer randomisierten Studie mit hohem Verzerrungspotenzial) bzw. eine geringe Ergebnissicherheit (Ergebnisse aus einer nicht randomisierten vergleichenden Studie).

Die eingeschlossene Studie wurde studienbezogen anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-(Consolidated Standards of Reporting Trial)-Statements 2010 beschrieben (Anhang 4-E). In diesem Rahmen erfolgte eine Beschreibung von Studienziel, Methodik (Design, Studienteilnehmer, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz [Allocation Concealment], Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und der Ergebnisdarstellung (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung).



### Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet bei erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben, erfolgt auf Grundlage der Zulassungsstudie MM-007. Die Ergebnisse, anhand derer das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens beurteilt wird, sind in Tabelle 4-1 zusammengefasst. Sowohl die Bewertung des medizinischen Nutzens als auch des medizinischen Zusatznutzens orientieren sich an der unmittelbaren Relevanz für Patienten in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Tabelle 4-1: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt <sup>a</sup>	Anzahl Teilnehmer n <sup>b</sup> (%) / N <sup>c</sup>	Ergebnisse PVd vs. Vd	Aussagekraft und Ausmaß des Zusatz- nutzens <sup>d</sup>
<b>Mortalität</b>			
<b>Gesamtüberleben</b>			
1. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 87 (31,0)/281 Vd: 89 (32,0)/278	Monate (Median): n. e. vs. 31,24 HR [95 %-KI]: 0,98 [0,73; 1,32] p-Wert = 0,894	Hinweis auf einen nicht quantifizier- baren Zusatznutzen
2. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 116 (41,3)/281 Vd: 126 (45,3)/278	Monate (Median): 40,54 vs. 30,46 HR [95 %-KI]: 0,91 [0,70; 1,18] p-Wert = 0,476	
<b>Gesamtüberleben</b> adjustiert mittels Two-Stage-Modell			
1. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 87 (31,0)/281 Vd: 89 (32,0)/278	Monate (Median): n. e. vs. 30,75 HR [95 %-KI]: 0,74 [0,54; 1,00] p-Wert = 0,050	
2. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 116 (41,3)/281 Vd: 126 (45,3)/278	Monate (Median): 34,44 vs. 14,96 HR [95 %-KI]: 0,66 [0,51; 0,86] p-Wert = 0,002	
<b>Morbidität</b>			
<b>Progressionsfreies Überleben</b>			
1. Datenschnitt <sup>e</sup> (IRAC-Bewertung, IMWG-Kriterien)	PVd: 154 (54,8)/281 Vd: 162 (58,3)/278	Monate (Median): 11,20 vs. 7,10 HR [95 %-KI]: 0,61 [0,49; 0,77] p-Wert < 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
2. Datenschnitt <sup>e</sup> (Prüfarzt-Bewertung, IMWG-Kriterien)	PVd: 188 (66,9)/281 Vd: 198 (71,2)/278	Monate (Median): 11,70 vs. 6,87 HR [95 %-KI]: 0,58 [0,47; 0,71] p-Wert < 0,001	

Endpunkt <sup>a</sup>	Anzahl Teilnehmer n <sup>b</sup> (%) / N <sup>c</sup>	Ergebnisse PVd vs. Vd	Aussagekraft und Ausmaß des Zusatz- nutzens <sup>d</sup>
<b>Zeit bis zur Progression</b>			
1. Datenschnitt <sup>e</sup> (IRAC-Bewertung, IMWG-Kriterien)	PVd: 136 (48,4)/281 Vd: 150 (54,0)/278	Monate (Median): 13,14 vs. 7,79 HR [95 %-KI]: 0,57 [0,45; 0,72] p-Wert < 0,001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
2. Datenschnitt <sup>e</sup> (Prüfarzt-Bewertung, IMWG-Kriterien)	PVd: 167 (59,4)/281 Vd: 190 (68,3)/278	Monate (Median): 13,60 vs. 7,03 HR [95 %-KI]: 0,53 [0,43; 0,66] p-Wert < 0,001	
<b>Gesamtansprechen<sup>f</sup></b>			
1. Datenschnitt <sup>e</sup> (IRAC-Bewertung, IMWG-Kriterien)	PVd: 231 (82,2)/281 Vd: 139 (50,0)/278	RR [95 %-KI]: 1,57 [1,39; 1,77] Reverses RR [95 %-KI]: 0,64 [0,56; 0,72] p-Wert < 0,001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen <sup>g</sup>
2. Datenschnitt <sup>e</sup> (Prüfarzt-Bewertung, IMWG-Kriterien)	PVd: 229 (81,5)/281 Vd: 127 (45,7)/278	RR [95 %-KI]: 1,62 [1,42; 1,83] p-Wert < 0,001	
<b>Symptomatik - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MCID ≥ 10)</b>			
EORTC QLQ-C30 (1. Datenschnitt <sup>e</sup> )			
Fatigue	PVd: 204 (85,0)/240 Vd: 156 (74,6)/209	Monate (Median): 1,6 vs. 1,7 HR [95 %-KI]: 1,13 [0,92; 1,40] p-Wert = 0,2406	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Übelkeit und Erbrechen	PVd: 111 (46,3)/240 Vd: 76 (36,4)/209	Monate (Median): 10,6 vs. 13,9 HR [95 %-KI]: 1,05 [0,78; 1,41] p-Wert = 0,7327	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schmerz	PVd: 157 (65,4)/240 Vd: 120 (57,4)/209	Monate (Median): 3,6 vs. 3,4 HR [95 %-KI]: 0,97 [0,76; 1,23] p-Wert = 0,7823	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Dyspnoe	PVd: 156 (65,0)/240 Vd: 111 (53,1)/209	Monate (Median): 3,5 vs. 3,5 HR [95 %-KI]: 1,14 [0,89; 1,45] p-Wert = 0,3104	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Insomnie	PVd: 144 (60,0)/240 Vd: 113 (54,1)/209	Monate (Median): 4,5 vs. 3,5 HR [95 %-KI]: 0,94 [0,73; 1,20] p-Wert = 0,5976	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Appetitlosigkeit	PVd: 144 (60,3)/239 Vd: 94 (45,0)/209	Monate (Median): 4,8 vs. 6,5 HR [95 %-KI]: 1,21 [0,93; 1,58] p-Wert = 0,1524	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Obstipation	PVd: 154 (64,2)/240 Vd: 108 (51,7)/209	Monate (Median): 2,9 vs. 3,7 HR [95 %-KI]: 1,32 [1,03; 1,69] Reverses HR [95 %-KI]: 0,76 [0,59; 0,97] p-Wert = 0,0296	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen <sup>g</sup>

Endpunkt <sup>a</sup>	Anzahl Teilnehmer n <sup>b</sup> (%) / N <sup>c</sup>	Ergebnisse PVd vs. Vd	Aussagekraft und Ausmaß des Zusatz- nutzens <sup>d</sup>
Diarrhö	PVd: 118 (49,4)/239 Vd: 90 (43,1)/209	Monate (Median): 9,2 vs. 6,8 HR [95 %-KI]: 0,96 [0,72; 1,26] p-Wert = 0,7516	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Finanzielle Schwierigkeiten	PVd: 91 (38,1)/239 Vd: 54 (25,8)/209	Monate (Median): 30,3 vs. 16,6 HR [95 %-KI]: 1,29 [0,92; 1,81] p-Wert = 0,1454	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
<b>EORTC QLQ-MY20 (1. Datenschnitt<sup>e</sup>)</b>			
Krankheits- symptome	PVd: 123 (51,7)/238 Vd: 88 (42,5)/207	Monate (Median): 7,9 vs. 11,0 HR [95 %-KI]: 1,08 [0,82; 1,42] p-Wert = 0,5975	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Nebenwirkungen	PVd: 175 (73,5)/238 Vd: 129 (62,3)/207	Monate (Median): 3,0 vs. 3,0 HR [95 %-KI]: 1,07 [0,85; 1,35] p-Wert = 0,5483	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
<b>Funktionsskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MCID ≥ 10)</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 (1. Datenschnitt<sup>e</sup>)</b>			
Allgemeiner Gesundheitszustand	PVd: 159 (66,3)/240 Vd: 124 (59,3)/209	Monate (Median): 3,1 vs. 3,4 HR [95 %-KI]: 1,17 [0,92; 1,48] p-Wert = 0,2061	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Physische Funktion	PVd: 163 (67,9)/240 Vd: 117 (56,0)/209	Monate (Median): 3,3 vs. 3,6 HR [95 %-KI]: 1,12 [0,88; 1,42] p-Wert = 0,3650	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Rollenfunktion	PVd: 183 (76,3)/240 Vd: 141 (67,5)/209	Monate (Median): 2,8 vs. 2,6 HR [95 %-KI]: 1,00 [0,80; 1,25] p-Wert = 0,9868	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Kognitive Funktion	PVd: 156 (65,0)/240 Vd: 104 (49,8)/209	Monate (Median): 3,6 vs. 4,9 HR [95 %-KI]: 1,22 [0,95; 1,57] p-Wert = 0,1168	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Emotionale Funktion	PVd: 156 (65,0)/240 Vd: 108 (51,7)/209	Monate (Median): 4,5 vs. 5,1 HR [95 %-KI]: 1,12 [0,87; 1,43] p-Wert = 0,3709	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Soziale Funktion	PVd: 178 (74,2)/240 Vd: 131 (62,7)/209	Monate (Median): 2,8 vs. 2,8 HR [95 %-KI]: 1,12 [0,90; 1,41] p-Wert = 0,3128	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen

Endpunkt <sup>a</sup>	Anzahl Teilnehmer n <sup>b</sup> (%) / N <sup>c</sup>	Ergebnisse PVd vs. Vd	Aussagekraft und Ausmaß des Zusatz- nutzens <sup>d</sup>
<b>EORTC QLQ-MY20 (1. Datenschnitt<sup>e</sup>)</b>			
Zukunfts- perspektiven	PVd: 143 (60,1)/238 Vd: 108 (52,2)/207	Monate (Median): 4,9 vs. 4,4 HR [95 %-KI]: 0,98 [0,76; 1,26] p-Wert = 0,8612	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Körperbild	PVd: 131 (55,0)/238 Vd: 101 (48,8)/207	Monate (Median): 5,0 vs. 6,9 HR [95 %-KI]: 0,98 [0,75; 1,27] p-Wert = 0,8540	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
<b>Nebenwirkungen - Expositionszeitadjustierte Inzidenzrate</b>			
<b>Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE ≥ Grad 3</b>			
1. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 251 (90,3)/278 Vd: 190 (70,4)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 1,45 [1,20; 1,75] p-Wert < 0,001	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
2. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 258 (92,8)/278 Vd: 193 (71,5)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 1,62 [1,35; 1,96] p-Wert < 0,001	
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>			
1. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 159 (57,2)/278 Vd: 114 (42,2)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 1,09 [0,86; 1,39] p-Wert = 0,471	Kein Hinweis auf einen größeren oder geringeren Nutzen
2. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 169 (60,8)/278 Vd: 116 (43,0)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 1,08 [0,85; 1,37] p-Wert = 0,507	
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Sekundäre Primärmalignome (SPM)</b>			
1. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 9 (3,2)/278 Vd: 4 (1,5)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 2,21 [0,68; 7,19] p-Wert = 0,186	Kein Hinweis auf einen größeren oder geringeren Nutzen
2. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 11 (4,0)/278 Vd: 6 (2,2)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 1,76 [0,65; 4,76] p-Wert = 0,265	
<b>Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse</b>			
1. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 80 (28,8)/278 Vd: 51 (18,9)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 1,15 [0,81; 1,63] p-Wert = 0,437	Kein Hinweis auf einen größeren oder geringeren Nutzen
2. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 83 (29,9)/278 Vd: 52 (19,3)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 1,12 [0,79; 1,58] p-Wert = 0,535	

Endpunkt <sup>a</sup>	Anzahl Teilnehmer n <sup>b</sup> (%) / N <sup>c</sup>	Ergebnisse PVd vs. Vd	Aussagekraft und Ausmaß des Zusatz- nutzens <sup>d</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad 5</b>			
1. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 27 (9,7)/278 Vd: 12 (4,4)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 1,44 [0,73; 2,85] p-Wert = 0,294	Kein Hinweis auf einen größeren oder geringeren Nutzen
2. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 29 (10,4)/278 Vd: 12 (4,4)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 1,44 [0,73; 2,82] p-Wert = 0,292	
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b>			
Thrombozytopenie			
1. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 102 (36,7)/278 Vd: 106 (39,3)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 0,59 [0,45; 0,78] p-Wert < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
2. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 106 (38,1)/278 Vd: 106 (39,3)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 0,58 [0,44; 0,76] p-Wert < 0,001	
Neutropenie			
1. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 142 (51,1)/278 Vd: 36 (13,3)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 3,85 [2,67; 5,56] p-Wert < 0,001	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
2. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 156 (56,1)/278 Vd: 36 (13,3)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 4,16 [2,89; 5,98] p-Wert < 0,001	
Herzrhythmusstörung			
1. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 44 (15,8)/278 Vd: 16 (5,9)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 1,84 [1,04; 3,26] p-Wert = 0,037	Kein Hinweis auf einen größeren oder geringeren Nutzen
2. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 46 (16,5)/278 Vd: 17 (6,3)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 1,67 [0,96; 2,91] p-Wert = 0,072	
Venöses thromboembolisches Ereignis			
1. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 32 (11,5)/278 Vd: 7 (2,6)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 3,05 [1,34; 6,92] p-Wert = 0,008	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
2. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 32 (11,5)/278 Vd: 7 (2,6)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 2,85 [1,26; 6,47] p-Wert = 0,012	
Katarakt			
1. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 10 (3,6)/278 Vd: 0 (0,0)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: n. b. [n. b.; n. b.] p-Wert = n. b.	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
2. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 18 (6,5)/278 Vd: 2 (0,7)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 5,58 [1,29; 24,11] p-Wert = 0,022	

Endpunkt <sup>a</sup>	Anzahl Teilnehmer n <sup>b</sup> (%) / N <sup>c</sup>	Ergebnisse PVd vs. Vd	Aussagekraft und Ausmaß des Zusatz- nutzens <sup>d</sup>
Verbleibende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (siehe Tabelle 4-42)			Kein Hinweis auf einen größeren oder geringeren Nutzen
<p>a: Die Ergebnisse der unterstützenden Analysen sind kursiv dargestellt. Diese werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>b: Anzahl Studienteilnehmer mit einem Ereignis.</p> <p>c: Anzahl analysierter Studienteilnehmer. Für die Endpunkte Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur Progression und Gesamtansprechen handelt es sich um die ITT-Population, die alle randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der HRQoL-Evaluable-Population analysiert, die alle Patienten der ITT-Population beinhaltet, die eine Erhebung zur Baseline (Zyklus 1, Tag 1) und mindestens einen Wert im Studienverlauf (Post-Baseline) aufwiesen. Die Analyse der Endpunkte der Nebenwirkungen erfolgte innerhalb der Safety-Population, die alle randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, umfasst.</p> <p>d: Die Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt basierend auf den Schwellenwerten gemäß IQWiG Allgemeine Methoden Version 5.0 (IQWiG 2017).</p> <p>e: Der präspezifizierte 1. Datenschnitt erfolgte zum 26.10.2017. Im Rahmen der Zulassungserweiterung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte zum 15.09.2018 ein nicht präspezifizierter 2. Datenschnitt.</p> <p>f: Gesamtansprechen (ORR) gemäß IMWG-Kriterien definiert als ORR: <math>\geq</math> PR (sCR+CR+VGPR+PR).</p> <p>g: Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens basierend auf den transformierten Effektschätzern (Kehrwert). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (Celgene Europe B.V. 2018, Celgene Europe B.V. 2019b)</p>			

## Gesamtschau

Das Design der Studie MM-007 war speziell auf Lenalidomid-vorbehandelte bzw. -refraktäre Myelom-Patienten ausgerichtet. Dies ist eine wachsende Patientenpopulation, die in den aktuellen klinischen Phase III-Studien zum frühen Rezidiv des Multiplen Myeloms aufgrund der raschen Entwicklung der Therapielandschaft nicht in einem dem jetzigen klinischen Alltag entsprechenden Umfang repräsentiert war (Richardson et al. 2019). Folglich steht für diese Patienten kein ausreichend geprüftes Therapieregime zur Verfügung, welches deren therapeutischen Bedarf adäquat adressiert (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.2.2). Um diesen therapeutischen Bedarf zu adressieren, wurden in die Studie MM-007 ausschließlich Patienten eingeschlossen, die bereits eine Behandlung mit einem Lenalidomid-haltigen Therapieregime erhalten hatten. Insgesamt wiesen 69,9 % der Studienteilnehmer eine Lenalidomid-Refraktärität auf (PVd vs. Vd: 71,2 vs. 68,7 %) (Celgene Europe B.V. 2018). Zudem waren 61,7 % (PVd vs. Vd: 63,3 vs. 60,1 %) der Studienteilnehmer refraktär auf Lenalidomid im letzten vorausgegangenen Myelom-Therapieregime (Celgene Europe B.V. 2018).

Die Hinzunahme von Pomalidomid zur Kombination aus Bortezomib und Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben, bewirkt:

- Ein signifikant verlängertes **Gesamtüberleben** – nach Adjustierung für der Studienmedikation nachfolgende Myelom-Therapien (Two-Stage-Modell: 34,4 vs. 15,0 Monate, HR (Hazard Ratio) [95 %-KI (Konfidenzintervall)]: 0,66 [0,51; 0,86])
- Eine langanhaltende Krankheitsfreiheit gekennzeichnet durch ein signifikant verlängertes **Progressionsfreies Überleben** (11,2 vs. 7,1 Monate, HR [95 %-KI]: 0,61 [0,49; 0,77]) sowie eine signifikant verlängerte **Zeit bis zur Progression** (13,1 vs. 7,8 Monate, HR [95 %-KI]: 0,57 [0,45; 0,72])
- Eine signifikant höhere **Gesamtansprechrates** (ORR: 82,2 vs. 50,0 %, RR (Risk Ratio, Relatives Risiko) [95 %-KI]: 1,57 [1,39; 1,77])
- Eine zwischen den Behandlungsarmen vergleichbare **krankheitsbezogene Symptomatik**
- Eine zwischen den Behandlungsarmen vergleichbare **gesundheitsbezogene Lebensqualität**
- **Unerwünschte Ereignisse**, die durch geeignete Maßnahmen handhabbar sind sowie als mit den bekannten Sicherheitsprofilen der Wirkstoffe weitestgehend übereinstimmend eingestuft werden

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Der Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet für erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben, liegt die Studie MM-007 zugrunde. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Phase III-Studie der Evidenzstufe Ib mit hoher Ergebnissicherheit, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft wurde. Die Studie MM-007 entspricht den Kriterien für eine adäquate Studie zum Hinweis eines Zusatznutzens gemäß den Methoden des IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen).

Aufgrund der bedeutsamen Vorteile von PVd gegenüber Vd in der Nutzendimension Mortalität sowie in der Nutzendimension Morbidität in den Endpunkten Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur Progression und Gesamtansprechen, der im Studienverlauf vergleichbaren Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der durch geeignete Maßnahmen handhabbaren und mit den bekannten Sicherheitsprofilen der Wirkstoffe weitestgehend übereinstimmenden Nebenwirkungen liegt aus Sicht von Celgene ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der zVT im Sinne einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung), insbesondere durch eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, vor.

Um jedoch der kontroversen Diskussion im G-BA zu Adjustierungen des Gesamtüberlebens als auch zu den Endpunkten der Progression und des Ansprechens und den daraus folgenden Unsicherheiten in der Ergebnissicherheit und Effektstärke Rechnung zu tragen, wird insgesamt ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von PVd im Vergleich zur zVT abgeleitet.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Der medizinische Zusatznutzen von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben, soll im Vergleich zu einer Therapie mit Bortezomib und Dexamethason untersucht werden. Dazu werden im vorliegenden Modul 4 A auf Basis einer randomisierten, kontrollierten, offenen Phase III-Studie patientenrelevante Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen dargestellt.

### Patientenpopulation

Die Patienten, die für eine Behandlung mit PVd in Betracht kommen, sind erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben.



### **Intervention**

Im Rahmen der PVD-Dreifach-Kombinationstherapie wurde Pomalidomid p. o. (oral) in einer Dosierung von 4 mg an den Tagen 1-14 eines 21-Tage-Zyklus einmal täglich eingenommen. Bortezomib wurde in Zyklus 1-8 als Injektion i. v. (intravenös) oder s. c. (subkutan) mit einer Dosierung von 1,30 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche zweimal wöchentlich an den Tagen 1, 4, 8 und 11 verabreicht. Ab Zyklus 9 erfolgte die Behandlung bei gleichbleibender Dosierung an den Tagen 1 und 8. Dexamethason (p. o.) wurde in Zyklus 1-8 mit 20 mg bei Studienteilnehmern im Alter von 75 Jahren oder jünger bzw. 10 mg bei Studienteilnehmern älter als 75 Jahre an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 verabreicht. Ab Zyklus 9 erfolgte die Gabe bei gleichbleibender Dosierung an den Tagen 1, 2, 8 und 9.

### **Vergleichstherapie**

Für das neue Anwendungsgebiet von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben, fand am 26.02.2018 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA statt (G-BA 2018a). Darin hat der G-BA folgende zVT festgelegt:

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin (VDoxo)  
oder
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (Vd)  
oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Rd)  
oder
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (ERd)  
oder
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (KRd)  
oder
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Kd)  
oder
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (DRd)  
oder
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (DVD)

Der in der Studie MM-007 verwendete Komparator Vd, der im vorliegenden Dossier zur Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens verwendet wird, entspricht einer der gleichermaßen zweckmäßigen Alternativen der vom G-BA benannten zVT im neuen Anwendungsgebiet von Pomalidomid.

## Zielgrößen

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens erfolgt unter Bezug auf die folgenden Nutzendimensionen und patientenrelevanten Endpunkte:

- 1.) Mortalität
  - Gesamtüberleben
- 2.) Morbidität
  - Progressionsfreies Überleben
  - Zeit bis zur Progression
  - Gesamtansprechen gemäß IMWG-Kriterien
  - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen von EORTC QLQ-C30 und -MY20
- 3.) Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen von EORTC QLQ-C30 und -MY20
- 4.) Nebenwirkungen
  - Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE  $\geq$  Grad 3
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Sekundäre Primärmalignome (SPM)
  - Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse
  - Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad 5
  - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

## Studientyp

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von PVd liegen Daten der Zulassungsstudie MM-007 vor. Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase III-Studie, in der PVd im neuen Anwendungsgebiet direkt gegen die zVT Vd verglichen wird. Studiendesign und Studienpopulation sind im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Tabelle 4-2: Einschlusskriterien für die Selektion von RCT für die Nutzenbewertung

<b>Kriterium</b>	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Begründung</b>
<b>Patientenpopulation</b>	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	Konsistent mit SmPC/Fachinformation
<b>Intervention<sup>a</sup></b>	Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason in zulassungskonformer Anwendung	Zu bewertendes Arzneimittel im neuen Anwendungsgebiet
<b>Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	Bortezomib+pegyliertes, liposomales Doxorubicin (VDoxo) oder Bortezomib+Dexamethason (Vd) oder Lenalidomid+Dexamethason (Rd) oder Elotuzumab+Lenalidomid+Dexamethason (ERd) oder Carfilzomib+Lenalidomid+Dexamethason (KRd) oder Carfilzomib+Dexamethason (Kd) oder Daratumumab+Lenalidomid+Dexamethason (DRd) oder Daratumumab+Bortezomib+Dexamethason (DVd)	Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß der Festlegung des G-BA
<b>Endpunkte<sup>b</sup></b>	Endpunkte aus den Nutzendimensionen: Mortalität Morbidität Lebensqualität Nebenwirkungen	Auswahl der Nutzendimensionen nach Vorgaben der G-BA-VerfO
<b>Studientyp</b>	RCT (Randomisierte, kontrollierte Studie)	Gemäß G-BA-VerfO sind methodisch adäquat durchgeführte RCTs mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet
<b>Studiendauer</b>	Nicht eingeschränkt	Es handelt sich bei klinischen Studien in der Onkologie um ereignisgesteuerte Studien, sodass eine Mindeststudien-dauer nicht praktikabel ist

Kriterium	Einschlusskriterien	Begründung
<b>Publikationstyp</b>	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen in Anlehnung an die CONSORT-Kriterien (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Gemäß G-BA-VerfO
<p>a: Werden keine direkten Vergleichsstudien mit diesen Einschlusskriterien gefunden, so wird nach Studien für einen indirekten Vergleich mit der Intervention ODER der Vergleichstherapie im Vergleich zu einem geeigneten Brückenkomparator gesucht, für die die Ein- und Ausschlusskriterien gleichermaßen gelten.</p> <p>b: Operationalisierungen siehe Tabelle 4-15, Tabelle 4-20, Tabelle 4-23, Tabelle 4-26, Tabelle 4-30, Tabelle 4-35 und Tabelle 4-39.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Studien, die nicht den Einschlusskriterien genügten, wurden ausgeschlossen. Explizite Ausschlusskriterien wurden nicht verwendet.

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt 02.04.2019). Diese erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Für die Recherche wurde auf der Suchoberfläche von Ovid® jeweils einzeln in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in den Cochrane-Datenbanken nach relevanten Treffern gesucht. Die Suchstrategie war jeweils in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientypen aufgebaut und wurde dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien wurde der validierte und in der VerFO (Verfahrensordnung) empfohlene Wong-Filter sowie in MEDLINE zusätzlich der Cochrane-Filter verwendet (Wong et al. 2006, Lefebvre et al. 2011). Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche werden im Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern**

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

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

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

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

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

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

Für die Identifikation von relevanten Studien wurden die Studienregister [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), [clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu), ICTRP Search Portal und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht.

Die Suche wurde in den genannten Studienregistern einzeln, mit einer für das jeweilige Register abgestimmten Suchstrategie durchgeführt. Diese entsprechen den Vorgaben des G-BA und sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Ergebnisse der Studienregistersuche werden in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

#### 4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

#### **Bibliografische Literaturrecherche:**

Die in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden unabhängig von zwei Personen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Tabelle 4-2 auf ihre Relevanz hin überprüft.

Zunächst wurden die Publikationen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ, ausgeschlossen. In nachfolgenden Schritten wurde zunächst der Abstract und bei Unklarheiten der Volltext gesichtet (Anhang 4-C), um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt waren. Etwaige Diskrepanzen im Selektionsprozess wurden diskutiert und ggf. unter Einbeziehung eines dritten Bewerbers behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Abschnitt 4.3.1.1.4) eingeschlossen.

#### **Suche in Studienregistern**

Die aus den Registersuchen zusammengestellten Einträge wurden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien (Tabelle 4-2) unabhängig von zwei Personen selektiert. Im ersten Schritt wurden Studien ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließen. Bei Unklarheiten wurde der Gesamteintrag gesichtet und dann über Ein- oder Ausschluss entschieden (Anhang 4-D). Voneinander abweichende Einstufungen wurden ggf. unter Einbeziehung eines dritten Bewerbers diskutiert und aufgelöst.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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



Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte auf Studien- und Endpunktebene.

### **Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

Zunächst wurden methodische Charakteristika randomisierter, kontrollierter Studien endpunktübergreifend auf Studienebene untersucht. Diese Beurteilung betraf das Studiendesign, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung, die Verblindung der Studienteilnehmer und Behandler. Weiterhin sind Verzerrungen bei der Berichterstattung und andere verzerrende Aspekte eingeflossen. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig oder hoch eingestuft. Eine Einteilung als niedrig wurde vorgenommen, wenn eine Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren, die bei Behebung die Beurteilung in einer qualitativen Weise verändern würden.

### **Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**

Zur Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse auf Endpunktebene, wurden u. a. die Verblindung der Endpunkterheber, die Umsetzung des ITT-Prinzips, eine etwaige ergebnisgesteuerte Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen fanden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

Die Verzerrungsaspekte wurden sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene anhand der zur Verfügung stehenden Quellen, wie Studienbericht und/oder Studienprotokoll, eingeschätzt und in den Bewertungsbögen in Anhang 4-F ausführlich dargestellt.

### **Ergebnissicherheit**

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgte auf Studien- und Endpunktebene eine Kategorisierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit in eine hohe Ergebnissicherheit, wenn das Ergebnis aus einer randomisierten Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial resultiert, eine mäßige Ergebnissicherheit, wenn das Ergebnis aus einer randomisierten Studie mit hohem Verzerrungspotenzial kam und eine geringe Ergebnissicherheit, wenn die Grundlage des Ergebnisses eine nicht randomisiert vergleichende Studie war.

Anschließend wurde die wissenschaftliche Evidenz für den Endpunkt mit Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt bewertet, um abschließend die Beleglage für den Zusatznutzen ableiten zu können. Gemäß den allgemeinen Methoden des IQWiG ist an die Aussage eines Belegs die Anforderung gestellt, dass eine Meta-Analyse von Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit einen entsprechenden statistisch signifikanten Effekt zeigt (IQWiG 2017).

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Informationen der eingeschlossenen Studie wurden anhand der Items 2b-14 des CONSORT-Statements 2010 in Anhang 4-E beschrieben. Dazu wurden Angaben zu Studienziel, Methodik (Design, Studienteilnehmer, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, [Allocation Concealment], Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und der Ergebnisdarstellung (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer und Aufnahme/Rekrutierung) dargestellt. Der Patientenfluss wurde in einem Flow-Chart abgebildet (Abbildung 4-142). Die Methodik der eingeschlossenen Studie, die Interventionen sowie die Charakteristika der Studienpopulationen wurden in Tabelle 4-9, Tabelle 4-10, Tabelle 4-11 und Tabelle 4-12 dargestellt.

---

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

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

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

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

#### **Patientencharakteristika**

Folgende Patientencharakteristika werden zur Beschreibung der Studienpopulation dargestellt (Tabelle 4-11 und Tabelle 4-12):

- Alter
- Geschlecht
- Herkunft
- Region
- ECOG PS
- Zeit seit Diagnose
- Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime
- ISS-Stadium bei Studienbeginn
- Vorausgegangene Stammzelltransplantation
- Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapielinien
- Zytogenetische Risikogruppe
- Vorausgegangene Myelom-Therapien
- Therapie-Refraktärität
- Kreatinin-Clearance zur Baseline
- $\beta$ 2-Mikroglobulinspiegel zur Baseline

## **Patientenrelevante Endpunkte**

### ***Mortalität***

#### *Gesamtüberleben*

Die Gesamtüberlebenszeit gilt als harter, patientenrelevanter Endpunkt.

In der Studie MM-007 wurde das Gesamtüberleben als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache erhoben. Das Gesamtüberleben wird in der ITT-Population, die alle randomisierten Studienteilnehmer umfasste, und explorativ mithilfe des Two-Stage-Modells untersucht.

Die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie (TTNT, Time-to-Next-Treatment), definiert als die Zeitspanne von der Randomisierung bis zur ersten nachfolgenden Myelom-Therapie, werden ergänzend dargestellt.

### ***Morbidität***

Als morbiditätsbezogene klinische Effektparameter wurden die Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur Progression, Gesamtansprechen gemäß IMWG-Kriterien (International Myeloma Working Group-Kriterien) und Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen von EORTC QLQ-C30 und -MY20 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire Core 30 und -Multiple Myeloma Module 20) für die Beurteilung herangezogen.

#### *Progressionsfreies Überleben*

Das Progressionsfreie Überleben wird im gesamten Feld der Onkologie in klinischen Studien als wesentlicher Endpunkt verwendet und von Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften als relevant angesehen (DGHO 2013, EMA 2017, FDA 2018). Experten der IMWG sowie deutsche Therapiehandbücher bezeichnen das Progressionsfreie Überleben als Endpunkt der Wahl zur Bestimmung der Wirksamkeit einer Therapie bei fortgeschrittenem, refraktärem Multiplem Myelom (Anderson et al. 2008, Schmidt et al. 2013, EMA 2017, Straka et al. 2017b). Hierbei handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, bei dem die Ereignisse „Tod“ und „Progression“ bewertet werden. Das Ereignis „Tod“ ist als solches per definitionem patientenrelevant.

Ein Versagen der Therapie und die daraus resultierende Progression ist für den Patienten ein negatives Ereignis mit direkt spürbaren Folgen. Das Ereignis ist für den betroffenen Patienten beispielsweise verbunden mit der Entstehung neuer oder der Vergrößerung bereits bestehender Knochenläsionen und/oder einem Anstieg an Plasmazellen im Knochenmark, wodurch nicht nur das Immunsystem geschwächt wird, sondern ebenfalls anämie-bedingte Symptome auftreten können. Aus Hulin et al. geht zudem hervor, dass jede weitere Krankheitsprogression für die Patienten mit einer stärkeren Verzweiflung, Hoffnungslosigkeit und Depression verbunden ist, insbesondere da sie realisieren, dass nach und nach alle möglichen Therapieregime ausgeschöpft sind, aber die Erkrankung nicht mehr ausreichend kontrolliert wird (Hulin et al. 2017). Neben dem Wiederauftreten oder der Verschlechterung

der mitunter stark beeinträchtigenden Symptomatik (z. B. Schmerzen, Fatigue, Infekte) ist eine Progression in der Regel mit zunehmenden Endorganschäden assoziiert (Dimopoulos et al. 2015, Agarwal et al. 2017). Sogar wenn eine Progression nicht symptomatisch ist, sondern durch einen schnellen Anstieg des M-Proteins charakterisiert ist, kann Therapiebedarf bestehen, da „sich bei starker Progression der Tumormasse noch nicht vorhandene Einschränkungen von Organfunktionen schnell entwickeln können“ (Straka et al. 2017a). Dass die IMWG ihre Diagnose- und damit Therapiekriterien für das Multiple Myelom im Jahr 2014 derart geändert hat, dass nun auch rein biochemisch/molekularbiologisch nachweisbare Erkrankungsstadien als therapiebedürftig angesehen werden, so sie ein hohes Risiko für die baldige Entwicklung klinisch manifester Endorganschäden aufweisen, trägt dieser Tatsache Rechnung (Rajkumar et al. 2014).

Patienten, die schnell rezidivieren, weisen einen schlechteren weiteren Krankheitsverlauf auf als Patienten mit längeren progressionsfreien Intervallen (Migkou et al. 2011). Die Krankheitsprogression ist ebenfalls ein prognostischer Faktor für eine Verschlechterung der Lebensqualität (Dimopoulos et al. 2014b, Delforge et al. 2015). Es konnte gezeigt werden, dass eine länger anhaltende Remission zur Stabilisierung oder sogar Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führte (Stewart et al. 2015). Darüber hinaus ist das Progressionsfreie Überleben ebenfalls ein Prädiktor für das Gesamtüberleben der Patienten mit einem Multiplen Myelom (Felix et al. 2013, Cartier et al. 2015, Dimopoulos et al. 2015, Agarwal et al. 2017). Schlussendlich wird eine Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom als wichtiges Therapieziel genannt, insbesondere aufgrund des chronischen, durch multiple Rezidive charakterisierten Krankheitsverlaufs, der einer Heilung entgegensteht (Straka et al. 2017a, DGHO 2018).

Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben wurde in der Studie MM-007 definiert als die Zeit in Monaten von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Tod aufgrund jeglicher Ursache. In der Hauptanalyse erfolgte die Beurteilung zum 1. Datenschnitt verblindet durch das IRAC (Independent Response Adjudication Committee) und zum 2. Datenschnitt nach Prüfarzt-Bewertung, für beide Datenschnitte gemäß den international anerkannten und validierten IMWG-Kriterien (Durie et al. 2006). Außerdem wurden die EBMT-Kriterien (European Society for Blood and Marrow Transplantation-Kriterien) im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse des 1. Datenschnitts zur Progressionsbewertung herangezogen (Blade et al. 1998). Die Details zu den Kriterien für eine Krankheitsprogression sind in Tabelle 4-20 und Tabelle 4-26 beschrieben.

Die Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben bis zur zweiten objektiven Progression oder Tod (PFS2, Progression-free Survival 2), definiert als die Zeitspanne von der Randomisierung bis zur zweiten objektiven Krankheitsprogression oder Tod, und für den Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie (TTNT), definiert als die Zeitspanne von der Randomisierung bis zur ersten nachfolgenden Myelom-Therapie, werden ergänzend dargestellt.

### *Zeit bis zur Progression*

Bei der Zeit bis zur Progression handelt es sich um einen akzeptierten und in klinischen Studien im Feld der Onkologie erhobenen Endpunkt (Anderson et al. 2008). Aus der Literatur ist bekannt, dass eine möglichst lange Verzögerung der Krankheitsprogression ein patientenrelevantes Therapieziel ist, da es die Morbidität der Patienten senkt und damit die Lebensqualität der Patienten bewahrt oder verbessert (Smith et al. 2006, San-Miguel et al. 2011, Dimopoulos et al. 2014b, Kyriakou et al. 2015).

Der Endpunkt Zeit bis zur Progression wurde in der Studie MM-007 definiert als die Zeit in Monaten von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression. In der Hauptanalyse erfolgte die Beurteilung zum 1. Datenschnitt verblindet durch das IRAC und zum 2. Datenschnitt nach Prüfarzt-Bewertung, gemäß den international anerkannten und validierten IMWG-Kriterien (Durie et al. 2006). Außerdem wurde im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse des 1. Datenschnitts die Beurteilung gemäß Prüfarzt unter Verwendung der IMWG-Kriterien herangezogen. Die Details zu den Kriterien für eine Krankheitsprogression sind in Tabelle 4-20 und Tabelle 4-26 beschrieben.

### *Ansprechen*

Das Ansprechen wird unter anderem anhand der Anzahl der für die Erkrankung charakteristischen monoklonalen Plasmazellen im Knochenmark und der M-Proteinkonzentration bestimmt. Das M-Protein ist aus diagnostischer Sicht der etablierte Leitparameter zur Messung des Fortschreitens der Erkrankung bzw. des Ansprechens auf eine Therapie (Blade et al. 1998). Dabei handelt es sich um funktionslose Immunglobuline, die von den malignen Plasmazellen sezerniert werden und sich aus schweren und/oder leichten Ketten zusammensetzen (Stringer et al. 2011). Die therapie-bedingte Reduktion der Myelomzellen, wie sie bei einem tiefen Ansprechen erreicht wird, spiegelt sich primär in der Senkung des M-Proteins im Blut oder Urin wider. Da dieses glomerulär filtriert wird, kann es in hohen Konzentrationen zu tubulointerstitieller Nephritis und einer Cast-Nephropathie, der sogenannten Myelom-Niere führen (Dimopoulos et al. 2008, Hutchison et al. 2011, Stringer et al. 2011). Eine Reduktion der M-Proteinkonzentration vermag also das Entstehen bzw. Fortschreiten einer myelom-bedingten Niereninsuffizienz zu verhindern oder zumindest zu verzögern. Bis zu 50 % der Myelom-Patienten weisen bereits bei Diagnosestellung eine Nierenschädigung auf, etwa 10 % der Patienten leiden unter einer schweren, unbehandelt letalen Ausprägung der Niereninsuffizienz und insgesamt handelt es sich beim Nierenversagen um eine häufige Todesursache bei Patienten mit Multiplem Myelom (Herrera et al. 2004, Stringer et al. 2011). Deshalb ist bei einer eindeutig durch pathogene Leichtketten verursachten Nierenfunktions-einschränkung ein früher Therapiebeginn indiziert (DGHO 2018).

Sowohl das Ansprechen, in Form einer möglichst tiefgehenden Remission, als auch eine möglichst lange Verzögerung der Krankheitsprogression senken die Morbidität der Patienten und bewahren oder verbessern damit die Lebensqualität der Patienten (Böhrer et al. 2001, Smith et al. 2006, San-Miguel et al. 2011, Dimopoulos et al. 2014b, Jordan et al. 2014, Kyriakou et al. 2015). Studiendaten zeigen, dass eine tiefgehende Remission darüber hinaus mit einer verbesserten Prognose für das Gesamtüberleben einhergeht (Anderson et al. 2008,

Niesvizky et al. 2008, Chanan-Khan et al. 2010, Harousseau et al. 2010, Lonial et al. 2014, Lahuerta et al. 2017, Straka et al. 2017a). Ein Ansprechen auf die Therapie und eine Verzögerung der Zeit bis zur Progression, bemessen in der Reduktion der M-Proteinkonzentration, der Vermeidung von wachsenden oder neu entstehenden Knochenläsionen sowie auftretender Hyperkalzämien, sind daher patientenrelevant.

In der Studie MM-007 wurde das Ansprechen in der Hauptanalyse in Form des Gesamtansprechens, der Zeit bis zum Ansprechen und der Dauer des Ansprechens zum 1. Datenschnitt durch das IRAC und zum 2. Datenschnitt nach Prüfarzt-Bewertung, gemäß den international anerkannten und validierten IMWG-Kriterien beurteilt (Durie et al. 2006, Celgene Europe B.V. 2018). Außerdem wurden im Rahmen der Sensitivitätsanalysen des 1. Datenschnitts die Prüfarzt-Bewertung sowie das IRAC-bewertete Gesamtansprechen gemäß EBMT-Kriterien zur Beurteilung des Gesamtansprechens herangezogen (Blade et al. 1998). Die Details zu den Kriterien für ein Ansprechen sind in Tabelle 4-26 und Abschnitt 4.2.5.4 beschrieben.

#### *Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen von EORTC QLQ-C30 und -MY20*

Die Symptomatik wurde mithilfe der Patientenfragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 beurteilt. Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurde zur Erhebung der Lebensqualität bzw. der Symptombelastung von Krebspatienten erstellt. Er ist etabliert und besitzt eine hohe Validität und Reliabilität (Aaronson et al. 1993). Der EORTC QLQ-MY20-Fragebogen wurde speziell zur Erhebung von Aspekten der Lebensqualität und Morbidität bei Myelom-Patienten entworfen. Er ist in dieser Indikation etabliert und hat ebenfalls eine hohe Validität und Reliabilität (Cocks et al. 2011).

Der Morbidität zugeordnete Symptomskalen sind Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe und Finanzielle Schwierigkeiten (EORTC QLQ-C30) sowie Krankheitssymptome und Nebenwirkungen (EORTC QLQ-MY20). Die Ergebnisse der Skalen entsprechen einem Wert zwischen 0 und 100, wobei ein niedriger Wert einem besseren Gesundheitszustand entspricht.

In der Hauptanalyse zum 1. Datenschnitt wurde die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens zehn Punkte im Vergleich zur Baseline (MCID  $\geq 10$  (Minimal Clinically Important Difference  $\geq 10$ )) bestimmt. Außerdem erfolgte in einer ergänzenden Analyse der Vergleich der Werte über den gesamten Studienverlauf (AUC, Area under the Curve).

#### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität gilt per definitionem als patientenrelevant. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden die der Lebensqualität zugerechneten Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-MY20 herangezogen. Die Beschreibung der Erhebungsinstrumente und der Validierung erfolgte unter der Nutzendimension Morbidität. Der Lebensqualität zugerechnete Skalen sind Allgemeiner Gesundheitszustand, Physische Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion und Kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30) sowie Zukunftsperspektiven und Körperbild (EORTC QLQ-MY20).

Die Ergebnisse der Skalen entsprechen einem Wert zwischen 0 und 100, wobei ein niedriger Wert einem schlechteren Status bzw. einer schlechteren Funktion entspricht.

In der Hauptanalyse zum 1. Datenschnitt wurde die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens zehn Punkte im Vergleich zur Baseline (MCID  $\geq 10$ ) bestimmt. Außerdem erfolgte in einer ergänzenden Analyse der Vergleich der Werte über den gesamten Studienverlauf (AUC).

### ***Nebenwirkungen***

Die Bedeutung unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist abhängig von ihrer Schwere, der Häufigkeit, ihrer Behandelbarkeit bzw. der Reversibilität ihrer Symptome. Insbesondere schwerwiegende und irreversible unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Gegenstand der Entscheidung über die Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln im Rahmen ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind aus mehreren Gründen patientenrelevant. Zum einen kann ihr Auftreten zu einer Veränderung der initial gewählten Therapie oder ihrem Abbruch führen, womit eine Verminderung der Effektivität einer Behandlung einhergehen kann. Zum anderen können unerwünschte Arzneimittelwirkungen die Adhärenz bei der Medikamenteneinnahme vermindern und auf diese Weise mittelbar die Wahrscheinlichkeit eines Behandlungserfolgs reduzieren. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen können zudem in Abhängigkeit von ihrer Schwere und Häufigkeit die Lebensqualität von Patienten sowohl unmittelbar als auch mittelbar beeinträchtigen. Die Lebensqualität kann dabei unmittelbar aufgrund der Symptomatik der unerwünschten Arzneimittelwirkungen beeinflusst werden. Auch mittelbare negative Einflüsse auf die Lebensqualität können durch eine Verminderung der Effektivität der Behandlung und eine Progredienz der Grunderkrankung auftreten.

Die unerwünschten Ereignisse wurden in der Studie MM-007 als unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (TEAE, Treatment-Emergent Adverse Event) erhoben. Umfasst waren unerwünschte Ereignisse, die nach Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation bis zu 28 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten. Betrachtet wurden dabei alle randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (Safety-Population).

Die Sicherheit und die Verträglichkeit wurden in der Studie MM-007 als unerwünschte bzw. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse durch den Prüfarzt nach NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03 klassifiziert und gemäß MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Affairs) Version 20.0 kodiert. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden basierend auf den Erfahrungen mit dem Einsatz von Pomalidomid, Bortezomib und Dexamethason in der Indikation festgelegt. Sekundäre Primärmalignome wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse unabhängig vom Studienarm als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse dokumentiert.



### Auswertung der Endpunkte

Für die Vergleiche der Therapieeffekte von PVD gegenüber Vd wurden adäquate statistische Verfahren verwendet und es wird von einem statistisch signifikanten Ergebnis gesprochen, wenn der resultierende p-Wert  $< 0,05$  ist.

Für die Endpunkte Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur Progression, Symptomatik bzw. gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Symptomskalen von EORTC QLQ-C30 und -MY20 und die Endpunkte der Nebenwirkungen wurden Time-to-Event-Analysen durchgeführt. Diese basieren auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell, welches das HR mit dazugehörigem 95 %-KI als Effektmaße angibt. Die Kaplan-Meier-Kurven werden ergänzend dargestellt. Die in den Kaplan-Meier-Kurven der anhand der Patientenfragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 erhobenen Daten dargestellten p-Werte basieren auf einem Log-Rank-Test.

Für den Endpunkt Gesamtansprechen wurden absolute und relative Häufigkeiten angegeben und das OR (Odds Ratio, Quotenverhältnis), das RR (Risk Ratio, relatives Risiko) und die RD (Risk Difference, Risikodifferenz) als Effektmaße mit dazugehörigem 95 %-KI verwendet. Die Berechnung des OR mit dazugehörigem 95 %-KI und des p-Wertes erfolgte anhand einer logistischen Regression mit dem Term für die Behandlungsgruppe. Beim Auftreten von Nullzellen wurde kein OR berechnet. Das RR mit dazugehörigem 95 %-KI wurde basierend auf der Annahme der Standard-Normalverteilung ermittelt. Beim Auftreten von einer Nullzelle wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.

Für die Endpunkte der Nebenwirkungen wurde zusätzlich die expositionszeitadjustierte Inzidenzrate analysiert. Die Expositionszeit in Jahren wurde dabei berechnet als Unterschied zwischen dem Zeitpunkt der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt des ersten Ereignisses, der letzten Studienmedikation +28 Tage, Zeitpunkt des Todes oder dem Zeitpunkt des Studienabbruchs (je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat). Ein Poisson-Modell wurde durchgeführt und das Rate Ratio mit dazugehörigem 95 %-KI als Effektmaße angegeben.

Für die Endpunkte der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden die Veränderungen zur Baseline im Studienverlauf angegeben. Als Effektmaß wurde die standardisierte mittlere Differenz (Hedges' g) ermittelt anhand der Kovarianzanalyse (ANCOVA) verwendet. Diese wird mit dem dazugehörigen 95 %-KI dargestellt. Zur Untersuchung des Unterschieds der Therapieeffekte wurde ein zweiseitiger t-Test durchgeführt.

Eine Übersicht über die durchgeführten Sensitivitätsanalysen findet sich in Abschnitt 4.2.5.4.

### *Explorative Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird im vorliegenden Dossier zusätzlich zu der Analyse in der ITT-Population eine explorative Analyse mithilfe des Two-Stage-Modells von Latimer et al. (Latimer et al. 2018) durchgeführt. Das Ziel dabei ist es, die Verzerrung bei der Bewertung des Gesamtüberlebens aufgrund der nachfolgenden Myelom-Therapien näher zu untersuchen und diese zu adjustieren.

Für das Two-Stage Modell liegt die Annahme zugrunde, dass die Randomisierung zum Zeitpunkt des Therapiewechsels aufgehoben wird. In der Studie MM-007 waren nachfolgende Myelom-Therapien in beiden Behandlungsgruppen möglich, nachdem eine Krankheitsprogression auftrat.

Die Analyse folgte dabei folgenden Schritten:

1. Es wurde ein AFT (Accelerated Failure Time)-Modell für die Dauer ab Zeitpunkt der Krankheitsprogression (Secondary Baseline) bis zum Auftreten des Ereignisses (Tod) erstellt. Das Modell enthielt den Parameter „Erhalt nachfolgender Myelom-Therapie (ja/nein)“ und wurde nach Alter, Anzahl vorausgegangener Therapieregime und  $\beta$ 2-Mikroglobulinspiegel, jeweils zum Zeitpunkt der Progression, adjustiert. Hierbei handelt es sich um ein parametrisches Überlebenszeitmodell unter der Annahme, dass eine nachfolgende Myelom-Therapie das Auftreten des Todes eines Patienten beschleunigen oder verzögern könnte.
2. Das AFT-Modell wurde separat für die Behandlungsgruppe Pvd bzw. Vd bei den Patienten mit einer Krankheitsprogression durchgeführt. Dabei wurde jeweils ein sogenannter Beschleunigungsfaktor für die Patienten berechnet, die eine nachfolgende Myelom-Therapie erhielten. Bei einem Beschleunigungsfaktor  $< 1$  kommt es zu einer Zeitverzögerung bis zum Auftreten des Todes, wohingegen die Zeit bei einem Beschleunigungsfaktor  $> 1$  beschleunigt wird.
3. Die Überlebenszeit nach einer Krankheitsprogression für die Patienten mit nachfolgender Myelom-Therapie wurde mit dem Beschleunigungsfaktor multipliziert und dementsprechend verkürzt oder verlängert. Für diese Patienten wurde in der anschließenden Analyse der Gesamtüberlebenszeit die adjustierte Überlebenszeit verwendet, wohingegen für die Patienten ohne nachfolgende Myelom-Therapien die tatsächlich beobachteten Überlebenszeiten in die Analyse eingehen.
4. Die anschließende Analyse der Gesamtüberlebenszeit erfolgte anhand eines klassischen Cox-Regressionsmodells, stratifiziert nach Alter, Anzahl vorausgegangener Therapieregime und  $\beta$ 2-Mikroglobulinspiegel beim Screening. Das HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI und die Kaplan-Meier-Kurven werden angegeben.

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>4</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>5</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>6</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

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

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine Studie eingeschlossen wurde.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Zur Untersuchung der Robustheit der Ergebnisse wurden Sensitivitätsanalysen für die folgenden Endpunkte durchgeführt:

Tabelle 4-3: Übersicht über durchgeführte Sensitivitätsanalysen

Endpunkte	Sensitivitätsanalysen <sup>a</sup>
Progressionsfreies Überleben	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zum Therapieversagen</li> <li>• Progression gemäß IMWG-Kriterien, bestimmt durch den Prüfarzt mit FDA-Zensierungsregeln</li> <li>• Progression gemäß EBMT-Kriterien, bestimmt durch ein IRAC mit FDA-Zensierungsregeln</li> <li>• Progression gemäß IMWG-Kriterien, bestimmt durch ein IRAC mit EMA-Zensierungsregeln</li> <li>• Progression gemäß IMWG-Kriterien, bestimmt durch ein IRAC mit alternativen Zensierungsregeln</li> </ul>
Zeit bis zur Progression	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur Progression gemäß IMWG-Kriterien, bestimmt durch den Prüfarzt</li> </ul>
Ansprechen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtansprechen</li> <li>• Zeit bis zum Ansprechen</li> <li>• Dauer des Ansprechens</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtansprechen gemäß IMWG-Kriterien, bestimmt durch den Prüfarzt</li> <li>• Gesamtansprechen gemäß EBMT-Kriterien, bestimmt durch ein IRAC</li> <li>• Zeit bis zum Ansprechen gemäß IMWG-Kriterien, bestimmt durch den Prüfarzt</li> <li>• Dauer des Ansprechens gemäß IMWG-Kriterien, bestimmt durch den Prüfarzt</li> </ul>
a: Die Sensitivitätsanalysen wurden für den 1. Datenschnitt durchgeführt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Im Folgenden werden die Sensitivitätsanalysen für die dargestellten Endpunkte beschrieben.

### Progressionsfreies Überleben

Für den primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben wurde die Zeit bis zum Therapieversagen (TTF, Time-to-Treatment-Failure) untersucht. Hier wurde die Zeitspanne bis zum ersten Eintreten eines der folgenden Ereignisse analysiert:

- Progression gemäß den IMWG-/EBMT-Kriterien, bestimmt durch ein IRAC
- Abbruch der Studientherapie oder Abbruch der PFS-Follow-up-Phase
- Beginn einer neuen Myelom-Therapie
- Tod

Weiterhin wurden für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben die in der Tabelle 4-3 dargestellten Sensitivitätsanalysen unter Prüfarzt-Bewertung, unter Anwendung der EBMT-Kriterien und mit alternativen Zensierungsalgorithmen durchgeführt.

Die Unterschiede zwischen den Zensierungsmethoden sind in der folgenden Tabelle 4-4 dargestellt.

Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Unterschiede in der Zensierungsmethodik des Endpunkts Progressionsfreies Überleben

Szenario	Hauptanalyse (als Referenz)	Sensitivitätsanalyse	
	FDA-Zensierungsregeln	EMA-Zensierungsregeln	Sensitivitätsanalyse mit alternativer Zensierungsregel zur FDA
Neue Myelom-Therapie oder verbotene Behandlung (laut Studienprotokoll) beginnt vor der Progression/Tod	Zensiert zum letzten adäquaten Bewertungszeitpunkt vor der neuen Behandlung. Falls kein adäquater Bewertungszeitpunkt vorliegt wird der Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.	Gemäß EMA-Leitlinie handelt es sich bei diesem Szenario nicht um eine Zensierung. Berücksichtigung der FDA-Zensierungsregeln.	FDA-Zensierung
Progression während der Behandlungsphase oder PFS-Follow-up-Phase nach einem Zeitraum mit mind. zwei nicht durchgeführten Bewertungszeitpunkten (Studiensitzungen)	Zensiert zum letzten adäquaten Bewertungszeitpunkt mit stabiler Erkrankung vor der neuen Behandlung. Falls kein adäquater Bewertungszeitpunkt vorliegt wird der Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.	Datum der Progression als Ereigniszeitpunkt.	FDA-Zensierung

Szenario	Hauptanalyse (als Referenz)	Sensitivitätsanalyse	
	FDA-Zensierungsregeln	EMA-Zensierungsregeln	Sensitivitätsanalyse mit alternativer Zensierungs- regel zur FDA
Progression wurde zwischen geplanten Bewertungszeitpunkten (Studiensitzungen) dokumentiert	Datum der Progression als Ereigniszeitpunkt.	FDA-Zensierung	Letzter geplanter Bewertungszeitpunkt als Ereigniszeitpunkt. Falls kein adäquater Bewertungszeitpunkt existiert wird ein Tag nach Randomisierung als Ereigniszeitpunkt verwendet.
Tod während der Behandlungsphase oder PFS-Follow-up-Phase nach einem Zeitraum mit mind. zwei nicht durchgeführten Bewertungszeitpunkten (Studiensitzungen)	Zensiert zum letzten adäquaten Bewertungszeitpunkt mit stabiler Erkrankung. Falls kein adäquater Bewertungszeitpunkt vorliegt wird der Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.	Datum des Todes als Ereigniszeitpunkt.	FDA-Zensierung
Keine Progression	Zensiert zum letzten adäquaten Bewertungszeitpunkt mit stabiler Erkrankung. Falls kein adäquater Bewertungszeitpunkt vorliegt wird der Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.	FDA-Zensierung	FDA-Zensierung ohne Berücksichtigung ungeplanter Studiensitzungen.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2018)

### Zeit bis zur Progression

Für den Endpunkt Zeit bis zur Progression wurde die in der Tabelle 4-3 dargestellte Sensitivitätsanalyse des 1. Datenschnitts unter Prüfarzt-Bewertung durchgeführt.

### Ansprechen

#### *Gesamtansprechen gemäß IMWG-Kriterien*

Für den Endpunkt Gesamtansprechen gemäß IMWG-Kriterien wurde die in der Tabelle 4-3 dargestellte Sensitivitätsanalyse des 1. Datenschnitts unter Prüfarzt-Bewertung durchgeführt.

#### *Gesamtansprechen gemäß EBMT-Kriterien*

Das Gesamtansprechen gemäß EBMT-Kriterien wurde zum 1. Datenschnitt durch das verblindete IRAC bestimmt.

Das Gesamtansprechen (ORR = CR+PR) ist definiert als die Gesamtrate der Studienteilnehmer mit mindestens einem partiellen Ansprechen (PR) gemäß EBMT-Kriterien.

Die Kategorisierung des Ansprechens erfolgte gemäß EBMT-Kriterien (Blade et al. 1998, Celgene Europe B.V. 2018):

*CR (Complete Response, komplettes Ansprechen)*

Ein komplettes Ansprechen erfordert alle der folgenden Kriterien:

1. Abwesenheit des M-Proteins im Serum und/oder Urin gemessen anhand von Immunfixation für mindestens 42 Tage (6 Wochen). Die Anwesenheit oligoklonaler Banden mit oligoklonaler Immunrestitution schließt eine CR nicht aus
2. < 5 % Plasmazellen im Knochenmarksaspirat und Stanzbiopsie, (falls Stanzbiopsie durchgeführt). Sollte das M-Protein für mindestens 42 Tage (6 Wochen) nicht nachweisbar sein, ist eine Wiederholung der Knochenmarksuntersuchung nicht notwendig, mit Ausnahme von Patienten mit nicht-sekretorischem Myelom, für die die Knochenmarksuntersuchung zur Bestätigung der CR nach einem Intervall von mindestens 42 Tagen (6 Wochen) wiederholt werden muss
3. Kein Anstieg lytischer Knochenläsionen in Größe und Anzahl, wobei eine Kompressionsfraktur ein Ansprechen nicht ausschließt. Sollte das M-Protein für mindestens 42 Tage (6 Wochen) nicht nachweisbar sein, ist eine Wiederholung der Untersuchung des Skelettsystems nicht notwendig
4. Verschwinden von Weichteilplasmozytomen

*PR (Partial Response, partielles Ansprechen)*

Ein partielles Ansprechen erfordert alle der folgenden Kriterien:

1.  $\geq 50$  % Reduktion des M-Proteinspiegels im Serum für mindestens 42 Tage (6 Wochen)
2. Reduktion der Ausscheidung von Leichtketten im Urin über 24 Stunden um  $\geq 90$  % oder auf < 200 mg für mindestens 42 Tage (6 Wochen)
3. Bei Patienten mit nicht-sekretorischem Myelom,  $\geq 50$  % Reduktion der Plasmazellen in Knochenmarksaspirat und Stanzbiopsie (falls Stanzbiopsie durchgeführt) für mindestens 42 Tage (6 Wochen)
4.  $\geq 50$  % Reduktion der Größe von Weichteilplasmozytomen (mittels Röntgenuntersuchung oder klinischer Untersuchung)
5. Kein Anstieg lytischer Knochenläsionen in Größe und Anzahl, wobei eine Kompressionsfraktur ein Ansprechen nicht ausschließt. Sollte die für das partielle Ansprechen vorausgesetzte Reduktion des M-Proteins für mindestens 42 Tage (6 Wochen) anhalten, ist eine Wiederholung der Untersuchung des Skelettsystems nicht notwendig

**MR (Minimal Response, minimales Ansprechen)**

Ein minimales Ansprechen erfordert alle der folgenden Kriterien:

1. 25-49 % Reduktion des M-Proteinspiegels im Serum für mindestens 42 Tage (6 Wochen)
2. Reduktion der Ausscheidung von Leichtketten im Urin über 24 Stunden um 50-89 %, während die Ausscheidung weiterhin 200 mg überschreitet, für mindestens 42 Tage (6 Wochen)
3. Bei Patienten mit nicht-sekretorischem Myelom, 25-49 % Reduktion der Plasmazellen in Knochenmarksaspirat und Stanzbiopsie (falls Stanzbiopsie durchgeführt) für mindestens 42 Tage (6 Wochen)
4. 25-49 % Reduktion der Größe von Weichteilplasmazytomen (mittels Röntgenuntersuchung oder klinischer Untersuchung)
5. Kein Anstieg lytischer Knochenläsionen in Größe und Anzahl, wobei eine Kompressionsfraktur ein Ansprechen nicht ausschließt. Sollte die für ein minimales Ansprechen vorausgesetzte Reduktion des M-Proteins für mindestens 42 Tage (6 Wochen) anhalten, ist eine Wiederholung der Untersuchung des Skelettsystems nicht notwendig

**SD (Stable Disease, stabile Erkrankung)**

Weder die Kriterien des minimalen Ansprechens noch einer Progression werden erfüllt.

**Zeit bis zum Ansprechen**

Die Zeit bis zum Ansprechen war definiert als die Zeitspanne von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Ansprechen gemäß IMWG-Kriterien. Für die Zeit bis zum Ansprechen, bestimmt gemäß IMWG-Kriterien, wurde die in der Tabelle 4-3 dargestellte Sensitivitätsanalyse des 1. Datenschnitts unter Prüfarzt-Bewertung durchgeführt.

**Dauer des Ansprechens**

Die Dauer des Ansprechens war definiert als die Zeitspanne vom ersten dokumentierten Ansprechen ( $\geq$  PR) gemäß IMWG-Kriterien bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression gemäß IMWG-Kriterien oder Tod jeglicher Ursache. Für die Dauer des Ansprechens, bestimmt gemäß IMWG-Kriterien, wurde die in der Tabelle 4-3 dargestellte Sensitivitätsanalyse des 1. Datenschnitts unter Prüfarzt-Bewertung durchgeführt.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.



#### 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.*

Um mögliche Unterschiede im Therapieeffekt in Subgruppen zu überprüfen, wurden in der Studie MM-007 für ausgewählte Endpunkte Untersuchungen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikation geplant. Die Subgruppenanalysen wurden für beiden Datenschnitte, sofern verfügbar, durchgeführt (Tabelle 4-45 und Tabelle 4-46). Im vorliegenden Modul 4 A wurden unter Berücksichtigung der Aussagekraft der Nachweise sowie der Datenverfügbarkeit für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur Progression, Gesamtansprechen, Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (siehe auch Abschnitt 4.4.1) die Ergebnisse des 1. Datenschnitts und für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie die Endpunkte der Nebenwirkungen die Ergebnisse des 2. Datenschnitts herangezogen.

Hierzu wurden folgende Subgruppenmerkmale herangezogen:

- Region (US vs. Nicht-US)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alter ( $\leq 75$  vs.  $> 75$  Jahre)
- Herkunft (weiß vs. nicht-weiß)
- ECOG PS zur Baseline (0 vs.  $> 0$ )
- Zytogenetische Risikogruppe zur Baseline (High Risk vs. Non-high Risk)
- Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime (1 vs.  $> 1$ )
- Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapielinien (1 vs.  $> 1$ )
- $\beta 2$ -Mikroglobulinspiegel bei Screening ( $< 3,5$  mg/l vs.  $\geq 3,5$  bis  $\leq 5,5$  mg/l vs.  $> 5,5$  mg/l)
- ISS-Stadium (I vs. II vs. III)
- Vorausgegangene Stammzelltransplantation (ja vs. nein)
- Kreatinin-Clearance zur Baseline ( $< 60$  vs.  $\geq 60$  ml/min)
- Refraktärität auf Lenalidomid im letzten Lenalidomid-haltigen Therapieregime (ja vs. nein)
- Refraktärität auf die letzte Myelom-Therapie vor Beginn der Studienmedikation (ja vs. nein)
- Vorausgegangene Therapie mit Proteasom-inhibitoren (ja vs. nein)

Eine Analyse nach Ländern oder Zentren wurde im Protokoll zur Studie MM-007 nicht prä-spezifiziert. Zentrums- und Ländereffekte konnten für die Studie MM-007 nicht untersucht werden, da sowohl in einigen Zentren als auch in einigen Ländern nur wenige Patienten eingeschlossen wurden und somit keine aussagekräftigen Subgruppenanalysen möglich sind. Eine Analyse nach Zentren ist weiterhin nicht sinnvoll, da nicht nach Zentren stratifiziert wurde und somit ein Ungleichgewicht bezüglich der Randomisierung innerhalb einzelner Zentren nicht ausgeschlossen werden kann. Weiterhin erfolgte die Rekrutierung breit gefächert (21 Länder), sodass keine Möglichkeit besteht, dass der Behandlungseffekt nur auf dem Ergebnis weniger, sehr großer Zentren basieren könnte. Die Verwendung von Regionen als Teilmengen von Zentren wird auch in der CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) Draft Guideline zur Analysen von Subgruppen in konfirmatorischen Studien als sinnvoll bestätigt (EMA 2014a).

Die Untersuchung auf potenzielle Effektmodifikation erfolgte mithilfe von Interaktionstermen. Für die Subgruppenanalysen wurde jeweils ein Interaktionsterm zwischen der Behandlung und dem subgruppenbildenden Merkmal berechnet. Hierfür wurde entsprechend des Endpunktes ein logistisches Regressionsmodell bzw. Cox-Modell mit Termen für die Subgruppe, die Behandlungsgruppe und die Subgruppen-Behandlungs-Interaktion verwendet. In Anlehnung an die IQWiG-Methoden wurden Subgruppenanalysen nur durchgeführt, falls eine Subgruppe mindestens zehn Studienteilnehmer umfasste und darüber hinaus bei binären Endpunkten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen beobachtet wurden (IQWiG 2017).

In Abschnitt 4.3.1.3.2 werden diejenigen Analysen im Detail dargestellt, für die im Interaktionsterm signifikant unterschiedliche Effekte ( $p$ -Wert  $< 0,05$ ) ermittelt wurden (Tabelle 4-47 und Tabelle 4-48).

Die Subgruppenanalysen wurden nur für die in Abschnitt 4.2.5.2 definierten Hauptanalysen durchgeführt.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analyseverfahren dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>11</sup>.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

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

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

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

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

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

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

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

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

Für die Patientenpopulation im neuen Anwendungsgebiet von Pomalidomid liegt eine direkt vergleichende Studie vor, somit ist kein indirekter Vergleich notwendig.

### **4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen**

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

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

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

### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
MM-007, NCT01734928	ja	ja	laufend	01/2013- vsI. 04/2022 Datenschnitt 10/2017	a) Pom+Borte+Dex b) Borte+Dex
MM-002, NCT00833833	nein	ja	abgeschlossen	06/2008- 09/2015	a) Pom+Dex b) Pom
2009-013319-36, NCT01053949	nein	nein	abgeschlossen	10/2009- 04/2015	a) Pom+Dex an 21 d eines 28 d-Zyklus b) Pom+Dex an 28 d eines 28 d-Zyklus
MM-003, NCT01311687	nein	ja	abgeschlossen	03/2011- 08/2017	a) Pom+LD-Dex b) HD-Dex

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
HIC 1011007607, NCT01319422	nein	nein	abgeschlossen	06/2011- 11/2014	a) Pom an 28 d eines 28 d-Zyklus b) Pom an 21 d eines 28 d-Zyklus
PO-MM-PI-0039, NCT01432600	nein	nein	abgeschlossen	01/2012- 10/2016	a) Pom+Dex+Cyclo b) Pom+Dex
12-138, NCT01745588	nein	nein	laufend	12/2012- vsl. 12/2019	a) Pom+Dex+SZT b) Pom+Dex
A061202, NCI-2013-01702, NCT02004275	nein	nein	laufend	02/2014- vsl. 03/2021	a) Pom+Dex+Ixa b) Pom+Dex
MEDI4736-MM- 001, NCT02616640	nein	ja	laufend	01/2016- vsl. 02/2020	a) Pom+Dex+Durva b) Pom+Durva c) Durva
CA204-125, NCT02654132	nein	nein	laufend	03/2016- vsl. 04/2019	a) Pom+Dex+Elo b) Pom+Dex
PCYC-1138-CA, PCI-32765, NCT02548962	nein	nein	abgebrochen	03/2016- vsl. 06/2018	a) Pom+Dex+Ibru b) Pom+Dex
HM13/10758, MUKseven, NCT02406222	nein	nein	laufend	03/2016- vsl. 03/2023	a) Pom+Dex+Cyclo b) Pom+Dex
MEDI4736-MM- 003, NCT02807454	nein	ja	laufend	07/2016- vsl. 07/2019	a) Pom+Dex+Dara+Durva b) Dara+Durva
BB2121-MM- 003, NCT03651128	nein	ja	laufend	10/2018- vsl. 06/2025	a) bb2121 b) Dara+Pom+LD-Dex oder Dara+Borte+LD-Dex oder Ixa+Len+LD-Dex
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

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

Stand der Information: 02.04.2019.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
MM-002, NCT00833833	<u>Intervention</u> (Pom+Dex) entspricht nicht den Einschlusskriterien
2009-013319-36, NCT01053949	<u>Intervention</u> (Pom+Dex) entspricht nicht den Einschlusskriterien
MM-003, NCT01311687	<u>Intervention</u> (Pom+LD-Dex) entspricht nicht den Einschlusskriterien
HIC 1011007607, NCT01319422	<u>Intervention</u> (Pom) entspricht nicht den Einschlusskriterien
PO-MM-PI-0039, NCT01432600	<u>Intervention</u> (Pom+Dex+Cyclo) entspricht nicht den Einschlusskriterien
12-138, NCT01745588	<u>Intervention</u> (Pom+Dex+SZT) entspricht nicht den Einschlusskriterien
A061202, NCI-2013-01702, NCT02004275	<u>Intervention</u> (Pom+Dex+Ixa) entspricht nicht den Einschlusskriterien
MEDI4736-MM-001, NCT02616640	<u>Intervention</u> (Pom+Dex+Durva) entspricht nicht den Einschlusskriterien
CA204-125, NCT02654132	<u>Intervention</u> (Pom+Dex+Elo) entspricht nicht den Einschlusskriterien
PCYC-1138-CA, PCI-32765, NCT02548962	<u>Intervention</u> (Pom+Dex+Ibru) entspricht nicht den Einschlusskriterien
HM13/10758, MUKseven, NCT02406222	<u>Intervention</u> (Pom+Dex+Cyclo) entspricht nicht den Einschlusskriterien
MEDI4736-MM-003, NCT02807454	<u>Intervention</u> (Pom+Dex+Dara+Durva) entspricht nicht den Einschlusskriterien
BB2121-MM-003, NCT03651128	<u>Intervention</u> (Dara+Pom+LD-Dex) entspricht nicht den Einschlusskriterien
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

#### **4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

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

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

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

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



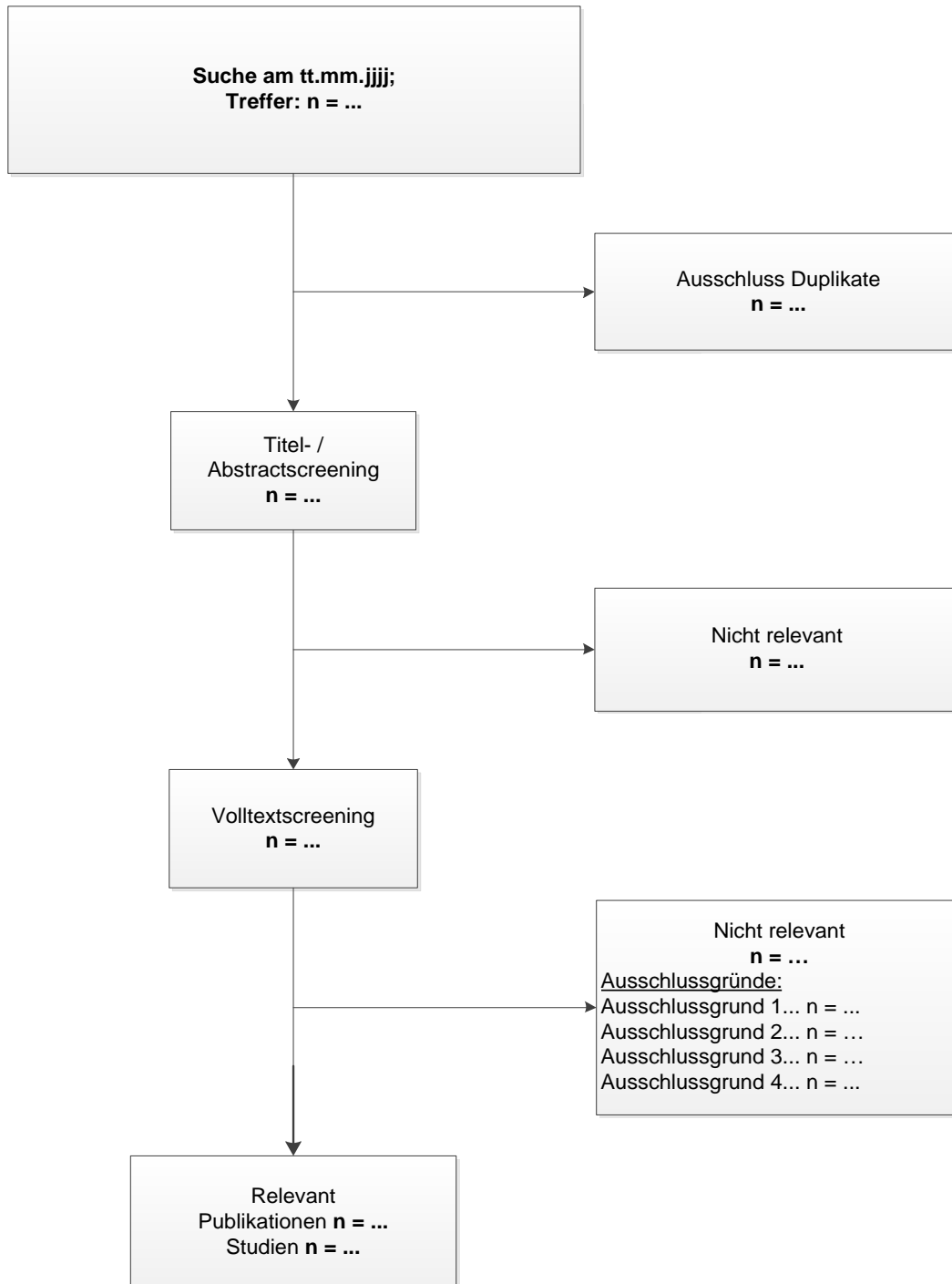


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

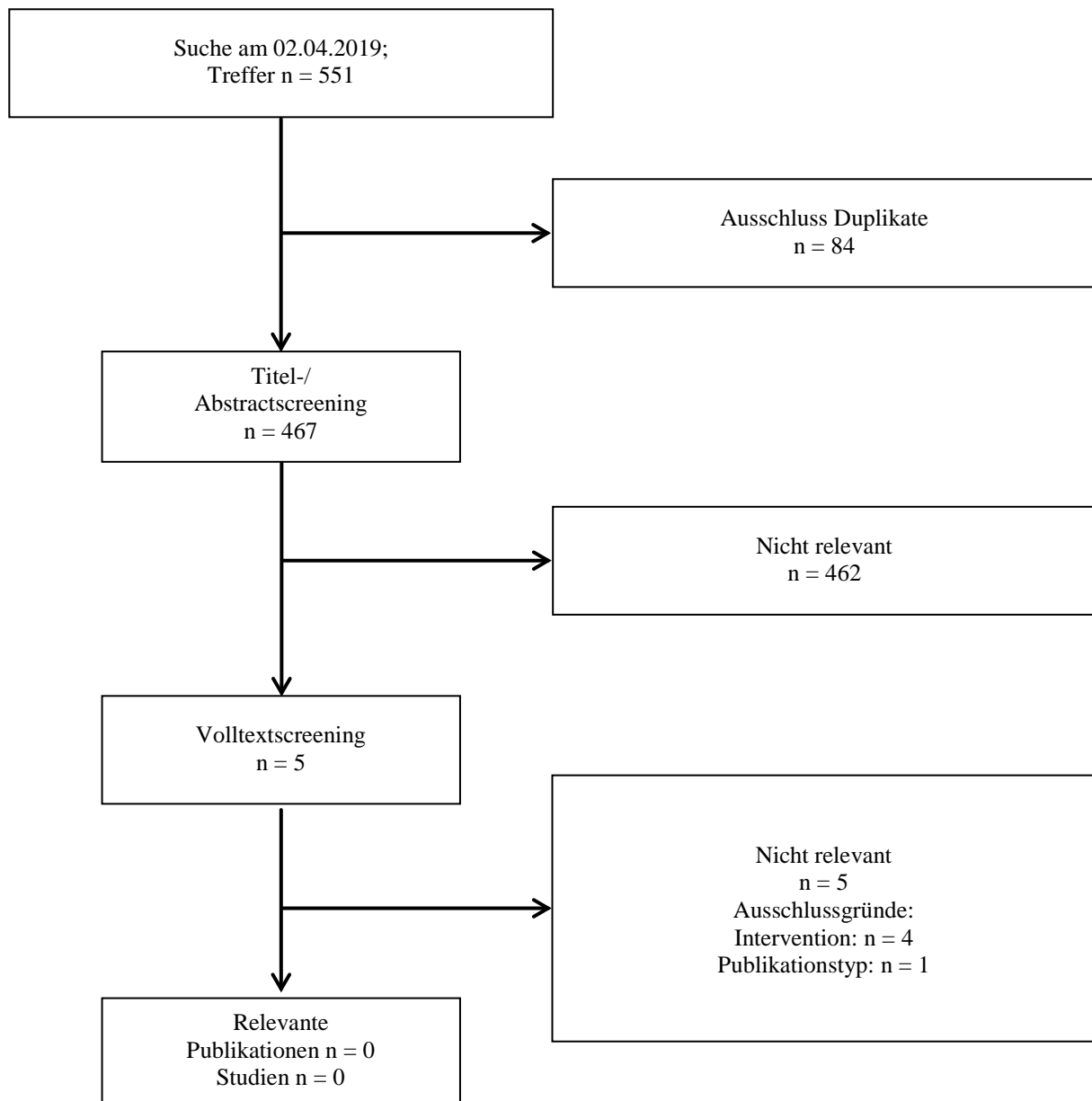


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche fand am 02.04.2019 statt und erzielte insgesamt 551 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate ( $n = 84$ ) wurden Titel und Abstract der verbleibenden 467 Publikationen unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Einschlusskriterien gesichtet.

Auf Basis der bibliografischen Literaturrecherche wurde keine Studie als relevant eingestuft und in die Bewertung eingeschlossen.

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharma- zeutischen Unter- nehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
MM-007	Clinicaltrials.gov: NCT01734928 (ClinicalTrials.gov 2019) Clinicaltrialsregister.eu: Eudract:2014-000268-17 (EU Clinical Trials Register 2019) ICTRP: NCT01734928 (ICTRP WHO 2019)	ja	nein <sup>b</sup>	laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: Die Publikation zur Studie MM-007 war zum Zeitpunkt der bibliografischen Literaturrecherche noch nicht veröffentlicht. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 02.04.2019.

**4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

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

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

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsernte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
n. a.	-	-	-	-	-	-

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponsernte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
MM-007	ja	ja	nein	ja (Celgene Europe B.V. 2018)	ja Clinicaltrials.gov: NCT01734928 (ClinicalTrials.gov 2019) Clinicaltrialsregister.eu: Eudract:2014-000268-17 (EU Clinical Trials Register 2019) ICTRP: NCT01734928 (ICTRP WHO 2019)	ja <sup>d</sup> (Richardson et al. 2019)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Die Publikation zur Studie MM-007 war zum Zeitpunkt der bibliografischen Literaturrecherche noch nicht veröffentlicht.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

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

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
MM-007	RCT, offen, parallel, kontrolliert, multizentrisch, Phase III	≥ 18 Jahre mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Myelom-Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben; ECOG PS ≤ 2	PVd (n = 281) Vd (n = 278)	Ereignisgesteuert (Behandlung bis Krankheitsprogression oder Studienabbruch) Nachbeobachtungszeit: für mind. fünf Jahre ab Randomisierung des letzten Studienteilnehmers oder länger falls medizinisch indiziert, kürzeres Follow-up bei Rücknahme des informed consent, Lost-to-follow-up oder Tod Nachbeobachtung: Andauernd	133 Studienzentren: Dänemark (3), Deutschland (6), Finnland (2), Frankreich (7), Griechenland (4), Irland (3), Israel (1), Italien (12), Japan (5), Kanada (4), Niederlande (1), Norwegen (1), Österreich (2), Polen (6), Portugal (5), Russland (3), Schweden (4), Spanien (6), Türkei (10), UK (11), USA (37) Erster Studienteilnehmer eingeschlossen: 01/2013	<b>Primärer Endpunkt:</b> Progressionsfreies Überleben <b>Sekundäre/explorative Endpunkte:</b> Gesamtüberleben, Nebenwirkungen, Ansprechen gemäß IMWG-Kriterien, Zeit bis zur Progression, Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand von EORTC QLQ-C30 und -MY20
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Celgene Europe B.V. 2018)						

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

Studie	PVd	Vd	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
MM-007	<p>21 d-Zyklen Pomalidomid (p. o.): 4 mg alle Zyklen: d 1-14</p> <p>+</p> <p>Bortezomib (i. v. oder s. c.): 1,3 mg/m<sup>2</sup> KOF Zyklus 1-8: d 1, 4, 8, 11 ab Zyklus 9: d 1, 8</p> <p>+</p> <p>Dexamethason (p. o.): 20 mg (≤ 75 J) oder 10 mg (&gt; 75 J) Zyklus 1-8: d 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 ab Zyklus 9: d 1, 2, 8, 9</p>	<p>21 d-Zyklen Bortezomib (i. v. oder s. c.): 1,3 mg/m<sup>2</sup> KOF Zyklus 1-8: d 1, 4, 8, 11 ab Zyklus 9: d 1, 8</p> <p>+</p> <p>Dexamethason (p. o.): 20 mg (≤ 75 J) oder 10 mg (&gt; 75 J) Zyklus 1-8: d 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 ab Zyklus 9: d 1, 2, 8, 9</p>	<p>Thromboseprophylaxe mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure, nieder- molekularem Heparin oder äquiva- lenter Medikation bei Studienteil- nehmern im Interventionsarm und allen Studienteilnehmern mit tiefen Venenthrombosen oder Lungen- embolien in der Vorgeschichte. Für alle weiteren Studienteilnehmer des Vd-Arms erfolgte die Thrombosepro- phylaxe nach Ermessen des Prüfarztes</p> <p>Herpes Zoster-Prophylaxe sollte für alle Studienteilnehmer, die Bortezomib erhalten, in Betracht gezogen werden (Aciclovir (p. o.) oder äquivalente Therapie)</p> <p>Bisphosphonat-Therapie bei Studien- teilnehmern mit Myelom-assoziierten Knochenläsionen möglich</p> <p>Gabe von hämatopoetischen Wachs- tumsfaktoren und Thrombozyten- oder Erythrozytentransfusionen waren nach Ermessen des Prüfarztes erlaubt</p> <p>Anwendung von Strahlentherapie zur Behandlung von pathologischen Bruchstellen oder Schmerzen nach Frakturen erlaubt</p> <p>Gabe anderer Myelom-Therapien, chronische Anwendung von Steroiden (außer Dexamethason gemäß Studien- medikation) und Immunsuppressiva verboten</p> <p>Vermeiden von die korrigierte QT- Zeit-verlängernden Arzneimitteln</p>
<p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Celgene Europe B.V. 2018)</p>			

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

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Tabelle 1 von 2)

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) (%)	Geschlecht w, m (%)	Herkunft (%)	Region (%)	ECOG PS (%)	Zeit seit Diagnose (Jahre)	Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime (%)
MM-007								
PVd	281	<b>Median (Spanne):</b> 67 (29-87) <b>Altersgruppe I (MW):</b> ≤ 75 J: 83,6 > 75 J: 16,4 <b>Altersgruppe II (MW):</b> ≤ 65 J: 43,8 > 65 J: 56,2	<b>m:</b> 55,2 <b>w:</b> 44,8	<b>Asiatisch:</b> 5,0 <b>Schwarz oder afroamerikanisch:</b> 2,8 <b>Weiß:</b> 84,3 <b>Nicht erhoben oder berichtet:</b> 6,8 <b>Andere:</b> 1,1	<b>USA:</b> 18,9 <b>Nicht-USA:</b> 81,1	<b>0:</b> 53,0 <b>1:</b> 43,1 <b>2:</b> 3,9	<b>Median (Spanne):</b> 4,0 (0,2-25,9)	<b>1:</b> 34,9 <b>2:</b> 42,0 <b>3:</b> 22,8 <b>&gt; 3:</b> 0,4
Vd	278	<b>Median (Spanne):</b> 68 (27-89) <b>Altersgruppe I (MW):</b> ≤ 75 J: 83,1 > 75 J: 16,9 <b>Altersgruppe II (MW):</b> ≤ 65 J: 43,2 > 65 J: 56,8	<b>m:</b> 52,9 <b>w:</b> 47,1	<b>Asiatisch:</b> 2,9 <b>Schwarz oder afroamerikanisch:</b> 4,7 <b>Weiß:</b> 84,2 <b>Nicht erhoben oder berichtet:</b> 7,2 <b>Andere:</b> 1,1	<b>USA:</b> 24,8 <b>Nicht-USA:</b> 75,2	<b>0:</b> 49,3 <b>1:</b> 42,8 <b>2:</b> 7,9	<b>Median (Spanne):</b> 4,3 (0,4-21,8)	<b>1:</b> 34,2 <b>2:</b> 38,5 <b>3:</b> 27,0 <b>&gt; 3:</b> 0,4
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Celgene Europe B.V. 2018)								



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

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Tabelle 2 von 2)

Studie Gruppe	ISS-Stadium bei Studienbeginn (%)	Vorausgegangene SZT (%)	Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapielinien (n) (%)	Zytogenetische Risikogruppe (%)	Vorausgegangene Myelom-Therapien (%)	Therapie-Refraktärität <sup>b</sup> (%)	Kreatinin-Clearance zur Baseline (ml/min) (%)	β2-Mikroglobulinspiegel zur Baseline (mg/l) (%)
MM-007								
PVd	<b>I:</b> 53,0 <b>II:</b> 30,2 <b>III:</b> 16,7	57,3	<b>Median (Spanne):</b> 2 (1-3) <b>1:</b> 39,5 <b>2:</b> 41,6 <b>3:</b> 18,9 <b>&gt; 3:</b> 0	<b>High Risk<sup>a</sup>:</b> 21,7 <b>Non-high Risk:</b> 48,8 <b>Fehlend oder nicht bestimmbar:</b> 29,5	<b>Immunmodulator:</b> 100,0 <b>Lenalidomid:</b> 100,0 <b>Alkylanz:</b> 84,3 <b>Proteasom-inhibitor:</b> 75,4 <b>Bortezomib:</b> 71,5 <b>Carfilzomib:</b> 2,8 <b>Ixazomib:</b> 3,2	<b>Immunmodulator:</b> 71,9 <b>Lenalidomid:</b> 71,2 <b>Proteasom-inhibitor:</b> 13,2 <b>Bortezomib:</b> 8,5 <b>Lenalidomid+Bortezomib:</b> 5,3 <b>Lenalidomid im letzten vorausgegangenen Regime:</b> 63,3	<b>&lt; 30:</b> 3,9 <b>30- &lt; 45:</b> 9,3 <b>45- &lt; 60:</b> 19,2 <b>60- &lt; 80:</b> 25,3 <b>≥ 80:</b> 42,3	<b>&lt; 3,5:</b> 55,5 <b>≥ 3,5- ≤ 5,5:</b> 27,8 <b>&gt; 5,5:</b> 16,7
Vd	<b>I:</b> 49,6 <b>II:</b> 32,4 <b>III:</b> 18,0	58,6	<b>Median (Spanne):</b> 2 (1-4) <b>1:</b> 41,4 <b>2:</b> 37,4 <b>3:</b> 20,9 <b>&gt; 3:</b> 0,4	<b>High Risk<sup>a</sup>:</b> 17,6 <b>Non-high Risk:</b> 47,5 <b>Fehlend oder nicht bestimmbar:</b> 34,9	<b>Immunmodulator:</b> 100,0 <b>Lenalidomid:</b> 100,0 <b>Alkylanz:</b> 83,5 <b>Proteasom-inhibitor:</b> 76,6 <b>Bortezomib:</b> 73,0 <b>Carfilzomib:</b> 4,0 <b>Ixazomib:</b> 1,8	<b>Immunmodulator:</b> 69,4 <b>Lenalidomid:</b> 68,7 <b>Proteasom-inhibitor:</b> 13,3 <b>Bortezomib:</b> 11,5 <b>Lenalidomid+Bortezomib:</b> 9,7 <b>Lenalidomid im letzten vorausgegangenen Regime:</b> 60,1	<b>&lt; 30:</b> 3,6 <b>30- &lt; 45:</b> 10,1 <b>45- &lt; 60:</b> 13,7 <b>60- &lt; 80:</b> 28,8 <b>≥ 80:</b> 43,9	<b>&lt; 3,5:</b> 52,9 <b>≥ 3,5- ≤ 5,5:</b> 29,1 <b>&gt; 5,5:</b> 18,0
<p>a: Eine Hochrisikozytogenetik ist definiert als das Vorliegen mindestens einer der folgenden zytogenetischen Abnormalitäten: del(17p), t(4;14) und/oder t(14;16).                  b: Refraktärität ist definiert als das Nicht-Erreichen eines minimalen Ansprechens bzw. das Fortschreiten der Erkrankung unter Therapie oder die Progression innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Dosis. Refraktärität auf ein Arzneimittel bezieht sich auf die Refraktärität bei der letzten Gabe des entsprechenden Arzneimittels.                  Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.                  Quelle: (Celgene Europe B.V. 2018)</p>								

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

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

### **Studiendesign und Studienpopulation**

Die Studie MM-007 ist eine randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische Phase III-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von PVd mit Vd bei Erwachsenen mit Multiplem Myelom, die bereits mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben. Die 559 Studienteilnehmer wurden mittels IRT (Interactive Response Technology)-System im Verhältnis 1:1 auf die Studienarme randomisiert (PVd-Arm: n = 281, Vd-Arm: n = 278), stratifiziert nach Alter ( $\leq 75$  vs.  $> 75$  Jahre), Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime (1 vs.  $> 1$ ) und  $\beta 2$ -Mikroglobulinspiegel bei Screening ( $< 3,5$  mg/l vs.  $\geq 3,5$  bis  $\leq 5,5$  mg/l vs.  $> 5,5$  mg/l). Die Studienteilnehmer mussten einen Allgemeinzustand entsprechend ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) von 0 bis 2 aufweisen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer dokumentierten Progression während der Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Dosis einer Bortezomib-haltigen Therapie bei zweimal wöchentlicher Verabreichung und einer Dosis von  $1,3$  mg/m<sup>2</sup>. Weitere Informationen zum Design und den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie MM-007 sind in Anhang 4-E beschrieben.

Bezüglich der Baseline-Charakteristika waren die beiden Studienarme ausgeglichen, sodass keine relevante Heterogenität vorlag. Eingeschlossen waren ausschließlich Studienteilnehmer, die bereits eine Behandlung mit einem Lenalidomid-haltigen Therapieregime erhalten hatten. Bei 69,9 % der Studienteilnehmer lag eine Refraktärität gegenüber Lenalidomid bezogen auf Lenalidomid im letzten Lenalidomid-haltigen Therapieregime vor (PVd vs. Vd: 71,2 vs. 68,7 %). Zudem waren 61,7 % (PVd vs. Vd: 63,3 vs. 60,1 %) der Studienteilnehmer refraktär auf Lenalidomid im letzten vorausgegangenen Myelom-Therapieregime (Celgene Europe B.V. 2018).

### **Intervention und Vergleichstherapie**

Im Rahmen der PVd-Kombinationstherapie erfolgte die Behandlung in Zyklen mit 21 Tagen. Pomalidomid (p. o.) wurde in einer Dosierung von 4 mg an den Tagen 1-14 einmal täglich eingenommen. Bortezomib (i. v. oder s. c.) wurde in Zyklus 1-8 mit einer Dosierung von  $1,3$  mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche einmal täglich an den Tagen 1, 4, 8 und 11 verabreicht. Ab Zyklus 9 erfolgte die Gabe bei gleichbleibender Dosierung an den Tagen 1 und 8. Dexamethason (p. o.) wurde in Zyklus 1-8 bei Studienteilnehmern im Alter von 75 Jahren oder jünger in einer Dosis von 20 mg, bei Studienteilnehmern älter als 75 Jahre in einer Dosis von 10 mg einmal täglich an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 verabreicht. Ab Zyklus 9 erfolgte die Gabe bei gleichbleibender Dosierung an den Tagen 1, 2, 8 und 9.

Im Vergleichsarm wurde Bortezomib (i. v. oder s. c.) in Zyklus 1-8 mit einer Dosierung von 1,3 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche einmal täglich an den Tagen 1, 4, 8 und 11 verabreicht. Ab Zyklus 9 erfolgte die Gabe bei gleichbleibender Dosierung an den Tagen 1 und 8. Dexamethason (p. o.) wurde in Zyklus 1-8 bei Studienteilnehmern im Alter von 75 Jahren oder jünger in einer Dosis von 20 mg, bei Studienteilnehmern älter als 75 Jahre in einer Dosis von 10 mg einmal täglich an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 verabreicht. Ab Zyklus 9 erfolgte die Gabe bei gleichbleibender Dosierung an den Tagen 1, 2, 8 und 9.

In beiden Studienarmen erfolgte die Therapie bis zur Progression bzw. nicht tolerierbarer Toxizität.

Die Dosierung von Bortezomib im PVd- sowie im Vd-Arm der Studie MM-007 basiert auf der Dosisfindungsstudie MM-005 (Celgene Europe B.V. 2018), die wie die MM-007-Studie ursprünglich nur als US-Studie geplant wurde und der US-Produktinformation von Bortezomib entspricht (Millennium Pharmaceuticals Inc. 0000). Die Studie MM-007 war eine sogenannte Post-Marketing-Anforderung der Zulassung von Pomalidomid durch die FDA (Food and Drug Administration) in den USA (Pomalyst®). Aus Gründen der Vergleichbarkeit wurde die Therapie in beiden Studienarmen, wie auch schon in der Zulassungsstudie ENDEAVOR im Rezidiv, bis zur Progression verabreicht (Dimopoulos et al. 2016, Richardson et al. 2019). Hierbei wurde ein Regime gewählt, dass sich an der US-Zulassung mit einem 21-Tage Zyklus orientiert, um den Vergleich mit einem etablierten Therapiestandard zu gewährleisten.

Bortezomib wurde in der MM-007 Studie zum 1. Datenschnitt im Median über acht Behandlungszyklen gegeben (PVd vs. Vd: 10,0 vs. 7,0 Zyklen). Zum 2. Datenschnitt waren es ebenfalls im Median acht Zyklen (PVd vs. Vd: 11,0 vs. 7,0 Zyklen) (Celgene Europe B.V. 2018, Celgene Europe B.V. 2019b).

Die Dosierung und Altersadaption von Dexamethason wurde entsprechend der Dosisfindungsstudie MM-005 gewählt, Patienten im Alter von 75 Jahren oder jünger bekamen 20 mg Dexamethason, Patienten über 75 Jahre 10 mg Dexamethason. Insgesamt wurden 93 Studienteilnehmer in die Studie eingeschlossen, die älter als 75 Jahre waren. Der Anteil dieser Studienteilnehmer an der ITT-Population betrug damit 16,6 %.

## Endpunkte

Primärer Endpunkt der Studie MM-007 war das Progressionsfreie Überleben. Die sekundären und explorativen Endpunkte umfassten Gesamtüberleben, Ansprechen gemäß IMWG-Kriterien und Nebenwirkungen. Weitere explorative Endpunkte waren Gesamtansprechen gemäß EBMT-Kriterien, Zeit bis zur Progression sowie Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand von EORTC QLQ-C30 und -MY20.

### Analysezeitraum

Die vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf Daten der Studie MM-007, die in der Zeit vom 15.01.2013 bis zum 15.09.2018 erhoben wurden. Für den primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben wurde eine Zwischenanalyse (Futility-Analyse) und eine finale Analyse durchgeführt. Die finale Analyse war für den Zeitpunkt geplant, zu dem 320 Studienteilnehmer den primären Endpunkt erreicht hatten (Progression oder Tod) und wurde mit dem 1. Datenschnitt vom 26.10.2017 durchgeführt (zweiseitiges Signifikanzniveau = 5 %). Zum Zeitpunkt der finalen Analyse des Progressionsfreien Überlebens erfolgte die Zwischenanalyse für das Gesamtansprechen (zweiseitiges Signifikanzniveau = 5 %), danach das Gesamtüberleben. Der vorab bestimmte kritische Schwellenwert (p-Wert) zum frühzeitigen Nachweis der Überlegenheit hinsichtlich des Gesamtüberlebens von PVD wurde nicht überschritten. Dementsprechend wird die finale Analyse des Gesamtüberlebens nach Erreichen von 379 Todesfällen durchgeführt. Zum Zeitpunkt der Analyse zum 1. Datenschnitt lag die Anzahl bei 191 Todesfällen und die mediane Beobachtungszeit betrug 15,9 Monate.

Ein nicht präspezifizierter 2. Datenschnitt wurde im Rahmen der Zulassungserweiterung des zu bewertenden Arzneimittels am 15.09.2018, mit Ausnahme der Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität, vorgenommen. Zu diesem Zeitpunkt lag die Anzahl der Todesfälle bei 242 und die mediane Beobachtungszeit betrug 26,2 Monate.

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie wurde in Studienzentren u. a. der USA, der EU und Kanada durchgeführt. Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland vor, die sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse auch unter Berücksichtigung der demographischen Daten und der Charakteristika der eingeschlossenen Studienteilnehmer im Rahmen der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
MM-007	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie MM-007 erfolgte die Randomisierung mit computergestützter Gruppenzuteilung. Die Studie wurde offen durchgeführt. Eine Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit wird nicht auf Studienebene diskutiert, sondern separat für jeden Endpunkt, da die Endpunkte nicht in gleichem Maße von einem offenen Studiendesign betroffen sind. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es ließen sich auf Studienebene keine Anzeichen ergebnisgesteuerter Berichterstattung oder sonstige Hinweise auf verzerrende Aspekte identifizieren. Darüber hinaus fanden sich keine Anhaltspunkte für eine inhaltliche oder formal verzerrende Darstellung der Ergebnisse bis zur Progression. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Studie MM-007 wurde als niedrig eingestuft.

Die Studie ist daher geeignet, Ergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit zu liefern.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität				Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Nebenwirkungen
		Progressionsfreies Überleben	Zeit bis zur Progression	Ansprechen gemäß IMWG-Kriterien	Symptomatik		
MM-007	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

#### 4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

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

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

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

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

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

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

**4.3.1.3.1.1 Mortalität (Gesamtüberleben) – RCT**

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

Tabelle 4-15: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
MM-007	<p><u>Gesamtüberleben</u>: Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache; Zensierung von Studienteilnehmern, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstorben waren oder die aus der Studie ausgeschieden sind, bevor der Tod dokumentiert wurde.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde darüber hinaus die in Abschnitt 4.2.5.4 dargestellte explorative Analyse durchgeführt.</p> <p>Die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie (TTNT, Time-to-Next-Treatment), definiert als die Zeitspanne von der Randomisierung bis zur ersten nachfolgenden Myelom-Therapie, werden ergänzend dargestellt.</p>

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

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

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MM-007 1. Datenschnitt <sup>a</sup>	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
MM-007 2. Datenschnitt <sup>a</sup>	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
<p>a: Der präspezifizierte 1. Datenschnitt erfolgte zum 26.10.2017. Im Rahmen der Zulassungserweiterung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte zum 15.09.2018 ein nicht präspezifizierter 2. Datenschnitt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Die Daten zum Gesamtüberleben wurden unverblindet erhoben. Der Eintritt des Todes jeglicher Ursache ist ein objektives Kriterium, dessen Feststellung frei von Subjektivität erfolgt und dementsprechend keiner Verblindung bedarf. Eine unverblindete Erhebung dieses Endpunktes hat somit keine Auswirkungen auf das Verzerrungspotenzial. Weiterhin existieren keine Hinweise für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und die a priori definierte Auswertung der Daten erfolgte konservativ nach dem ITT-Prinzip.

Der Anteil an Studienteilnehmern, der die Studie vorzeitig beendete, ohne den primären Endpunkt zu erreichen, ist transparent beschrieben. Die Studienteilnehmer konnten zu beiden Datenschnitten nach einer Krankheitsprogression der Studienmedikation nachfolgende Myelom-Therapien erhalten. Der Vorteil von PVd könnte hierdurch unterschätzt werden und eine Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von PVd kann nicht ausgeschlossen werden.

Zur Ableitung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt der Hauptanalyse und der explorativen Analyse herangezogen.

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

### Hauptanalyse in der ITT-Population

Tabelle 4-17: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Studienarm	Anzahl verstorbener Studienteilnehmer n (%)	Gesamtüberleben (Monate, Median <sup>b</sup> ); [95 %-KI]	HR <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>d</sup>
<b>MM-007</b>			
1. Datenschnitt <sup>e</sup>			
PVd (n = 281) <sup>a</sup>	87 (31,0)	n. e. [28,48; n. b.]	0,98 [0,73; 1,32]; 0,894
Vd (n = 278) <sup>a</sup>	89 (32,0)	31,24 [27,01; n. b.]	
2. Datenschnitt <sup>e</sup>			
PVd (n = 281) <sup>a</sup>	116 (41,3)	40,54 [29,83; n. b.]	0,91 [0,70; 1,18]; 0,476
Vd (n = 278) <sup>a</sup>	126 (45,3)	30,46 [24,61; 35,94]	
a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT-Population). b: Median basierend auf Kaplan-Meier-Schätzung. c: HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren Alter, Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime und $\beta$ 2-Mikroglobulinspiegel bei Screening. d: p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. e: Der präspezifizierte 1. Datenschnitt erfolgte zum 26.10.2017. Im Rahmen der Zulassungserweiterung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte zum 15.09.2018 ein nicht präspezifizierter 2. Datenschnitt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Celgene Europe B.V. 2018, Celgene Europe B.V. 2019b)			

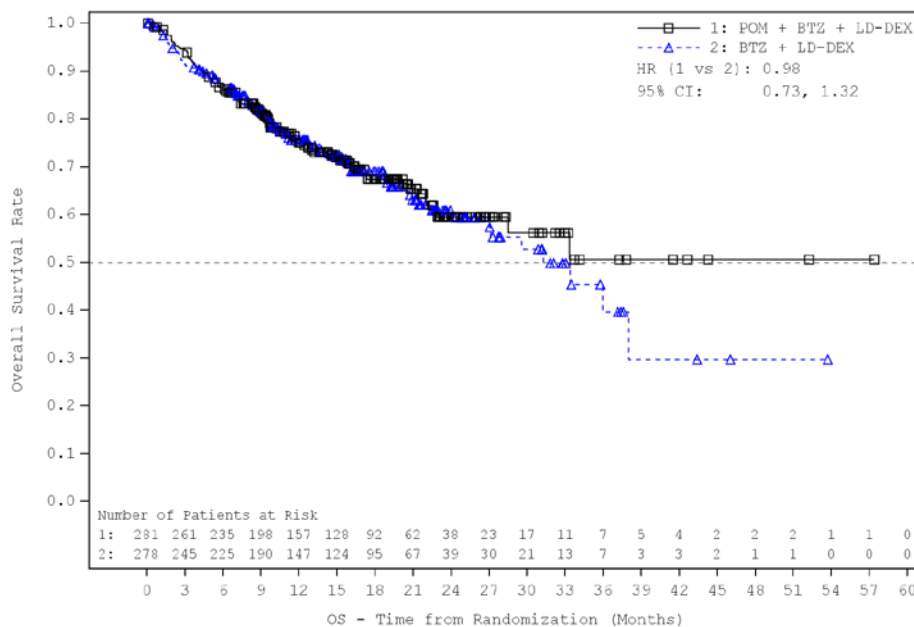
Die Ergebnisse der Hauptanalyse in der ITT-Population zum Gesamtüberleben sind in Tabelle 4-17 dargestellt.



Zum 1. Datenschnitt, nach einer medianen Beobachtungszeit von 15,9 Monaten, waren 87 Studienteilnehmer des PVd-Arms (31,0 %) und 89 Studienteilnehmer des Vd-Arms (32,0 %) verstorben. Im PVd-Arm war das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht, wohingegen für die Studienteilnehmer unter Vd-Behandlung ein medianes Gesamtüberleben von 31,24 Monaten beobachtet wurde. Das Sterberisiko war für Studienteilnehmer beider Studienarme nicht statistisch signifikant unterschiedlich (HR [95 %-KI]: 0,98 [0,73; 1,32]; p-Wert = 0,894).

Die finale Analyse des Gesamtüberlebens ist vorgesehen, wenn 379 Ereignisse aufgetreten sind. Auch zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts war diese präspezifizierte Ereigniszahl noch nicht erreicht. Da allerdings zum 2. Datenschnitt ein längerer Beobachtungszeitraum in die Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben einging, handelt es sich im Vergleich zum 1. Datenschnitt um belastbarere Daten und damit die aussagekräftigere Abschätzung des Behandlungseffekts.

Nach einer medianen Beobachtungszeit von 26,2 Monaten zum 2. Datenschnitt waren insgesamt 116 Studienteilnehmer im PVd-Arm (41,3 %) und 126 Studienteilnehmer im Vd-Arm (45,3 %) verstorben. Im PVd-Arm wurde ein medianes Gesamtüberleben von 40,54 Monaten und im Vd-Arm von 30,46 Monaten beobachtet. Für das Sterberisiko zeigte sich in der Hauptanalyse der ITT-Population zwischen den Studienarmen ein numerischer Unterschied zugunsten von PVd (HR [95 %-KI]: 0,91 [0,70; 1,18]; p-Wert = 0,476). Dieser Unterschied von PVd gegenüber Vd ließ sich ebenfalls in den Überlebensraten erkennen (12-Monats-Überlebensrate [PVd vs. Vd]: 75,90 vs. 75,19 %; 24-Monats-Überlebensrate [PVd vs. Vd]: 60,76 vs. 57,69 %; 36-Monats-Überlebensrate [PVd vs. Vd]: 52,21 vs. 41,97 %).

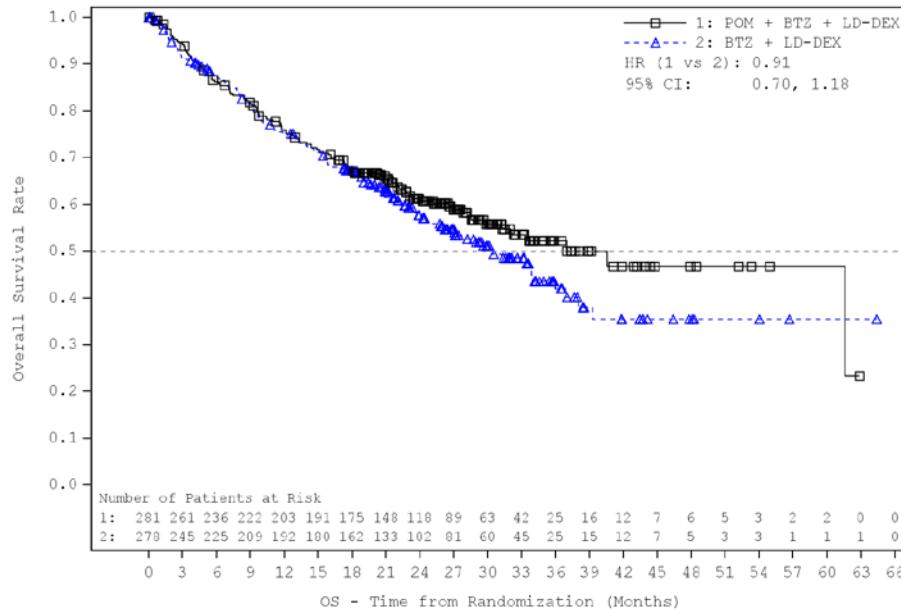


Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurven der Hauptanalyse in der ITT-Population für das Gesamtüberleben zum 1. Datenschnitt

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In Abbildung 4-3 sind die Kaplan-Meier-Kurven der Hauptanalyse in der ITT-Population für den Endpunkt Gesamtüberleben zum 1. Datenschnitt dargestellt. Die Kurven des PVd- und Vd-Arms trennen sich zugunsten von PVd etwa ab Monat 27.



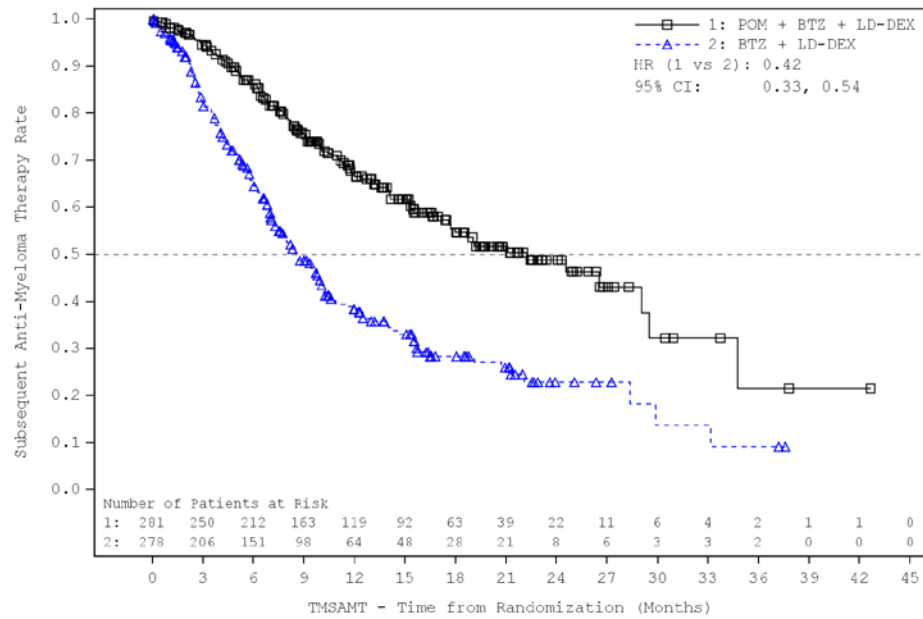
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven der Hauptanalyse in der ITT-Population für das Gesamtüberleben zum 2. Datenschnitt

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In Abbildung 4-4 sind die Kaplan-Meier-Kurven der Hauptanalyse in der ITT-Population für den Endpunkt Gesamtüberleben zum 2. Datenschnitt dargestellt. Die Kurven trennen sich etwa ab Monat 18 zugunsten von PVd.

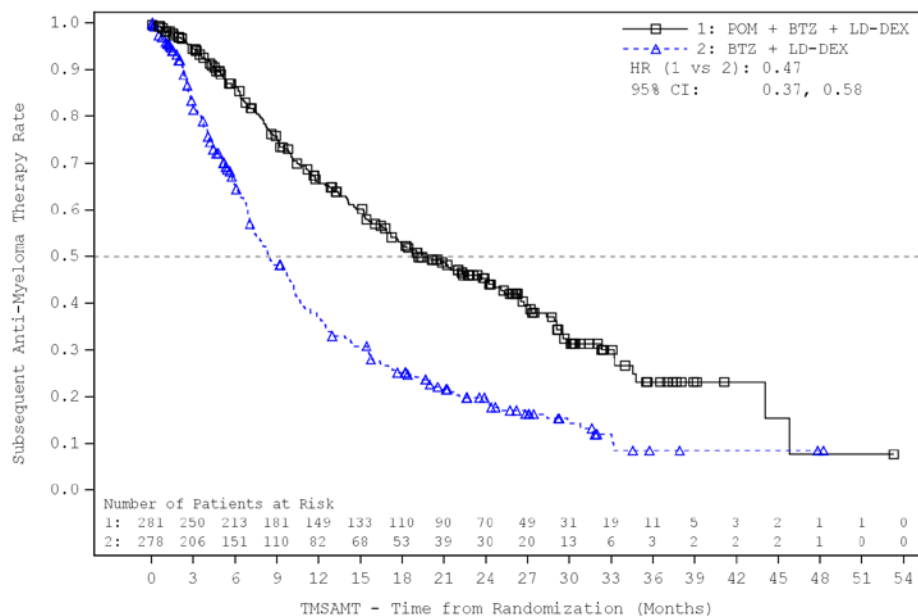
Mit 163 von 278 Studienteilnehmern wurde zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts über die Hälfte der Studienteilnehmer des Vd-Arms (58,6 %) mit mindestens einer nachfolgenden Myelom-Therapie behandelt (vgl. 105 von 281 Studienteilnehmern im PVd-Arm, 37,4 %). Zum 2. Datenschnitt wurden 198 von 278 Studienteilnehmern des Vd-Arms (71,2 %) mit mindestens einer der Studienmedikation nachfolgenden Myelom-Therapie behandelt. Der Anteil der Studienteilnehmer des PVd-Arms, der mindestens eine nachfolgende Myelom-Therapie erhielt, war mit 53,7 % (151 von 281 Studienteilnehmern) geringer als im Vd-Arm. Darüber hinaus wurden nicht nur mehr Studienteilnehmer des Vd-Arms mit mindestens einer der Studienmedikation nachfolgenden Myelom-Therapie behandelt, die Behandlung erfolgte im Vd-Arm auch zu beiden Datenschnitten früher als im PVd-Arm (TTNT - 1. Datenschnitt [PVd vs. Vd]: 22,24 vs. 8,51 Monate; HR [95 %-KI]: 0,42 [0,33; 0,54]; p-Wert < 0,001 bzw. 2. Datenschnitt [PVd vs. Vd]: 19,12 vs. 8,48 Monate; HR [95 %-KI]: 0,47 [0,37; 0,58]; p-Wert < 0,001) (Celgene Europe B.V. 2018, Celgene Europe B.V. 2019b).



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie (TTNT) zum 1. Datenschnitt

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie (TTNT) zum 2. Datenschnitt

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In Abbildung 4-5 und Abbildung 4-6 sind die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie (TTNT) zum 1. und 2. Datenschnitt dargestellt. In beiden Fällen trennen sich die Kurven bereits frühzeitig zugunsten von PVd.

### Explorative Analyse mittels Two-Stage-Modell

In onkologischen Studien ist häufig aus ethischen Gründen nach dem Auftreten einer Krankheitsprogression ein Behandlungswechsel, in Form eines Cross Overs vom Kontrollarm in den Verum-Arm bzw. durch die Einleitung einer von der Studienmedikation abweichenden Folgetherapie, üblich. Der Einfluss des Behandlungswechsels auf das Gesamtüberleben hängt u. a. von der Anzahl der Studienteilnehmer, die wechselten und der Stärke des Effekts ab. Die der Studienmedikation nachfolgenden Myelom-Therapien nach aufgetretener Krankheitsprogression können eine Verzerrung bei der Bewertung des Gesamtüberlebens hervorrufen. Um für diese Verzerrung zu adjustieren wird im Folgenden das Two-Stage-Modell von Latimer et al. herangezogen (Latimer et al. 2018). Die Methodik des Two-Stage-Modells ist detailliert in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

Die im Rahmen des Two-Stage-Modells errechneten Beschleunigungsfaktoren sind in Tabelle 4-18 dargestellt.

Tabelle 4-18: Beschleunigungsfaktoren für das Two-Stage-Modell

Studie/ Studienarm	Anzahl Studienteilnehmer mit mind. einer der Studienmedikation nachfolgenden Myelom-Therapie n <sup>b</sup> (%)/N	Anzahl verstorbener Studienteilnehmer n (%)	Gesamtüberleben (Monate, Median <sup>c</sup> ); [95 %-KI]	Beschleunigungsfaktoren [95 %-KI] <sup>d</sup>
<b>MM-007</b>				
1. Datenschnitt <sup>e</sup>				
PVd (n = 281) <sup>a</sup>	93 (67,4)/ 138	45 (48,4)	12,29 [7,79; 23,10]	0,55 [0,29; 1,07]
Vd (n = 278) <sup>a</sup>	127 (75,1)/ 169	51 (40,2)	20,60 [14,65; 26,41]	0,25 [0,14; 0,43]

Studie/ Studienarm	Anzahl Studienteilnehmer mit mind. einer der Studienmedikation nachfolgenden Myelom-Therapie n <sup>b</sup> (%)/N	Anzahl verstorbener Studienteilnehmer n (%)	Gesamtüberleben (Monate, Median <sup>c</sup> ); [95 %-KI]	Beschleunigungsfaktoren [95 %-KI] <sup>d</sup>
2. Datenschnitt <sup>e</sup>				
PVd (n = 281) <sup>a</sup>	134 (80,2)/ 167	69 (51,5)	15,77 [11,30; 23,10]	0,31 [0,16; 0,60]
Vd (n = 278) <sup>a</sup>	161 (84,7)/ 190	81 (50,3)	20,60 [16,69; 24,80]	0,15 [0,09; 0,25]
<p>a: Anzahl randomisierter Studienteilnehmer (ITT-Population).  b: Anzahl Studienteilnehmer mit mind. einer der Studienmedikation nachfolgenden Myelom-Therapie infolge einer Krankheitsprogression.  c: Median basierend auf Kaplan-Meier-Schätzung.  d: Beschleunigungsfaktor (inkl. 95 %-KI) basierend auf einem parametrischen Überlebensmodell adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren Alter, Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime und <math>\beta</math>2-Mikroglobulinspiegel zum Zeitpunkt der Progression. Basierend auf einer Annahme der log-Normalverteilung wurden für beide Behandlungsarme separate Modelle angepasst. 48 Studienteilnehmer (17,9 %), die mind. eine der Studienmedikation nachfolgende Myelom-Therapie erhielten, zeigten keine IRAC-bestätigte Progression und wurden im Modell nicht berücksichtigt. Für diese Studienteilnehmer wurde dennoch derselbe Beschleunigungsfaktor angenommen.  e: Der präspezifizierte 1. Datenschnitt erfolgte zum 26.10.2017. Im Rahmen der Zulassungserweiterung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte zum 15.09.2018 ein nicht präspezifizierter 2. Datenschnitt.  Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)</p>				

Zu den beiden Datenschnitten lagen die Beschleunigungsfaktoren im PVd- und Vd-Arm unter 1. Dies bedeutet, dass das Gesamtüberleben bei den Studienteilnehmern mit mindestens einer der Studienmedikation nachfolgenden Myelom-Therapie infolge einer Krankheitsprogression verlängert wurde. Insbesondere profitierten die Patienten im Vd-Arm von den nachfolgenden Myelom-Therapien, da deren Gesamtüberleben aufgrund der nachfolgenden Myelom-Therapien zum 1. Datenschnitt um das Vierfache und zum 2. Datenschnitt um ca. das Siebenfache verlängert wurde. Wohingegen das Gesamtüberleben der Studienteilnehmer im PVd-Arm mit mindestens einer der Studienmedikation nachfolgenden Myelom-Therapie infolge einer Krankheitsprogression zum 1. Datenschnitt um ca. das Zwei- und zum 2. Datenschnitt um ca. das Dreifache verlängert wurde.

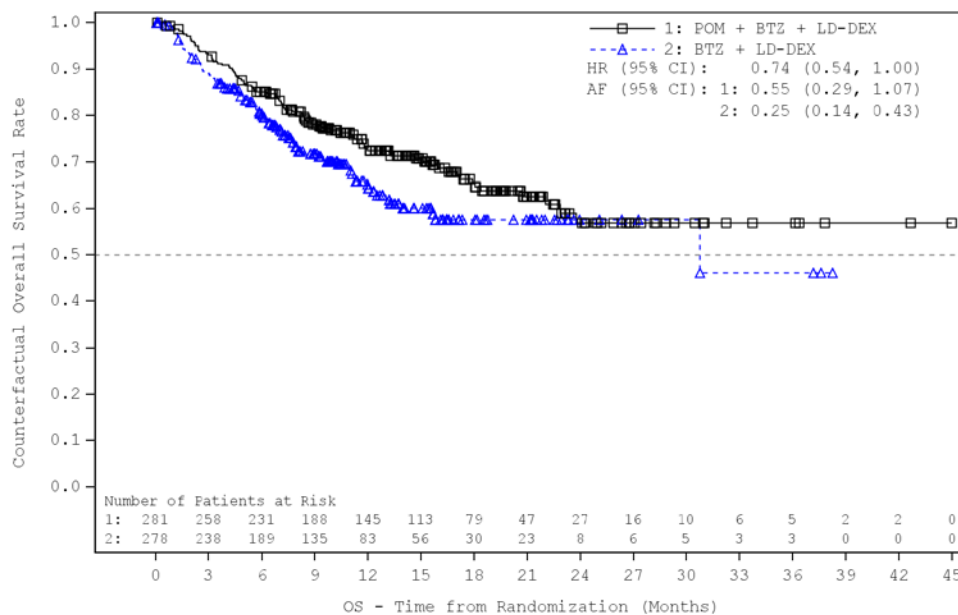
Die Ergebnisse für die explorative Analyse des Gesamtüberlebens nach Adjustierung der Effektschätzer hinsichtlich des Einflusses der der Studienmedikation nachfolgenden Myelom-Therapien infolge einer Krankheitsprogression mittels Two-Stage-Modell sind in Tabelle 4-19 dargestellt.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel adjustiert mittels Two-Stage-Modell

Studie/ Studienarm	Anzahl verstorbener Studienteilnehmer n (%)	Gesamtüberleben (Monate, Median <sup>b</sup> ); [95 %-KI]	HR <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>d</sup>
<b>MM-007</b>			
Hauptanalyse (1. Datenschnitt <sup>e</sup> )			
PVd (n = 281) <sup>a</sup>	87 (31,0)	n. e. [28,48; n. b.]	0,98 [0,73; 1,32]; 0,894
Vd (n = 278) <sup>a</sup>	89 (32,0)	31,24 [27,01; n. b.]	
Hauptanalyse (2. Datenschnitt <sup>e</sup> )			
PVd (n = 281) <sup>a</sup>	116 (41,3)	40,54 [29,83; n. b.]	0,91 [0,70; 1,18]; 0,476
Vd (n = 278) <sup>a</sup>	126 (45,3)	30,46 [24,61; 35,94]	
Two-Stage-Modell (1. Datenschnitt <sup>e</sup> )			
PVd (n = 281) <sup>a</sup>	87 (31,0)	n. e. [23,73; n. b.]	0,74 [0,54; 1,00]; 0,050
Vd (n = 278) <sup>a</sup>	89 (32,0)	30,75 [15,74; n. b.]	
Two-Stage-Modell (2. Datenschnitt <sup>e</sup> )			
PVd (n = 281) <sup>a</sup>	116 (41,3)	34,44 [23,27; n. b.]	0,66 [0,51; 0,86]; 0,002
Vd (n = 278) <sup>a</sup>	126 (45,3)	14,96 [11,11; 29,77]	
<p>a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT-Population).  b: Median basierend auf Kaplan-Meier-Schätzung.  c: HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren Alter, Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime und <math>\beta</math>2-Mikroglobulinspiegel bei Screening.  d: p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test.  e: Der präspezifizierte 1. Datenschnitt erfolgte zum 26.10.2017. Im Rahmen der Zulassungserweiterung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte zum 15.09.2018 ein nicht präspezifizierter 2. Datenschnitt.  Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  Quelle: (Celgene Europe B.V. 2018, Celgene Europe B.V. 2019b)</p>			

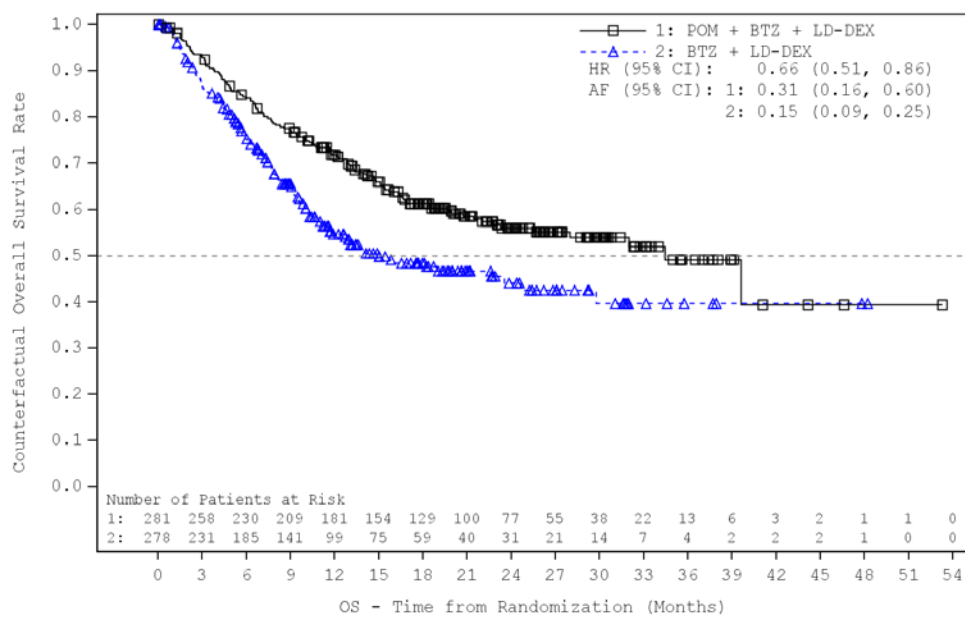
Nach Adjustierung der Ergebnisse des 1. Datenschnitts mithilfe des Two-Stage-Modells zeigte die explorative Analyse des Gesamtüberlebens ein HR von 0,74 (HR [95 %-KI]: 0,74 [0,54; 1,00]; p-Wert = 0,050) und damit eine stärkere Reduktion des Sterberisikos unter der Behandlung mit PVd.

Die Ergebnisse der explorativen Analyse zum 2. Datenschnitt dokumentieren eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um nahezu 20 Monate (medianes Gesamtüberleben im PVd-Arm 34,4 Monate vs. 15,0 Monate im Vd-Arm). Dies ging mit einer signifikanten Risikoreduktion um 34 % von PVd gegenüber Vd einher (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,51; 0,86]; p-Wert = 0,002). Der Vorteil von PVd gegenüber Vd zeichnete sich ebenfalls in den Überlebensraten ab (12-Monats-Überlebensrate [PVd vs. Vd]: 71,79 vs. 54,73 %; 24-Monats-Überlebensrate [PVd vs. Vd]: 55,97 vs. 44,07 %; 36-Monats-Überlebensrate [PVd vs. Vd]: 49,11 vs. 39,67 %).



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben nach Adjustierung mittels Two-Stage-Modell zum 1. Datenschnitt  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben nach Adjustierung mittels Two-Stage-Modell zum 2. Datenschnitt

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In Abbildung 4-7 und Abbildung 4-8 sind die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben nach Adjustierung mittels Two-Stage-Modell zum 1. bzw. 2. Datenschnitt dargestellt. Die Adjustierung des Gesamtüberlebens der Behandlungsarme verdeutlicht, dass die Hauptanalyse in der ITT-Population durch die der Studienmedikation nachfolgenden Myelom-Therapien verzerrt war. Infolge der Adjustierung lag die Verringerung des Sterberisikos zum 2. Datenschnitt durch PVd bei 34 % im Vergleich zu 9 % in der Hauptanalyse der ITT-Population (Abbildung 4-8). Somit zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Verlängerung des Gesamtüberlebens von PVd im Vergleich zu Vd.

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

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



Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

#### 4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT

Morbiditätsendpunkte sind das Progressionsfreie Überleben, die Zeit bis zur Progression, das Ansprechen gemäß IMWG-Kriterien und die Symptomatik gemessen anhand von EORTC QLQ-C30 und -MY20.

##### 4.3.1.3.1.2.1 Progressionsfreies Überleben – RCT

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
MM-007	<p><u>Progressionsfreies Überleben:</u> Zeitspanne von Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod während der Studienbehandlung oder in der PFS-Follow-up-Phase. Im Rahmen der Hauptanalyse zum 1. Datenschnitt wurde die Progression durch das IRAC nach den IMWG-Kriterien bestimmt und unter Verwendung der FDA-Zensierung analysiert (Durie et al. 2006, Celgene Europe B.V. 2018). Zum 2. Datenschnitt erfolgte die Beurteilung durch den Prüfarzt.</p> <p><u>IMWG-Kriterien für eine Progression: Mind. eines der folgenden Kriterien:</u></p> <p>Anstieg um <math>\geq 25\%</math> gegenüber dem niedrigsten gemessenen Wert:</p> <p>Der Serum-M-Komponente (absoluter Anstieg <math>\geq 0,5</math> g/dl)<sup>a</sup> und/oder</p> <p>Der Urin-M-Komponente (absoluter Anstieg <math>\geq 200</math> mg/24 h) und/oder</p> <p>Der Differenz zwischen beteiligten und unbeteiligten freien Leichtketten-Werten (absoluter Anstieg <math>&gt; 100</math> mg/dl) bei Patienten ohne messbares M-Protein in Serum und Urin</p> <p>Plasmazellen im Knochenmark: absoluter Anteil <math>\geq 10\%</math><sup>b</sup></p> <p>Entstehung eindeutiger neuer oder eindeutige Vergrößerung bestehender Knochenläsionen oder Weichteilplasmozytome</p> <p>Entwicklung einer Hyperkalzämie (korrigierter Serum-Kalzium-Spiegel <math>&gt; 11,5</math> mg/dl oder <math>2,65</math> mmol/l), die ausschließlich auf eine Störung der Plasmazellproliferation zurückzuführen ist</p> <p>Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben wurden darüber hinaus die in Abschnitt 4.2.5.4 dargestellten Sensitivitätsanalysen durchgeführt.</p> <p>Die Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben bis zur zweiten objektiven Progression oder Tod (PFS2), definiert als die Zeitspanne von der Randomisierung bis zur zweiten objektiven Krankheitsprogression oder Tod, werden ergänzend dargestellt.</p> <p>a: Sofern die Serum-M-Komponente zur Baseline <math>\geq 5</math> g/dl betrug, ist ein Anstieg der Serum-M-Komponente um <math>\geq 1</math> g/dl als Kriterium für eine Progression ausreichend.</p> <p>b: Ein Rezidiv nach CR hat einen Schwellenwert von <math>5\%</math> gegenüber einem Schwellenwert von <math>10\%</math> für die anderen Kategorien.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MM-007 1. Datenschnitt <sup>a</sup>	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MM-007 2. Datenschnitt <sup>a</sup>	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
<p>a: Der präspezifizierte 1. Datenschnitt erfolgte zum 26.10.2017. Im Rahmen der Zulassungserweiterung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte zum 15.09.2018 ein nicht präspezifizierter 2. Datenschnitt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Die Progression wurde in der zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Hauptanalyse zum 1. Datenschnitt durch ein verblindetes IRAC auf Basis der IMWG-Kriterien identifiziert, sodass eine Verzerrung der Befunderhebung aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgeschlossen werden kann. Die Auswertung der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Der Anteil an Studienteilnehmern, der die Studie vorzeitig beendete, ohne den primären Endpunkt zu erreichen, ist transparent beschrieben. Ein Abgleich der Angaben zum Endpunkt Progressionsfreies Überleben im Studienprotokoll, im Studienbericht und in den Studienregisterdatenbanken ergab keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial wurde aus diesen Gründen für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben für die IRAC-Bewertung als niedrig eingestuft und mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Nach dem 1. Datenschnitt wurde die Bewertung des verblindeten Komitees zur unabhängigen Identifikation der Progression beendet, sodass für den 2. Datenschnitt eine Verzerrung durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden kann. Zur Ableitung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse der Hauptanalyse zum 1. Datenschnitt herangezogen.

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

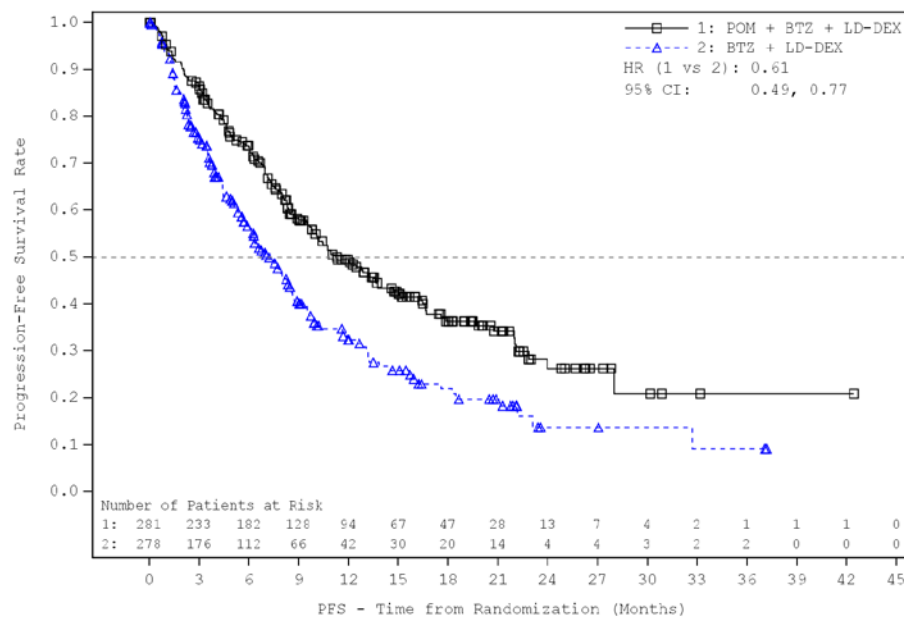
**Hauptanalyse**

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Studienarm	Anzahl Studienteilnehmer mit Progression oder Tod n (%)	Progressionsfreies Überleben (Monate, Median <sup>b</sup> ); [95 %-KI]	HR <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>d</sup>
<b>MM-007</b>			
<b>1. Datenschnitt<sup>e</sup>, IRAC-Bewertung (IMWG-Kriterien)</b>			
PVd (n = 281) <sup>a</sup>	154 (54,8)	11,20 [9,66; 13,73]	0,61 [0,49; 0,77]; < 0,0001
Vd (n = 278) <sup>a</sup>	162 (58,3)	7,10 [5,88; 8,48]	
<b>2. Datenschnitt<sup>e</sup>, Prüfarzt-Bewertung (IMWG-Kriterien)</b>			
PVd (n = 281) <sup>a</sup>	188 (66,9)	11,70 [9,69; 14,59]	0,58 [0,47; 0,71]; < 0,001
Vd (n = 278) <sup>a</sup>	198 (71,2)	6,87 [5,62; 8,25]	
<p>a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT-Population).  b: Median basierend auf Kaplan-Meier-Schätzung.  c: HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren Alter, Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime und <math>\beta</math>2-Mikroglobulinspiegel bei Screening.  d: p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test.  e: Der präspezifizierte 1. Datenschnitt erfolgte zum 26.10.2017. Im Rahmen der Zulassungserweiterung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte zum 15.09.2018 ein nicht präspezifizierter 2. Datenschnitt.  Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  Quelle: (Celgene Europe B.V. 2018, Celgene Europe B.V. 2019b)</p>			

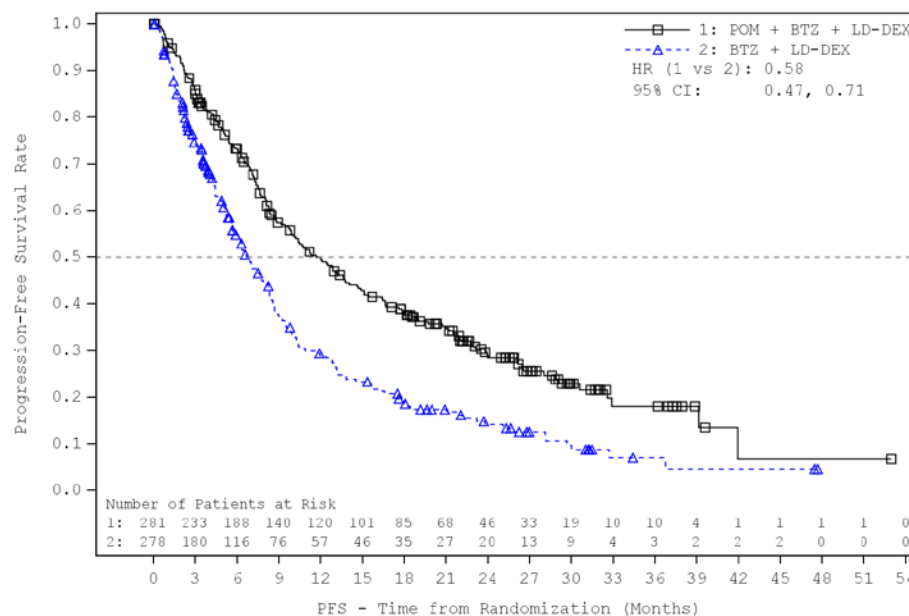
In der Hauptanalyse zum 1. Datenschnitt war das durch das IRAC gemäß IMWG-Kriterien bewertete mediane Progressionsfreie Überleben im PVd-Arm mit 11,20 Monaten länger als im Vd-Arm mit 7,10 Monaten (Tabelle 4-22). Patienten im PVd-Arm hatten demzufolge ein um 4,10 Monate verlängertes medianes Progressionsfreies Überleben im Vergleich zum Vd-Arm. Die hiermit assoziierte Risikoreduktion für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod für den PVd-Arm betrug 39 % und war statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,49; 0,77]; p-Wert < 0,0001).

Die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt auf Basis der Prüfarzt-Bewertung sind mit einem HR von 0,58 (HR [95 %-KI]: 0,58 [0,47; 0,71]; p-Wert < 0,001) konsistent und bestätigen den signifikanten Vorteil von PVd in der Hauptanalyse des 1. Datenschnitts. Die Risikoreduktion für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod lag bei 42 % und das mediane Progressionsfreie Überleben bei 11,70 Monaten im PVd-Arm gegenüber 6,87 Monaten im Vd-Arm.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven der Hauptanalyse für das Progressionsfreie Überleben auf Basis der IRAC-Bewertung nach IMWG-Kriterien zum 1. Datenschnitt  
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven der Hauptanalyse für das Progressionsfreie Überleben auf Basis der Prüfarzt-Bewertung nach IMWG-Kriterien zum 2. Datenschnitt  
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Abbildung 4-9 zeigt die Daten der Hauptanalyse zum 1. Datenschnitt des Progressionsfreien Überlebens als Kaplan-Meier-Kurven. Der Verlauf der Kurven zeigt eine frühzeitig auftretende, deutliche Separation zugunsten von PVd. Die Ergebnisse des 2. Datenschnitts auf Basis der Prüfarzt-Bewertung bestätigen die Ergebnisse des 1. Datenschnitts (Abbildung 4-10).

Der beim Endpunkt Progressionsfreies Überleben beobachtete, signifikante Vorteil für die Studienteilnehmer des PVd-Arms äußerte sich auch in einer signifikant längeren Zeit bis zur nachfolgenden Therapie (TTNT) im PVd-Arm (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1) sowie in einem längeren Progressionsfreien Überleben bis zur zweiten objektiven Progression oder Tod (PFS2), welches durch den Prüfarzt bewertet wurde. Die mediane Zeit bis zur zweiten objektiven Progression betrug zum 1. Datenschnitt im PVd-Arm 22,44 Monate gegenüber 16,95 Monaten im Vd-Arm und war mit einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos einer Krankheitsprogression oder des Versterbens zugunsten von PVd um 24 % assoziiert (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,59; 0,99]; p-Wert < 0,041) (Celgene Europe B.V. 2018). Auch im 2. Datenschnitt konnten diese Ergebnisse bestätigt werden (HR [95 %-KI]: 0,78 [0,62; 0,97]; p-Wert = 0,026). Der Vorteil zugunsten von PVd im Progressionsfreien Überleben blieb folglich auch bei einer der Studienmedikation nachfolgenden Myelom-Therapie erhalten, scheint daher keine Resistenzen zu induzieren und zeigte sich trotz der Verzerrung, die durch die nachfolgenden Myelom-Therapien hervorgerufen wurde.

### Sensitivitätsanalysen

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu untersuchen (Abschnitt 4.2.5.4).

Die Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zum Therapieversagen unterstützt den Behandlungsvorteil von PVd gegenüber Vd. Zum 1. Datenschnitt betrug die mediane Zeit bis zum Therapieversagen bei Studienteilnehmern unter Behandlung mit PVd 8,54 Monate gegenüber 4,67 Monaten im Vd-Arm. Dies war assoziiert mit einer Risikoreduktion um 46 % zugunsten von PVd (HR [95 %-KI]: 0,54 [0,44; 0,65]; p-Wert < 0,001) (Celgene Europe B.V. 2018). Mit einer medianen Zeit bis zum Therapieversagen von 8,77 Monaten im PVd-Arm und 4,63 Monaten im Vd-Arm wurden im 2. Datenschnitt vergleichbare Ergebnisse erzielt (HR [95 %-KI]: 0,54 [0,45; 0,65]; p-Wert < 0,001) (Celgene Europe B.V. 2019b).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse für das Progressionsfreie Überleben auf Basis der Prüfarzt-Bewertung gemäß IMWG-Kriterien und der FDA-Zensierung sind konsistent und bestätigen diesen Vorteil. Das mediane Progressionsfreie Überleben betrug 11,30 Monate im PVd-Arm gegenüber 6,64 Monaten im Vd-Arm und die damit verbundene Risikoreduktion für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod lag bei 43 % (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,46; 0,71]; p-Wert < 0,001) (Celgene Europe B.V. 2018).

Die Sensitivitätsanalyse des Progressionsfreien Überlebens unter Anwendung der EBMT-Kriterien (IRAC-Bewertung, FDA-Zensierung) führte mit einem medianen Progressionsfreien Überleben von 11,20 Monaten im PVd-Arm und mit 7,10 Monaten im Vd-Arm und einem HR von 0,61 (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,49; 0,77]; p-Wert < 0,001) zu konsistenten Ergebnissen (Celgene Europe B.V. 2018).

Eine weitere Sensitivitätsanalyse unter Verwendung von IMWG-Kriterien (IRAC-Bewertung) und EMA (Europäische Arzneimittelagentur)-Zensierung ergab ein medianes Progressionsfreies Überleben von 10,74 Monaten im PVd-Arm gegenüber 6,74 Monaten im Vd-Arm und eine Risikoreduktion von 40 % und bestätigt somit die Ergebnisse der Hauptanalyse (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,48; 0,76]; p-Wert < 0,001) (Celgene Europe B.V. 2018).

Mit einem vom IRAC bewerteten medianen Progressionsfreien Überleben von 11,20 Monaten gegenüber 7,00 Monaten (PVd vs. Vd) und einer relativen Risikoreduktion um 39 % (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,49; 0,77]; p-Wert < 0,001) bestätigt auch die Sensitivitätsanalyse mit alternativer Zensierungsregel zur FDA die Hauptanalyse des Endpunktes Progressionsfreies Überleben (Celgene Europe B.V. 2018).

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

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

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### **4.3.1.3.1.2.2 Zeit bis zur Progression – RCT**

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Zeit bis zur Progression

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
MM-007	<u>Zeit bis zur Progression</u> : Zeitspanne von Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression nach IMWG-Kriterien. Im Rahmen der Hauptanalyse zum 1. Datenschnitt wurde die Progression durch das IRAC bestimmt, zum 2. Datenschnitt durch die Prüfarzt-Bewertung.  Für den Endpunkt Zeit bis zur Progression wurden darüber hinaus die in Abschnitt 4.2.5.4 dargestellten Sensitivitätsanalysen durchgeführt.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Progression in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MM-007 1. Datenschnitt <sup>a</sup>	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MM-007 2. Datenschnitt <sup>a</sup>	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
<p>a: Der präspezifizierte 1. Datenschnitt erfolgte zum 26.10.2017. Im Rahmen der Zulassungserweiterung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte zum 15.09.2018 ein nicht präspezifizierter 2. Datenschnitt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Bei der zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Hauptanalyse zum 1. Datenschnitt wurde die Progression durch ein verblindetes IRAC auf Basis der IMWG-Kriterien erhoben, weshalb eine Verzerrung der Befunderhebung aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgeschlossen werden kann. Die Auswertung der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Der Anteil an Studienteilnehmern, der die Studie vorzeitig beendete ohne den primären Endpunkt zu erreichen, ist transparent beschrieben. Ein Abgleich der Angaben zum Endpunkt Zeit bis zur Progression im Studienprotokoll, im Studienbericht und in den Studienregisterdatenbanken ergab keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial wurde aus diesen Gründen für den Endpunkt Zeit bis zur Progression für die IRAC-Bewertung zum 1. Datenschnitt als niedrig eingestuft und mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Nach dem 1. Datenschnitt wurde die Bewertung des verblindeten Komitees zur unabhängigen Identifikation der Progression beendet, sodass für den 2. Datenschnitt eine Verzerrung durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden kann. Zur Ableitung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse der Hauptanalyse zum 1. Datenschnitt herangezogen.

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

## Hauptanalyse

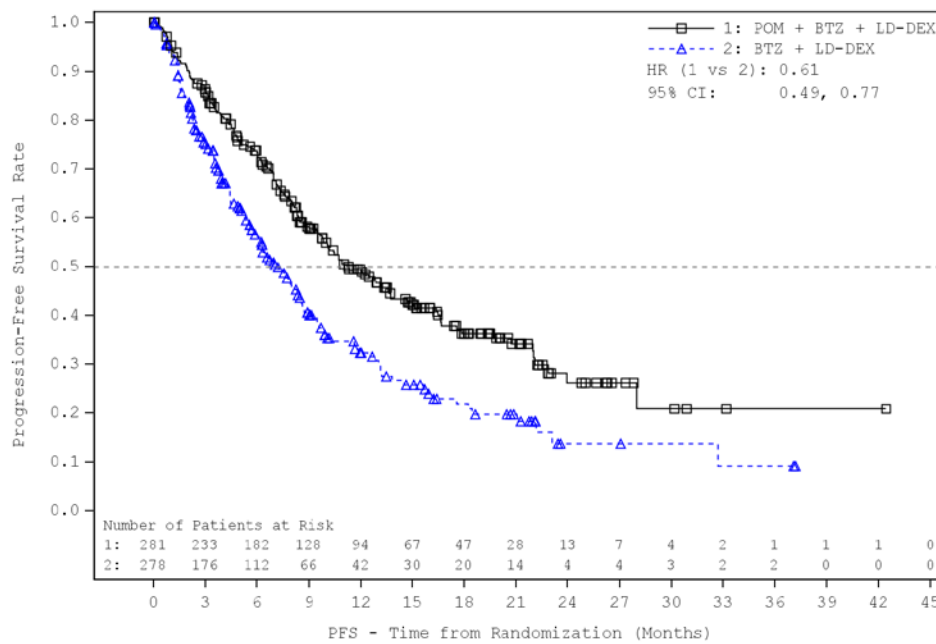
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Zeit bis zur Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Studienarm	Anzahl Studienteilnehmer mit Progression n (%)	Zeit bis zur Progression (Monate, Median <sup>b</sup> ); [95 %-KI]	HR <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>d</sup>
<b>MM-007</b>			
<b>1. Datenschnitt<sup>e</sup>, IRAC-Bewertung (IMWG-Kriterien)</b>			
PVd (n = 281) <sup>a</sup>	136 (48,4)	13,14 [10,48; 16,62]	0,57 [0,45; 0,72]; < 0,001
Vd (n = 278) <sup>a</sup>	150 (54,0)	7,79 [6,34; 8,71]	
<b>2. Datenschnitt<sup>e</sup>, Prüfarzt-Bewertung (IMWG-Kriterien)</b>			
PVd (n = 281) <sup>a</sup>	167 (59,4)	13,60 [10,64; 16,69]	0,53 [0,43; 0,66] <sup>f</sup> ; < 0,001
Vd (n = 278) <sup>a</sup>	190 (68,3)	7,03 [5,88; 8,34]	
<p>a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT-Population).  b: Median basierend auf Kaplan-Meier-Schätzung.  c: HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren Alter, Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime und <math>\beta</math>2-Mikroglobulinspiegel bei Screening.  d: p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test.  e: Der präspezifizierte 1. Datenschnitt erfolgte zum 26.10.2017. Im Rahmen der Zulassungserweiterung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte zum 15.09.2018 ein nicht präspezifizierter 2. Datenschnitt.  f: Die Abweichung im oberen Grenzwert des 95 %-KI zwischen dieser Tabelle und den dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 4-12) beruht auf dem Rundungsprozess in den Analysen. Die Interpretation der Ergebnisse bleibt davon unberührt.  Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  Quelle: (Celgene Europe B.V. 2018, Celgene Europe B.V. 2019b)</p>			

In der Hauptanalyse zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts hatten 136 Studienteilnehmer des PVd-Arms (48,4 %) und 150 Studienteilnehmer des Vd-Arms (54,0 %) eine Progression (IMWG-Kriterien, IRAC-Bewertung). Die mediane Zeit bis zur Progression war mit 13,14 Monaten im PVd-Arm gegenüber 7,79 Monaten im Vd-Arm deutlich verlängert. Die Risikoreduktion für das Eintreten einer Progression betrug 43 % (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,45; 0,72]; p-Wert < 0,001) und war statistisch signifikant.

Die Ergebnisse des 2. Datenschnitts auf Basis der Prüfarzt-Bewertung bestätigen das Ergebnis des 1. Datenschnitts. Die relative Risikoreduktion für das Eintreten einer Progression lag bei 47 % (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,43; 0,66]; p-Wert < 0,001) und war statistisch signifikant.

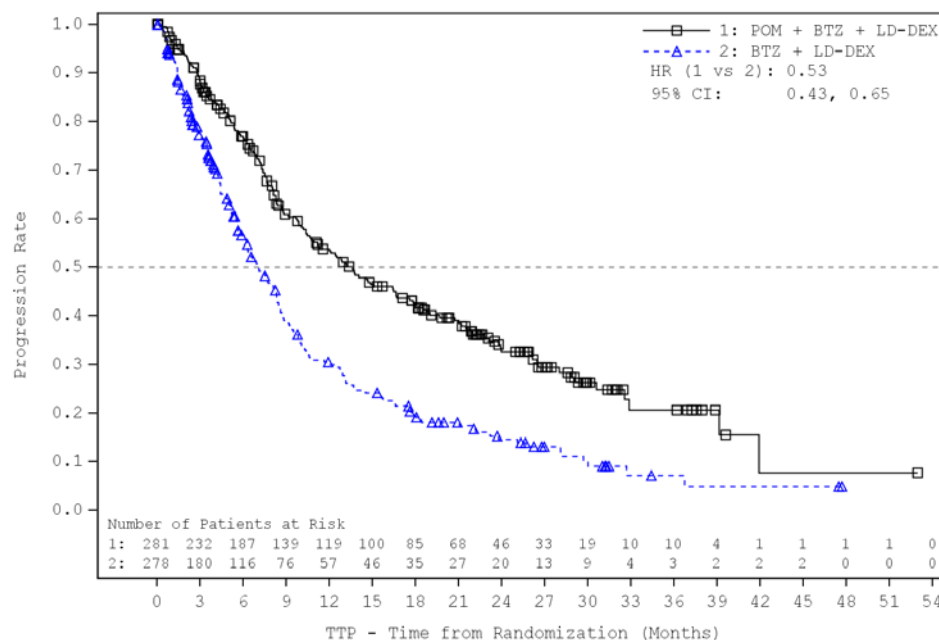




Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für die Hauptanalyse der Zeit bis zur Progression auf Basis der IRAC-Bewertung nach IMWG-Kriterien zum 1. Datenschnitt

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für die Hauptanalyse der Zeit bis zur Progression auf Basis der Prüfarzt-Bewertung nach IMWG-Kriterien zum 2. Datenschnitt

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur Progression zum 1. Datenschnitt sind in Abbildung 4-11 dargestellt. Die Kurven trennen sich bereits frühzeitig zugunsten von PVd. In Abbildung 4-12 sind die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur Progression zum 2. Datenschnitt dargestellt. Diese bestätigen das Ergebnis des 1. Datenschnitts.

### **Sensitivitätsanalyse**

Für den Endpunkt Zeit bis zur Progression wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, um die Robustheit des Ergebnisses zu untersuchen (Abschnitt 4.2.5.4).

Mit einer statistisch signifikanten Risikoreduktion um 49 % (HR [95 %-KI]: 0,51 [0,41; 0,65]; p-Wert < 0,001) bestätigen die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse auf Basis der Prüfarzt-Bewertung, den Vorteil einer PVd-Behandlung für den Endpunkt Zeit bis zur Progression.

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

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

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### 4.3.1.3.1.2.3 Ansprechen gemäß IMWG-Kriterien – RCT

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Ansprechen gemäß IMWG-Kriterien

Studie	Operationalisierung
MM-007	<p>Im Rahmen der Hauptanalyse zum 1. Datenschnitt wurde das Ansprechen gemäß IMWG-Kriterien durch das IRAC bestimmt. Zum 2. Datenschnitt erfolgte die Beurteilung durch den Prüfarzt.</p> <p>Das Ansprechen wurde in Form des Gesamtansprechens, der Zeit bis zum Ansprechen und der Dauer des Ansprechens erhoben.</p> <p>Das Gesamtansprechen (ORR) ist definiert als die Gesamtrate der Studienteilnehmer mit mindestens einem partiellen Ansprechen (PR) gemäß IMWG-Kriterien (<math>\geq \text{PR} (\text{sCR} + \text{CR} + \text{VGPR} + \text{PR})</math>). Dargestellt werden das Gesamtansprechen und die relativen Anteile in den jeweiligen Kategorien des Ansprechens gemäß IMWG-Kriterien.</p> <p>Die Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als die Zeitspanne von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Ansprechen gemäß IMWG-Kriterien.</p> <p>Die Dauer des Ansprechens ist definiert als die Zeitspanne vom ersten dokumentierten Ansprechen (<math>\geq \text{PR}</math>) gemäß IMWG-Kriterien bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression gemäß IMWG-Kriterien oder Tod aufgrund jeglicher Ursache.</p> <p>Die Kategorisierung des Ansprechens erfolgte gemäß IMWG-Kriterien:</p> <p><b>sCR (stringent Complete Response, stringentes komplettes Ansprechen):</b>  CR-Kriterien plus  Normales Verhältnis freier Leichtketten und  Abwesenheit von klonalen Plasmazellen im Knochenmark, nachgewiesen durch Immunhistochemie oder Immunfluoreszenz</p> <p><b>CR (Complete Response, komplettes Ansprechen):</b>  Negative Immunfixation in Serum und Urin und Verschwinden jeglicher Weichteilplasmozytome und <math>\leq 5\%</math> Plasmazellen im Knochenmark</p> <p><b>VGPR (Very Good Partial Response, sehr gutes partielles Ansprechen):</b>  M-Protein in Serum und Urin durch Immunfixation, aber nicht durch Elektrophorese nachweisbar oder Reduktion des M-Proteins im Serum um <math>\geq 90\%</math> und M-Proteinspiegel im Urin <math>&lt; 100 \text{ mg}/24 \text{ h}</math></p> <p><b>PR (Partial Response, partielles Ansprechen):</b>  <math>\geq 50\%</math> Reduktion des M-Proteins im Serum und um <math>\geq 90\%</math> oder auf <math>&lt; 200 \text{ mg}</math> im Urin/24 h  Bei nicht messbaren M-Proteinspiegeln im Serum und Urin: <math>\geq 50\%</math> Reduktion der Differenz zwischen beteiligten und unbeteiligten freien Leichtketten-Werten  Bei nicht messbaren M-Proteinspiegeln im Serum und Urin und im Serum nicht messbarem freien Leichtketten Assay: <math>\geq 50\%</math> Reduktion der Plasmazellen (vorausgesetzt Plasmazellen zur Baseline <math>\geq 30\%</math>)  Zusätzlich zu den obigen Kriterien <math>\geq 50\%</math> Reduktion der Größe von Weichteilplasmozytomen (falls zu Baseline vorhanden)</p> <p><b>SD (Stable Disease, stabile Erkrankung):</b>  Weder die Kriterien der CR, VGPR, PR oder einer Progression werden erfüllt</p> <p>Für das Ansprechen wurden darüber hinaus für den 1. Datenschnitt die in Abschnitt 4.2.5.4 dargestellten Sensitivitätsanalysen durchgeführt.</p>
<p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  Quelle: (Durie et al. 2006, Celgene Europe B.V. 2018)</p>	

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen gemäß IMWG-Kriterien in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MM-007 1. Datenschnitt <sup>a</sup>	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
MM-007 2. Datenschnitt <sup>a</sup>	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
<p>a: Der präspezifizierte 1. Datenschnitt erfolgte zum 26.10.2017. Im Rahmen der Zulassungserweiterung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte zum 15.09.2018 ein nicht präspezifizierter 2. Datenschnitt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Bei der zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Hauptanalyse zum 1. Datenschnitt wurde das Ansprechen gemäß den IMWG-Kriterien durch ein verblindetes IRAC festgelegt, sodass eine Verzerrung der Befunderhebung aufgrund Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit hierdurch minimiert wurde. Die Auswertung der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Ein Abgleich der Angaben zum Ansprechen gemäß den IMWG-Kriterien im Studienprotokoll, im Studienbericht und in den Studienregisterdatenbanken ergab keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial wurde aus diesen Gründen für das IRAC-bewertete Ansprechen gemäß den IMWG-Kriterien zum 1. Datenschnitt als niedrig eingestuft und ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

Nach dem 1. Datenschnitt wurde die Bewertung des verblindeten Komitees zur unabhängigen Identifikation des Ansprechens gemäß IMWG-Kriterien beendet, sodass für den 2. Datenschnitt eine Verzerrung durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden kann. Zur Ableitung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse der Hauptanalyse zum 1. Datenschnitt herangezogen.

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

## Hauptanalyse

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Gesamtansprechen gemäß IMWG-Kriterien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Studienarm	Gesamtansprechen gemäß den IMWG-Kriterien				
	sCR, CR, VGPR oder PR (ORR) <sup>b</sup> n (%)	OR <sup>c</sup> [95 %-KI]	RR <sup>d</sup> [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	p-Wert <sup>e</sup>
<b>MM-007</b>					
<b>1. Datenschnitt<sup>f</sup>, IRAC-Bewertung (IMWG-Kriterien)</b>					
PVd (n = 281) <sup>a</sup>	231 (82,2)	5,03 [3,35; 7,54]	1,57 [1,39; 1,77]	0,32 [0,25; 0,39]	< 0,001
Vd (n = 278) <sup>a</sup>	139 (50,0)				
<b>2. Datenschnitt<sup>f</sup>, Prüfarzt-Bewertung (IMWG-Kriterien)</b>					
PVd (n = 281) <sup>a</sup>	229 (81,5)	5,69 [3,81; 8,48]	1,62 [1,42; 1,83]	0,36 [0,28; 0,43]	< 0,001
Vd (n = 278) <sup>a</sup>	127 (45,7)				
<p>a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT-Population).  b: ORR (Gesamtansprechen) ist definiert als ORR: <math>\geq</math> PR (sCR+CR+VGPR+PR).  c: OR (inkl. 95 %-KI) basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit dem Term für die Behandlungsgruppe. Beim Auftreten von Nullzellen wurde kein OR berechnet.  d: RR (inkl. 95 %-KI) basierend auf einer Annahme der Standard-Normalverteilung. Beim Auftreten von einer Nullzelle wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.  e: p-Wert basierend auf einer logistischen Regression.  f: Der präspezifizierte 1. Datenschnitt erfolgte zum 26.10.2017. Im Rahmen der Zulassungserweiterung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte zum 15.09.2018 ein nicht präspezifizierter 2. Datenschnitt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (Celgene Europe B.V. 2018, Celgene Europe B.V. 2019b)</p>					

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Ansprechen nach Kategorien gemäß IMWG-Kriterien aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie/ Studienarm	Ansprechen nach Kategorien gemäß den IMWG-Kriterien				
	sCR n (%)	CR n (%)	VGPR n (%)	PR n (%)	SD n (%)
<b>MM-007</b>					
<b>1. Datenschnitt<sup>b</sup>, IRAC-Bewertung (IMWG-Kriterien)</b>					
PVd (n = 281) <sup>a</sup>	9 (3,2)	35 (12,5)	104 (37,0)	83 (29,5)	32 (11,4)
Vd (n = 278) <sup>a</sup>	2 (0,7)	9 (3,2)	40 (14,4)	88 (31,7)	106 (38,1)
<b>2. Datenschnitt<sup>b</sup>, Prüfarzt-Bewertung (IMWG-Kriterien)</b>					
PVd (n = 281) <sup>a</sup>	20 (7,1)	42 (14,9)	77 (27,4)	90 (32,0)	35 (12,5)
Vd (n = 278) <sup>a</sup>	4 (1,4)	9 (3,2)	34 (12,2)	80 (28,8)	113 (40,6)
<p>a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer (ITT-Population).  b: Der präspezifizierte 1. Datenschnitt erfolgte zum 26.10.2017. Im Rahmen der Zulassungserweiterung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte zum 15.09.2018 ein nicht präspezifizierter 2. Datenschnitt.  Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  Quelle: (Celgene Europe B.V. 2018, Celgene Europe B.V. 2019b)</p>					

Das Gesamtansprechen gemäß den IMWG-Kriterien (ORR:  $\geq$  PR (sCR+CR+VGPR+PR)) lag in der Hauptanalyse zum 1. Datenschnitt bei 82,2 % (n = 231) im PVd-Arm und bei 50,0 % (n = 139) im Vd-Arm. Damit zeigte sich mit einem RR von 1,57 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von PVd (RR [95 %-KI]: 1,57 [1,39; 1,77]; p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-28). Die Behandlung mit PVd führte im Vergleich zur Vd-Behandlung zu einer deutlich größeren Anzahl von Studienteilnehmern mit einem stringenten kompletten Ansprechen (sCR [PVd vs. Vd]: 3,2 vs. 0,7 %), einem kompletten Ansprechen (CR [PVd vs. Vd]: 12,5 vs. 3,2 %) oder einem sehr guten partiellen Ansprechen (VGPR [PVd vs. Vd]: 37,0 vs. 14,4 %) (Tabelle 4-29).

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen (IRAC-Bewertung, IMWG-Kriterien) betrug zum 1. Datenschnitt für Studienteilnehmer unter Behandlung mit PVd 0,90 Monate. Im Vergleich dazu erreichten Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Vd erhielten, ein Ansprechen im Median nach 1,40 Monaten. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von PVd (p-Wert < 0,001) (Celgene Europe B.V. 2018). Die mediane Dauer des Ansprechens (IRAC-Bewertung, IMWG-Kriterien) betrug zum 1. Datenschnitt 13,70 Monate im PVd-Arm gegenüber 10,94 Monaten im Vd-Arm. Es zeigte sich eine numerische Verlängerung der Dauer des Ansprechens durch die Behandlung mit PVd (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,56; 1,02]; p-Wert = 0,064) (Celgene Europe B.V. 2019b).

Der Vorteil der PVd-Behandlung im Ansprechen blieb auch zum 2. Datenschnitt erhalten. Die Ergebnisse zum Gesamtansprechen gemäß IMWG-Kriterien auf Basis der Prüfarzt-Bewertung bestätigen mit einem RR von 1,62 den statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von PVd (RR [95 %-KI]: 1,62 [1,42; 1,83]; p-Wert < 0,001). Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 0,90 Monate im PVd-Arm gegenüber 1,40 Monaten im Vd-Arm (p-Wert = 0,032). Für die Dauer des Ansprechens zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für PVd (HR [95 %-KI]: 0,74 [0,56; 0,96]; p-Wert = 0,026) (Celgene Europe B.V. 2019b).

### **Sensitivitätsanalysen**

Für das Ansprechen gemäß IMWG-Kriterien wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse zu untersuchen (Abschnitt 4.2.5.4).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse des Ansprechens gemäß IMWG-Kriterien auf Basis der Prüfarzt-Bewertung zum 1. Datenschnitt bestätigen den Vorteil von PVd für das Gesamtansprechen (RR [95 %-KI]: 1,62 [1,43; 1,84]; p-Wert < 0,001), die mediane Zeit bis zum Ansprechen (PVd vs. Vd: 0,90 vs. 1,40 Monate; p-Wert = 0,038) und die Dauer des Ansprechens (HR [95 %-KI]: 0,72 [0,53; 0,97]; p-Wert = 0,032) (Celgene Europe B.V. 2019b).

Ebenso bestätigt die Sensitivitätsanalyse des Gesamtansprechens unter Verwendung der EBMT-Kriterien (IRAC-Bewertung) zum 1. Datenschnitt die Ergebnisse der Hauptanalyse. Für Studienteilnehmer im PVd-Arm zeigte sich für das Gesamtansprechen (ORR = CR+PR) ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber den Studienteilnehmern im Vd-Arm (RR [95 %-KI]: 1,57 [1,39; 1,77]; p-Wert < 0,001).

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

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

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### 4.3.1.3.1.2.4 Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen von EORTC QLQ-C30 und -MY20 – RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen von EORTC QLQ-C30 und -MY20

Studie	Operationalisierung
MM-007	<p><u>Symptomatik</u>: Erhebung jeweils am ersten Tag eines jeden Zyklus und bei Behandlungsabbruch durch:</p> <p>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatigue</li> <li>• Übelkeit und Erbrechen</li> <li>• Schmerz</li> <li>• Dyspnoe</li> <li>• Insomnie</li> <li>• Appetitlosigkeit</li> <li>• Obstipation</li> <li>• Diarrhö</li> <li>• Finanzielle Schwierigkeiten</li> </ul> <p>EORTC QLQ-MY20 Skala:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitssymptome</li> <li>• Nebenwirkungen</li> </ul> <p>Es wurde folgende Hauptanalyse zum 1. Datenschnitt durchgeführt<sup>a</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte im Vergleich zur Baseline (MCID <math>\geq</math> 10)</li> </ul> <p>Für den Endpunkt Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen von EORTC QLQ-C30 und -MY20 wurde darüber hinaus der Vergleich der Werte über den gesamten Studienverlauf (AUC) als ergänzende Analyse durchgeführt.</p>
<p>a: Der präspezifizierte 1. Datenschnitt erfolgte zum 26.10.2017. Im Rahmen der Zulassungserweiterung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte für diesen Endpunkt kein 2. Datenschnitt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

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

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



Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen von EORTC QLQ-C30 und -MY20 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MM-007 1. Datenschnitt <sup>a</sup>	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
<p>a: Der präspezifizierte 1. Datenschnitt erfolgte zum 26.10.2017. Im Rahmen der Zulassungserweiterung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte für diesen Endpunkt kein 2. Datenschnitt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Die Daten zur Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen von EORTC QLQ-C30 und -MY20 wurden unverblindet erhoben. Bei der untersuchten Population handelt es sich um die HRQoL (Health Related Quality of Life)-Evaluable-Population, welche alle Studienteilnehmer der ITT-Population beinhaltet, die eine Erhebung zur Baseline (Zyklus 1, Tag 1) und mindestens einen Wert im Studienverlauf (Post-Baseline) aufwiesen. Die Analyse erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Ein Abgleich der Angaben zum Endpunkt Symptomatik im Studienprotokoll, im Studienbericht und in den Studienregisterdatenbanken ergab keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte.

Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf das Ergebnis und eine daraus resultierende Verzerrung jedoch nicht ausgeschlossen werden. Aus diesen Gründen wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik gemessen anhand von EORTC QLQ-C30 und -MY20 als hoch eingestuft und mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

Es ist anzumerken, dass die EMA die Anforderung von verblindeten Daten zur Lebensqualität/Symptomatik hinterfragt und die Aussagekraft auch von unverblindeten Daten hervorhebt (EMA 2014b). Unter Berücksichtigung dieses Aspekts und der hohen Adhärenz in beiden Studienarmen sind die Daten zu den Symptomen aussagekräftig. Die Rücklaufquoten, definiert als die Anzahl Studienteilnehmer mit auswertbaren Fragebögen zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt (Ausfüllungsgrad  $\geq 50\%$ ), geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie befindlichen Studienteilnehmer sind in Tabelle 4-32 dargestellt.

Zur Ableitung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse der Hauptanalyse zum 1. Datenschnitt herangezogen.

Tabelle 4-32: Rücklaufquoten für die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 (HRQoL-Evaluable-Population)

Zeitpunkt	Noch in der Studie verbleibende Anzahl Studienteilnehmer (n) <sup>a</sup>		Rücklaufquote (%) <sup>b</sup>			
			EORTC QLQ-C30		EORTC QLQ-MY20	
	PVd	Vd	PVd	Vd	PVd	Vd
<b>MM-007</b>						
Zyklus 1	281	278	89,3	80,6	88,6	79,9
Zyklus 2	269	249	88,8	81,5	87,7	80,7
Zyklus 3	257	226	87,9	83,6	87,5	82,7
Zyklus 4	244	201	88,1	85,6	86,9	84,1
Zyklus 5	233	183	87,6	86,9	86,7	85,8
Zyklus 6	220	158	87,3	82,3	86,8	81,0
Zyklus 7	201	136	87,6	86,8	87,6	86,0
Zyklus 8	190	125	91,1	86,4	90,5	85,6
Zyklus 9	177	108	93,8	87,0	93,8	85,2
Zyklus 10	164	97	89,6	81,4	89,0	80,4
Zyklus 11	153	89	90,2	88,8	89,5	88,8
Zyklus 12	142	77	90,8	83,1	90,1	83,1
Zyklus 13	126	66	91,3	81,8	90,5	81,8
Zyklus 14	120	59	87,5	86,4	87,5	88,1
Zyklus 15	107	51	90,7	92,2	90,7	92,2
Zyklus 16	102	45	91,2	84,4	91,2	82,2
Zyklus 17	98	43	90,8	83,7	89,8	83,7
Zyklus 18	93	38	90,3	84,2	90,3	84,2
Zyklus 19	83	35	86,7	80,0	86,7	80,0
Zyklus 20	78	34	87,2	82,4	87,2	82,4
Zyklus 21	72	28	90,3	78,6	90,3	78,6
Zyklus 22	67	23	88,1	78,3	88,1	78,3
Zyklus 23	56	23	87,5	73,9	87,5	73,9
Zyklus 24	54	21	83,3	66,7	83,3	66,7
Zyklus 25	47	17	83,0	64,7	83,0	64,7
Zyklus 26	44	16	81,8	81,3	81,8	81,3
Zyklus 27	39	15	84,6	53,3	84,6	53,3
Zyklus 28	35	14	85,7	71,4	85,7	71,4
Zyklus 29	28	14	85,7	71,4	85,7	71,4
Zyklus 30	26	12	80,8	58,3	80,8	58,3

Zeitpunkt	Noch in der Studie verbleibende Anzahl Studienteilnehmer (n) <sup>a</sup>		Rücklaufquote (%) <sup>b</sup>			
			EORTC QLQ-C30		EORTC QLQ-MY20	
	PVd	Vd	PVd	Vd	PVd	Vd
Zyklus 31	25	10	84,0	50,0	84,0	50,0
Zyklus 32	19	9	84,2	66,7	84,2	66,7
Zyklus 33	18	7	83,3	71,4	83,3	71,4
Zyklus 34	14	6	85,7	66,7	85,7	66,7
Zyklus 35	14	6	71,4	66,7	71,4	66,7
Zyklus 36	12	4	83,3	75,0	83,3	75,0
Zyklus 37	10	4	90,0	75,0	90,0	75,0
Zyklus 38	10	4	100,0	75,0	100,0	75,0
Zyklus 39	9	4	100,0	75,0	100,0	75,0
Zyklus 40	6	4	100,0	50,0	100,0	50,0
Zyklus 41	5	4	100,0	75,0	100,0	75,0
Zyklus 42	3	4	100,0	75,0	100,0	75,0
Zyklus 43	3	3	100,0	66,7	100,0	66,7
Zyklus 44	3	3	100,0	66,7	100,0	66,7
Zyklus 45	3	3	66,7	66,7	66,7	66,7
Zyklus 46	2	2	100,0	50,0	50,0	50,0
Zyklus 47	1	1	100,0	100,0	100,0	100,0
Zyklus 48	1	1	100,0	100,0	100,0	100,0
Zyklus 49	1	1	100,0	100,0	100,0	100,0
Zyklus 50	1	1	100,0	100,0	100,0	100,0
Zyklus 51	1	1	100,0	-	100,0	0,0
Zyklus 52	1	1	100,0	100,0	100,0	100,0
Zyklus 53	1	1	100,0	100,0	100,0	100,0
Zyklus 54	1	0	100,0	-	100,0	-
Zyklus 55	1	0	100,0	-	100,0	-
Zyklus 56	1	0	100,0	-	100,0	-
Zyklus 57	1	0	100,0	-	100,0	-

a: Bezogen auf die ITT-Population.  
b: Anteil erhaltener Fragebögen (mit einem Ausfüllungsgrad  $\geq 50$  %) an der Gesamtzahl der zu den jeweiligen Zeitpunkten erwarteten Fragebögen.  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Die Rücklaufquote war in beiden Armen hoch und unterschied sich nicht maßgeblich (Tabelle 4-32). Die Rücklaufquote lag bis einschließlich Zyklus 20 über 80 %. Eine Ausnahme bildete der Kontrollarm beim EORTC QLQ-MY20 im ersten Zyklus mit 79,9 %. Dies ist vor allem auch unter Berücksichtigung des medianen Alters, der schweren Erkrankung der Patienten (Tabelle 4-11, Tabelle 4-12) und der Anzahl der auszufüllenden Fragen bemerkenswert.

Die Ergebnisse zur Symptomatik gemessen anhand von EORTC QLQ-C30 und -MY20 sind aufgrund der hohen Rücklaufquote sowohl aussagekräftig als auch zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

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

## Hauptanalyse

### Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MCID $\geq 10$ )

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen von EORTC QLQ-C30 und -MY20 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MCID  $\geq 10$ )

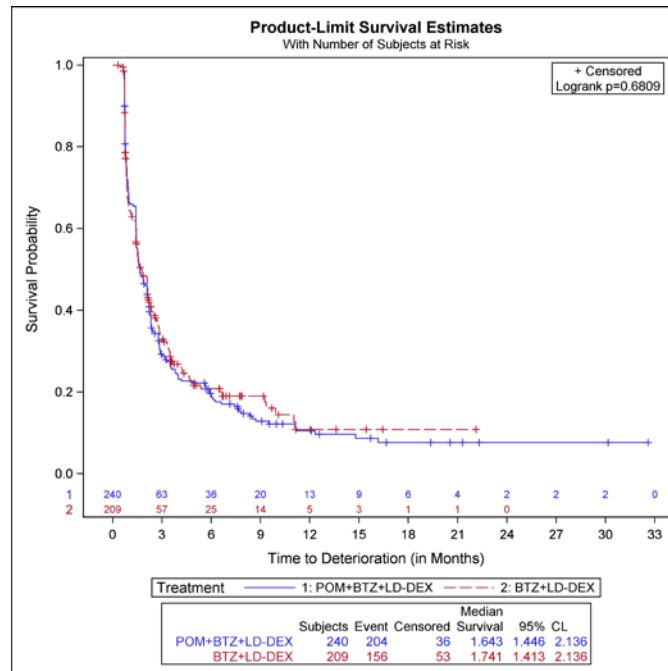
Studie/ Studienarm	Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis n (%)	Median <sup>b</sup> (Monate); [95 %-KI]	HR <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert
<b>MM-007</b>			
<b>EORTC QLQ-C30<sup>d</sup> (1. Datenschnitt<sup>e</sup>)</b>			
<b>Fatigue</b>			
PVd (n = 240) <sup>a</sup>	204 (85,0)	1,6 [1,4; 2,1]	1,1337 [0,9193; 1,3982]; 0,2406
Vd (n = 209) <sup>a</sup>	156 (74,6)	1,7 [1,4; 2,1]	
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>			
PVd (n = 240) <sup>a</sup>	111 (46,3)	10,6 [7,2; 14,8]	1,0526 [0,7842; 1,4130]; 0,7327
Vd (n = 209) <sup>a</sup>	76 (36,4)	13,9 [11,0; n. b.]	
<b>Schmerz</b>			
PVd (n = 240) <sup>a</sup>	157 (65,4)	3,6 [2,9; 5,7]	0,9669 [0,7616; 1,2276]; 0,7823
Vd (n = 209) <sup>a</sup>	120 (57,4)	3,4 [2,8; 5,1]	

Studie/ Studienarm	Anzahl Studienteil- nehmer mit Ereignis n (%)	Median <sup>b</sup> (Monate); [95 %-KI]	HR <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert
<b>Dyspnoe</b>			
PVd (n = 240) <sup>a</sup>	156 (65,0)	3,5 [2,8; 4,2]	1,1359 [0,8880; 1,4530]; 0,3104
Vd (n = 209) <sup>a</sup>	111 (53,1)	3,5 [2,9; 4,9]	
<b>Insomnie</b>			
PVd (n = 240) <sup>a</sup>	144 (60,0)	4,5 [3,3; 6,1]	0,9354 [0,7300; 1,1986]; 0,5976
Vd (n = 209) <sup>a</sup>	113 (54,1)	3,5 [2,8; 5,6]	
<b>Appetitlosigkeit</b>			
PVd (n = 239) <sup>a</sup>	144 (60,3)	4,8 [3,8; 6,0]	1,2125 [0,9313; 1,5788]; 0,1524
Vd (n = 209) <sup>a</sup>	94 (45,0)	6,5 [4,5; 9,3]	
<b>Obstipation</b>			
PVd (n = 240) <sup>a</sup>	154 (64,2)	2,9 [2,2; 4,3]	1,3168 [1,0276; 1,6873]; 0,0296
Vd (n = 209) <sup>a</sup>	108 (51,7)	3,7 [2,8; 5,4]	
<b>Diarrhö</b>			
PVd (n = 239) <sup>a</sup>	118 (49,4)	9,2 [6,0; 12,8]	0,9560 [0,7235; 1,2632]; 0,7516
Vd (n = 209) <sup>a</sup>	90 (43,1)	6,8 [4,5; 9,9]	
<b>Finanzielle Schwierigkeiten</b>			
PVd (n = 239) <sup>a</sup>	91 (38,1)	30,3 [9,8; n. b.]	1,2873 [0,9163; 1,8086]; 0,1454
Vd (n = 209) <sup>a</sup>	54 (25,8)	16,6 [15,8; n. b.]	

Studie/ Studienarm	Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis n (%)	Median <sup>b</sup> (Monate); [95 %-KI]	HR <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert
<b>EORTC QLQ-MY20<sup>d</sup> (1. Datenschnitt<sup>e</sup>)</b>			
<b>Krankheitssymptome</b>			
PVd (n = 238) <sup>a</sup>	123 (51,7)	7,9 [5,5; 10,2]	1,0770 [0,8179; 1,4181]; 0,5975
Vd (n = 207) <sup>a</sup>	88 (42,5)	11,0 [5,4; 15,2]	
<b>Nebenwirkungen</b>			
PVd (n = 238) <sup>a</sup>	175 (73,5)	3,0 [2,4; 3,6]	1,0727 [0,8531; 1,3488]; 0,5483
Vd (n = 207) <sup>a</sup>	129 (62,3)	3,0 [2,7; 3,6]	
<p>a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer. Es wurden Studienteilnehmer berücksichtigt, für die ein Baseline-Wert und mindestens ein Post-Baseline-Wert verfügbar waren (HRQoL-Evaluable-Population).</p> <p>b: Median basierend auf Kaplan-Meier-Schätzung.</p> <p>c: HR (inkl. 95 %-KI) und p-Wert basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsarm und Score zur Baseline als Kovariaten, adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren Alter, Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime und <math>\beta</math>2-Mikroglobulinspiegel bei Screening.</p> <p>d: Die Anzahl der in dieser Tabelle ausgewiesenen Dezimalzahlen weicht von den anderen Ergebnistabellen ab. Dies ist in der unterschiedlichen Berichterstattung in Studienbericht und Nachberechnungen begründet.</p> <p>e: Der präspezifizierte 1. Datenschnitt erfolgte zum 26.10.2017. Im Rahmen der Zulassungserweiterung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte für diesen Endpunkt kein 2. Datenschnitt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)</p>			

Bei der in Tabelle 4-33 dargestellten Analyse der Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen von EORTC QLQ-C30 und -MY20 zum 1. Datenschnitt zeigte sich in der Studie MM-007 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, mit Ausnahme der Obstipation.

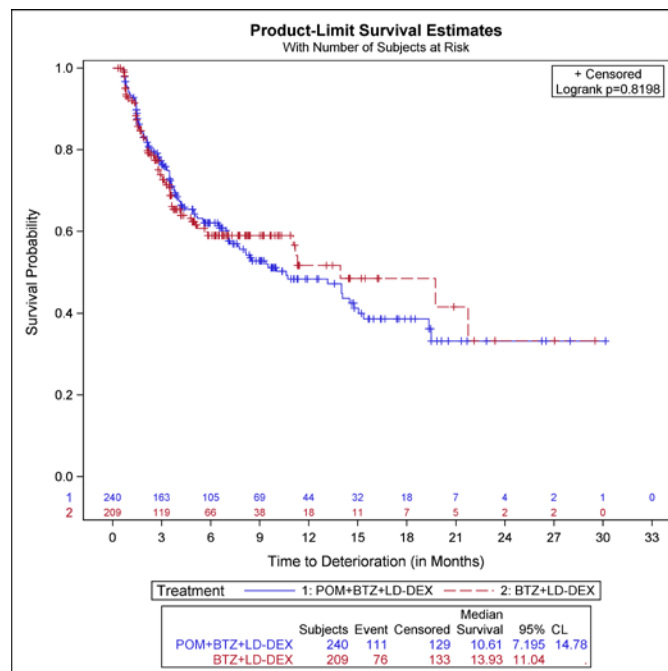
Die Responderanalysen mit einer MCID von zehn Punkten zeigten für die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Obstipation einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von PVd (HR [95 %-KI]: 1,3168 [1,0276; 1,6873]; p-Wert = 0,0296). Eine Behandlung mit PVd ging mit einer kürzeren Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung einher. Es handelt sich hierbei um einen geringfügigen Nachteil gemäß IQWiG-Methodenpapier (Reverses HR [95 %-KI]: 0,76 [0,59; 0,97]) (IQWiG 2017).



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für die EORTC QLQ-C30 Domäne Fatigue zum 1. Datenschnitt

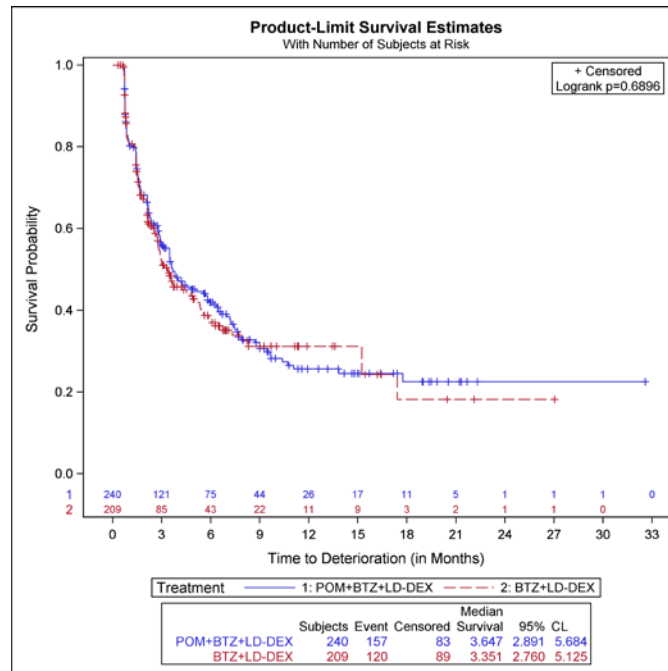
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für die EORTC QLQ-C30 Domäne Übelkeit und Erbrechen zum 1. Datenschnitt

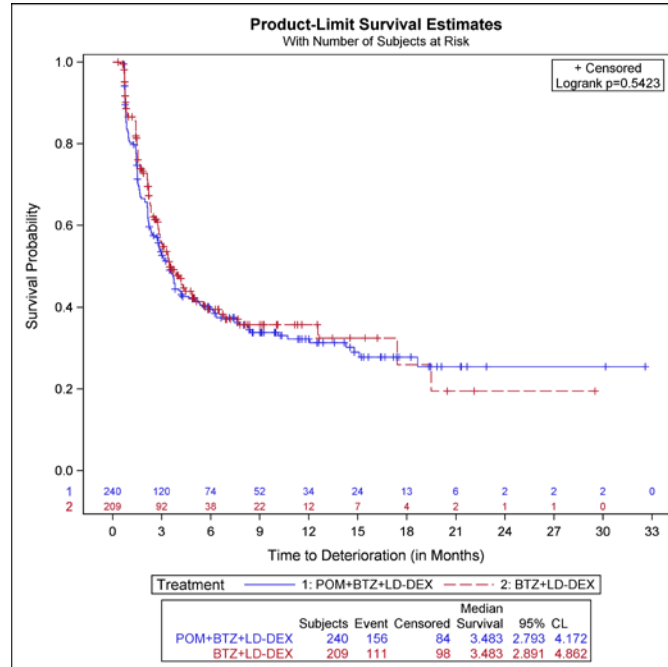
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurven für die EORTC QLQ-C30 Domäne Schmerz zum 1. Datenschnitt

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

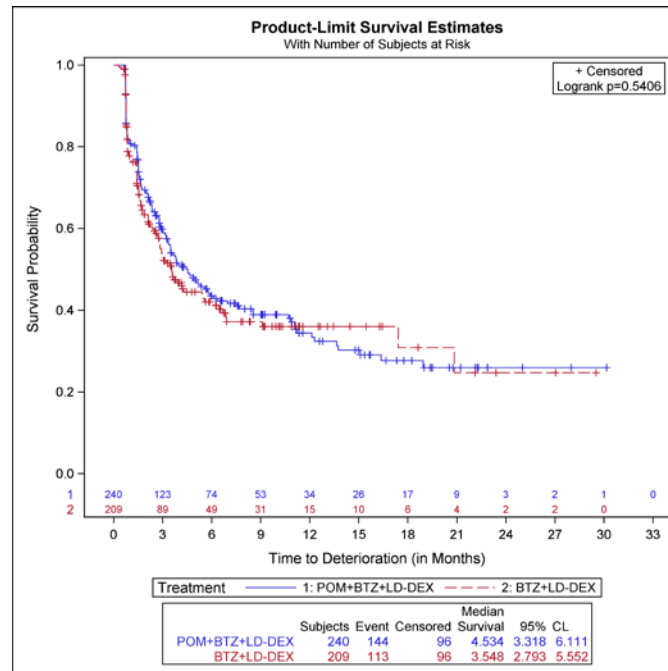


Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurven für die EORTC QLQ-C30 Domäne Dyspnoe zum 1. Datenschnitt

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

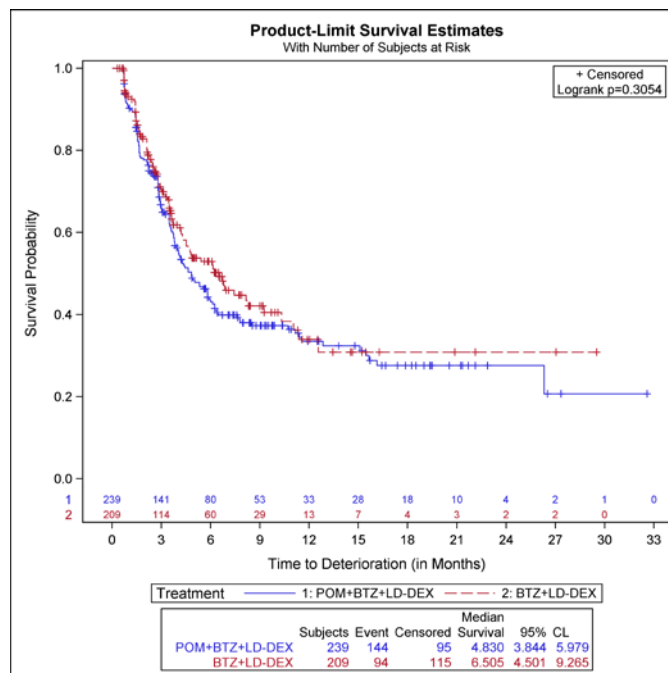




Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurven für die EORTC QLQ-C30 Domäne Insomnie zum 1. Datenschnitt

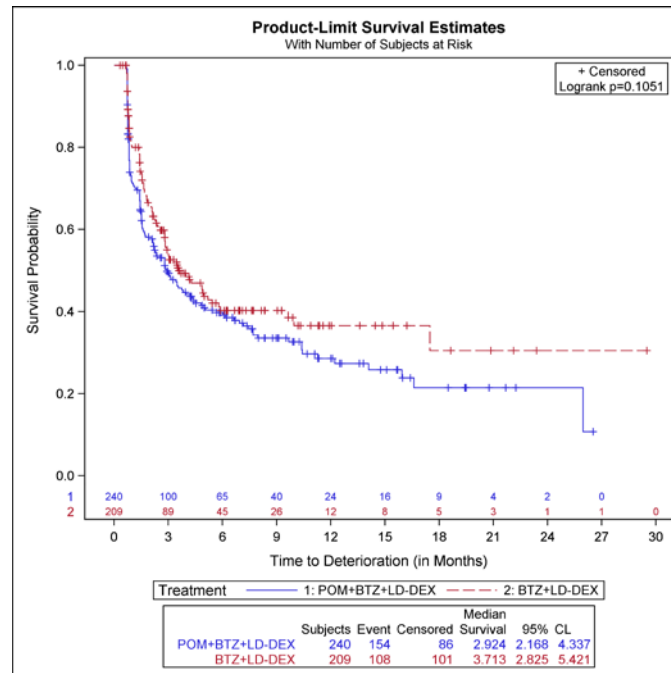
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurven für die EORTC QLQ-C30 Domäne Appetitlosigkeit zum 1. Datenschnitt

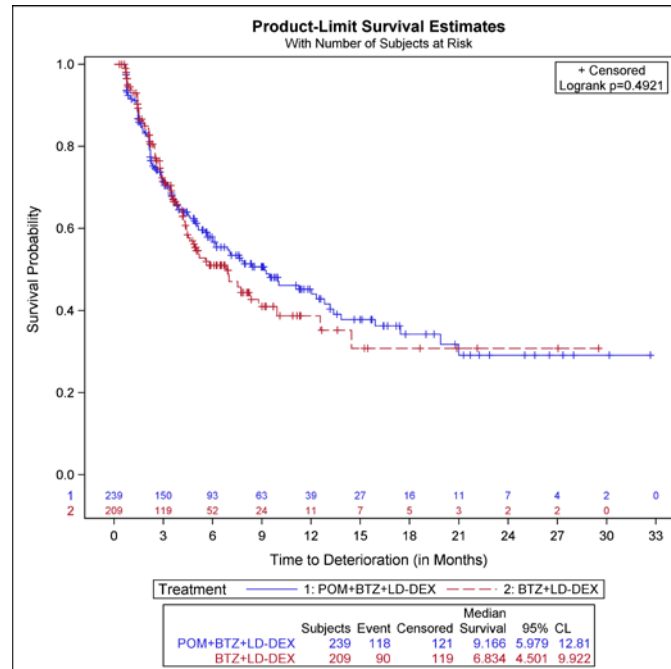
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurven für die EORTC QLQ-C30 Domäne Obstipation zum 1. Datenschnitt

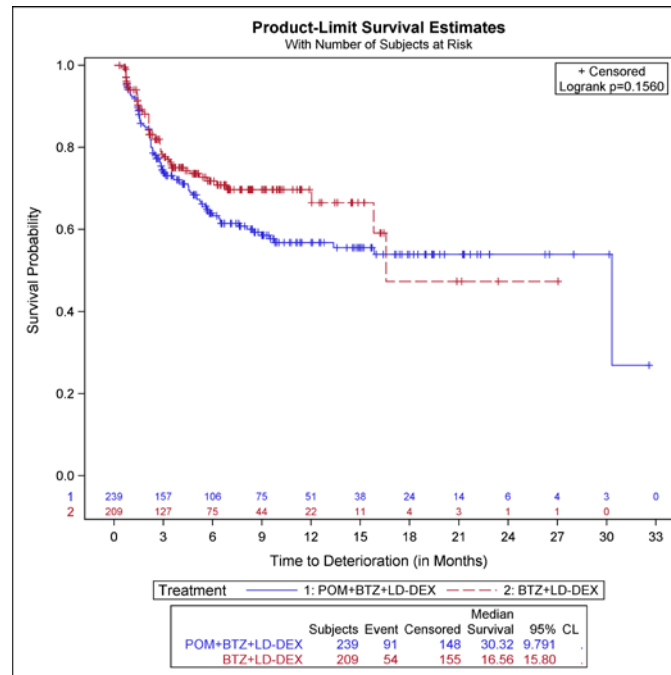
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

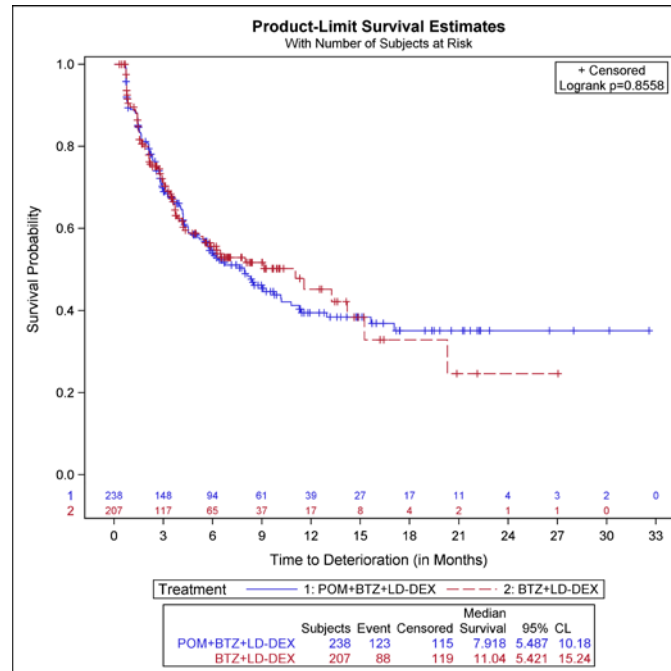
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurven für die EORTC QLQ-C30 Domäne Diarrhö zum 1. Datenschnitt

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



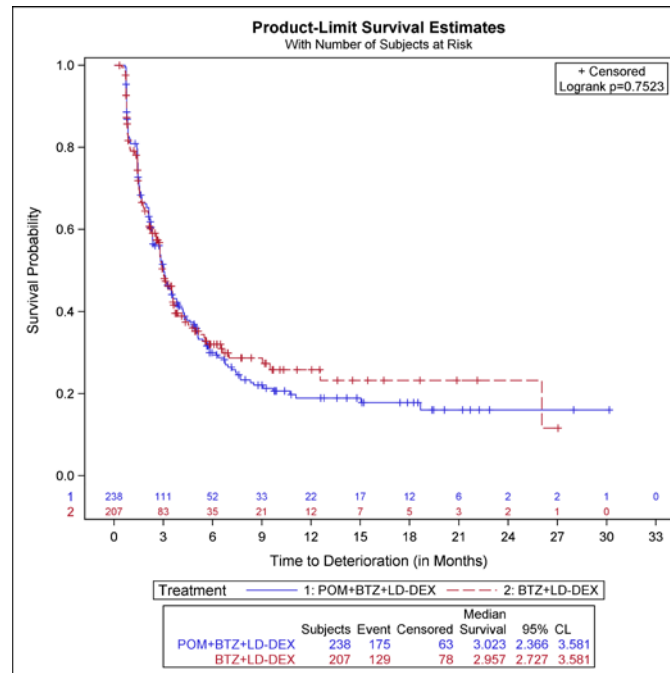
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurven für die EORTC QLQ-C30 Domäne Finanzielle Schwierigkeiten zum 1. Datenschnitt  
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurven für die EORTC QLQ-MY20 Domäne Krankheits-symptome zum 1. Datenschnitt  
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurven für die EORTC QLQ-MY20 Domäne Nebenwirkungen zum 1. Datenschnitt

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

**Ergänzende Analyse**

**Vergleich der Werte über den gesamten Studienverlauf, AUC-Analyse**

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen von EORTC QLQ-C30 und -MY20 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vergleich der Werte über den gesamten Studienverlauf, AUC-Analyse

Studie/ Studienarm	Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis n (%)	AUC MW (STD)	Mittlere Differenz (SE) [95 %-KI] <sup>b</sup>	Standard- isierte mittlere Differenz <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert
<b>MM-007</b>					
<b>EORTC QLQ-C30<sup>d</sup> (1. Datenschnitt<sup>e</sup>)</b>					
<b>Fatigue</b>					
PVd (n = 240) <sup>a</sup>	239 (99,6)	4,1 (16,92)	0,05 (1,620) [-3,13; 3,24]	0,00 [-0,18; 0,19]	0,973
Vd (n = 209) <sup>a</sup>	201 (96,2)	4,1 (17,01)			

Studie/ Studienarm	Anzahl Studienteil- nehmer mit Ereignis n (%)	AUC MW (STD)	Mittlere Differenz (SE) [95 %-KI] <sup>b</sup>	Standard- isierte mittlere Differenz <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>					
PVd (n = 240) <sup>a</sup>	239 (99,6)	-0,9 (13,47)	-0,99 (1,212) [-3,37; 1,39]	-0,08 [-0,27; 0,11]	0,415
Vd (n = 209) <sup>a</sup>	201 (96,2)	0,1 (11,55)			
<b>Schmerz</b>					
PVd (n = 240) <sup>a</sup>	239 (99,6)	-1,0 (19,34)	0,46 (1,844) [-3,16; 4,09]	0,02 [-0,16; 0,21]	0,801
Vd (n = 209) <sup>a</sup>	201 (96,2)	-1,5 (19,04)			
<b>Dyspnoe</b>					
PVd (n = 240) <sup>a</sup>	239 (99,6)	3,8 (19,59)	1,00 (1,669) [-2,29; 4,28]	0,06 [-0,13; 0,24]	0,551
Vd (n = 209) <sup>a</sup>	201 (96,2)	2,9 (14,56)			
<b>Insomnie</b>					
PVd (n = 240) <sup>a</sup>	239 (99,6)	-0,5 (21,73)	-2,28 (2,066) [-6,34; 1,78]	-0,11 [-0,29; 0,08]	0,270
Vd (n = 209) <sup>a</sup>	201 (96,2)	1,7 (21,37)			
<b>Appetitlosigkeit</b>					
PVd (n = 240) <sup>a</sup>	238 (99,2)	0,6 (20,63)	1,29 (1,862) [-2,37; 4,95]	0,07 [-0,12; 0,25]	0,488
Vd (n = 209) <sup>a</sup>	201 (96,2)	-0,6 (18,29)			
<b>Obstipation</b>					
PVd (n = 240) <sup>a</sup>	239 (99,6)	5,5 (21,26)	2,04 (1,835) [-1,57; 5,65]	0,11 [-0,08; 0,29]	0,267
Vd (n = 209) <sup>a</sup>	201 (96,2)	3,4 (16,37)			
<b>Diarrhö</b>					
PVd (n = 240) <sup>a</sup>	238 (99,2)	0,1 (21,37)	0,68 (1,811) [-2,88; 4,24]	0,04 [-0,15; 0,22]	0,709
Vd (n = 209) <sup>a</sup>	201 (96,2)	-0,5 (15,34)			

Studie/ Studienarm	Anzahl Studienteil- nehmer mit Ereignis n (%)	AUC MW (STD)	Mittlere Differenz (SE) [95 %-KI] <sup>b</sup>	Standard- isierte mittlere Differenz <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert
<b>Finanzielle Schwierigkeiten</b>					
PVd (n = 240) <sup>a</sup>	238 (99,2)	1,7 (16,57)	2,73 (1,519) [-0,25; 5,72]	0,17 [-0,01; 0,36]	0,073
Vd (n = 209) <sup>a</sup>	201 (96,2)	-1,0 (14,80)			
<b>EORTC QLQ-MY20<sup>d</sup> (1. Datenschnitt<sup>e</sup>)</b>					
<b>Krankheitssymptome</b>					
PVd (n = 240) <sup>a</sup>	237 (98,8)	-4,3 (14,21)	-0,45 (1,304) [-3,01; 2,12]	-0,03 [-0,22; 0,16]	0,733
Vd (n = 209) <sup>a</sup>	199 (95,2)	-3,8 (12,67)			
<b>Nebenwirkungen</b>					
PVd (n = 240) <sup>a</sup>	237 (98,8)	4,0 (10,84)	0,72 (1,011) [-1,27; 2,71]	0,07 [-0,12; 0,26]	0,476
Vd (n = 209) <sup>a</sup>	199 (95,2)	3,3 (10,05)			
<p>a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer. Es wurden Studienteilnehmer berücksichtigt, für die ein Baseline-Wert und mindestens ein Post-Baseline-Wert verfügbar waren (HRQoL-Evaluable-Population).</p> <p>b: Berechnung basierend auf einer ANCOVA adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren Alter, Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime und <math>\beta</math>2-Mikroglobulinspiegel bei Screening.</p> <p>c: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>d: Die Anzahl der in dieser Tabelle ausgewiesenen Dezimalzahlen weicht von den anderen Ergebnistabellen ab. Dies ist in der unterschiedlichen Berichterstattung in Studienbericht und Nachberechnungen begründet.</p> <p>e: Der präspezifizierte 1. Datenschnitt erfolgte zum 26.10.2017. Im Rahmen der Zulassungserweiterung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte für diesen Endpunkt kein 2. Datenschnitt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)</p>					

Neben der Responderanalyse wurde der Effekt der Behandlung auf die Symptomatik ebenfalls mithilfe der Berechnung der Fläche unter der Kurve (AUC) analysiert, zum Vergleich der Werte über den gesamten Studienverlauf. Die Ergebnisse dieser Analyse zum 1. Datenschnitt sind in Tabelle 4-34 zusammengefasst.

Für keine der einzelnen Kategorien wurde in der ergänzenden Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen beobachtet.

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

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

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

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### 4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen von EORTC QLQ-C30 und -MY20

Studie	Operationalisierung
MM-007	<p><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u>: Erhebung jeweils am ersten Tag eines jeden Zyklus und bei Behandlungsabbruch durch:</p> <p>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allgemeiner Gesundheitszustand</li> <li>• Physische Funktion</li> <li>• Rollenfunktion</li> <li>• Kognitive Funktion</li> <li>• Emotionale Funktion</li> <li>• Soziale Funktion</li> </ul> <p>EORTC QLQ-MY20 Skala:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zukunftsperspektiven</li> <li>• Körperbild</li> </ul> <p>Es wurde folgende Hauptanalyse zum 1. Datenschnitt durchgeführt<sup>a</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung um mind. 10 Punkte im Vergleich zur Baseline (MCID <math>\geq</math> 10)</li> </ul> <p>Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen von EORTC QLQ-C30 und -MY20 wurde darüber hinaus der Vergleich der Werte über den gesamten Studienverlauf (AUC) als ergänzende Analyse durchgeführt.</p>
<p>a: Der präspezifizierte 1. Datenschnitt erfolgte zum 26.10.2017. Im Rahmen der Zulassungserweiterung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte für diesen Endpunkt kein 2. Datenschnitt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen von EORTC QLQ-C30 und -MY20 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MM-007						
1. Datenschnitt <sup>a</sup>	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
<p>a: Der präspezifizierte 1. Datenschnitt erfolgte zum 26.10.2017. Im Rahmen der Zulassungserweiterung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte für diesen Endpunkt kein 2. Datenschnitt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden unverblindet erhoben. Bei der untersuchten Population handelt es sich um die HRQoL-Evaluable-Population, welche alle Studienteilnehmer der ITT-Population beinhaltet, die eine Erhebung zur Baseline (Zyklus 1, Tag 1) und mindestens einen Wert im Studienverlauf (Post-Baseline) aufwiesen. Die Analyse erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Ein Abgleich der Angaben zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität im Studienprotokoll, im Studienbericht und in den Studienregisterdatenbanken ergab keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte.

Die Rücklaufquote, definiert als die Anzahl Studienteilnehmer mit auswertbaren Fragebögen zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt (Ausfüllungsgrad  $\geq 50\%$ ), geteilt durch die Anzahl der noch in der Studie befindlichen Studienteilnehmer war in beiden Armen hoch und vergleichbar (Tabelle 4-32).

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind aufgrund der hohen Adhärenz sowohl aussagekräftig als auch zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar.

Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit auf das Ergebnis und eine daraus resultierende Verzerrung jedoch nicht ausgeschlossen werden. Aus diesen Gründen ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität als hoch einzustufen und mit einer mäßigen Ergebnis-sicherheit assoziiert.



Es ist anzumerken, dass die EMA die Anforderung von verblindeten Daten zur Lebensqualität/Symptomatik hinterfragt und die Aussagekraft auch von unverblindeten Daten hervorhebt (EMA 2014b). Unter Berücksichtigung dieses Aspekts und der hohen Adhärenz in beiden Studienarmen sind die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aussagekräftig.

Zur Ableitung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse der Hauptanalyse zum 1. Datenschnitt herangezogen.

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

Angaben zu den Rücklaufquoten sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.4 dargestellt.

## Hauptanalyse

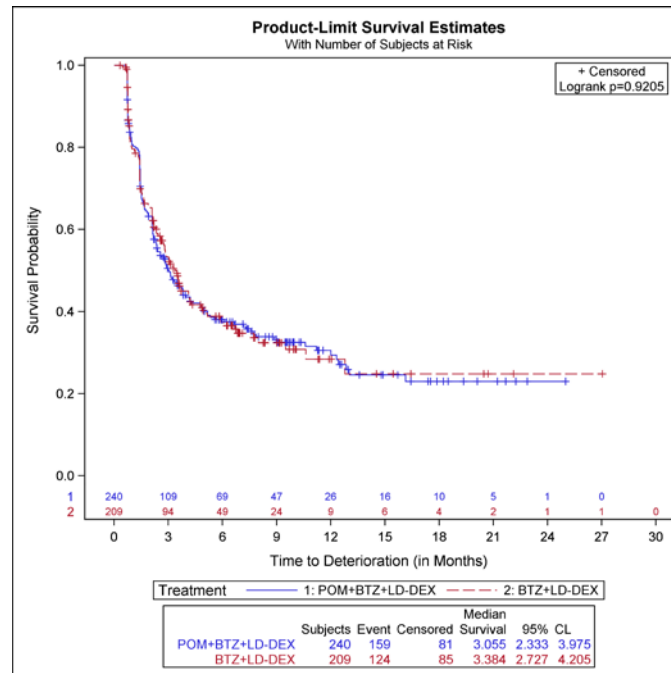
### **Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MCID $\geq 10$ )**

Tabelle 4-37: Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen von EORTC QLQ-C30 und -MY20 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MCID  $\geq 10$ )

Studie/ Studienarm	Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis n (%)	Median <sup>b</sup> (Monate); [95 %-KI]	HR <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert
<b>MM-007</b>			
<b>EORTC QLQ-C30<sup>d</sup> (1. Datenschnitt<sup>e</sup>)</b>			
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand</b>			
PVd (n = 240) <sup>a</sup>	159 (66,3)	3,1 [2,3; 4,0]	1,1663 [0,9188; 1,4806]; 0,2061
Vd (n = 209) <sup>a</sup>	124 (59,3)	3,4 [2,7; 4,2]	
<b>Physische Funktion</b>			
PVd (n = 240) <sup>a</sup>	163 (67,9)	3,3 [2,8; 4,3]	1,1168 [0,8793; 1,4185]; 0,3650
Vd (n = 209) <sup>a</sup>	117 (56,0)	3,6 [3,0; 4,8]	
<b>Rollenfunktion</b>			
PVd (n = 240) <sup>a</sup>	183 (76,3)	2,8 [2,2; 3,0]	1,0019 [0,8019; 1,2518]; 0,9868
Vd (n = 209) <sup>a</sup>	141 (67,5)	2,6 [2,1; 3,1]	

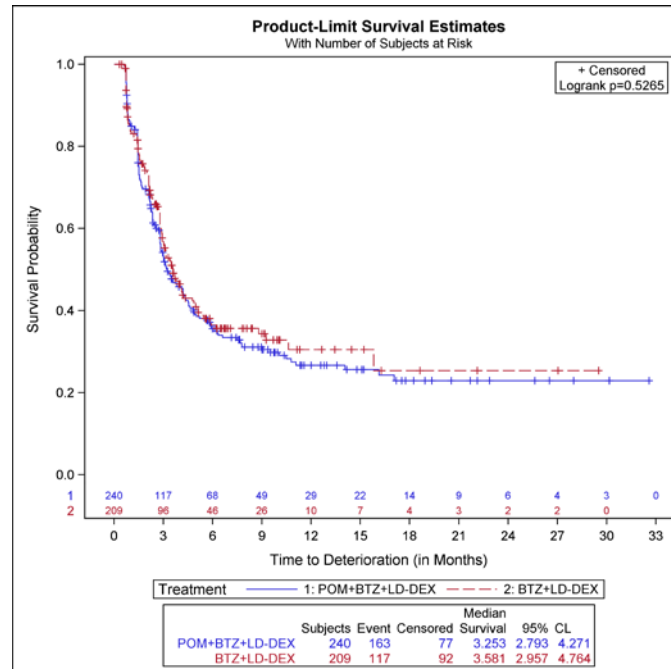
Studie/ Studienarm	Anzahl Studienteilnehmer mit Ereignis n (%)	Median <sup>b</sup> (Monate); [95 %-KI]	HR <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert
<b>Kognitive Funktion</b>			
PVd (n = 240) <sup>a</sup>	156 (65,0)	3,6 [2,8; 5,1]	1,2215 [0,9513; 1,5684]; 0,1168
Vd (n = 209) <sup>a</sup>	104 (49,8)	4,9 [3,2; 8,6]	
<b>Emotionale Funktion</b>			
PVd (n = 240) <sup>a</sup>	156 (65,0)	4,5 [3,5; 5,5]	1,1197 [0,8741; 1,4343]; 0,3709
Vd (n = 209) <sup>a</sup>	108 (51,7)	5,1 [4,0; 7,8]	
<b>Soziale Funktion</b>			
PVd (n = 240) <sup>a</sup>	178 (74,2)	2,8 [2,3; 3,5]	1,1244 [0,8955; 1,4119]; 0,3128
Vd (n = 209) <sup>a</sup>	131 (62,7)	2,8 [2,1; 3,9]	
<b>EORTC QLQ-MY20<sup>d</sup> (1. Datenschnitt<sup>e</sup>)</b>			
<b>Zukunftsperspektiven</b>			
PVd (n = 238) <sup>a</sup>	143 (60,1)	4,9 [3,1; 7,2]	0,9777 [0,7596; 1,2585]; 0,8612
Vd (n = 207) <sup>a</sup>	108 (52,2)	4,4 [3,5; 7,0]	
<b>Körperbild</b>			
PVd (n = 238) <sup>a</sup>	131 (55,0)	5,0 [3,9; 8,1]	0,9756 [0,7502; 1,2688]; 0,8540
Vd (n = 207) <sup>a</sup>	101 (48,8)	6,9 [4,2; 9,9]	
<p>a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer. Es wurden Studienteilnehmer berücksichtigt, für die ein Baseline-Wert und mindestens ein Post-Baseline-Wert verfügbar waren (HRQoL-Evaluable-Population).</p> <p>b: Median basierend auf Kaplan-Meier-Schätzung.</p> <p>c: HR (inkl. 95 %-KI) und p-Wert basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsarm und Score zur Baseline als Kovariaten, adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren Alter, Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime und <math>\beta</math>2-Mikroglobulinspiegel bei Screening.</p> <p>d: Die Anzahl der in dieser Tabelle ausgewiesenen Dezimalzahlen weicht von den anderen Ergebnistabellen ab. Dies ist in der unterschiedlichen Berichterstattung in Studienbericht und Nachberechnungen begründet.</p> <p>e: Der präspezifizierte 1. Datenschnitt erfolgte zum 26.10.2017. Im Rahmen der Zulassungserweiterung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte für diesen Endpunkt kein 2. Datenschnitt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)</p>			

Bei einer MCID von zehn Punkten zeigte sich in der Hauptanalyse der Studie MM-007 zum 1. Datenschnitt kein statistisch signifikanter Unterschied für die Zeit bis zur Verschlechterung in den einzelnen Kategorien zwischen den beiden Studienarmen (Tabelle 4-37).



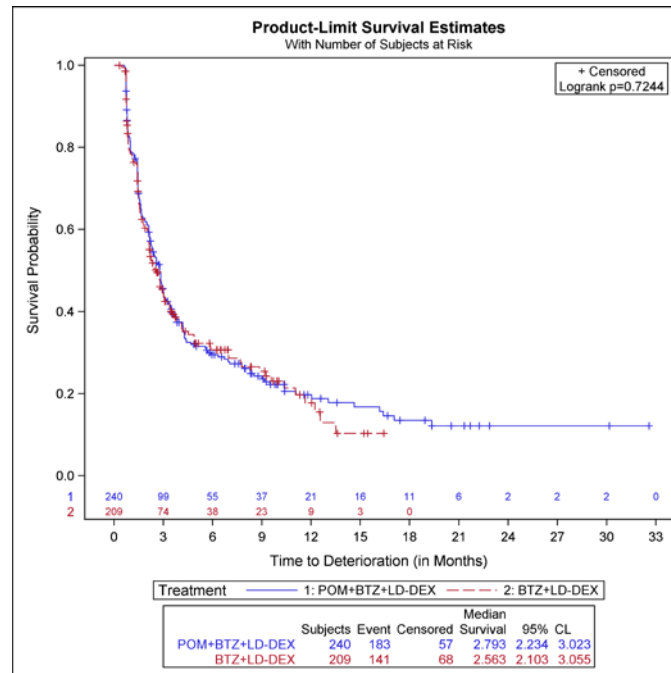
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurven für die EORTC QLQ-C30 Domäne Allgemeiner Gesundheitszustand zum 1. Datenschnitt  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

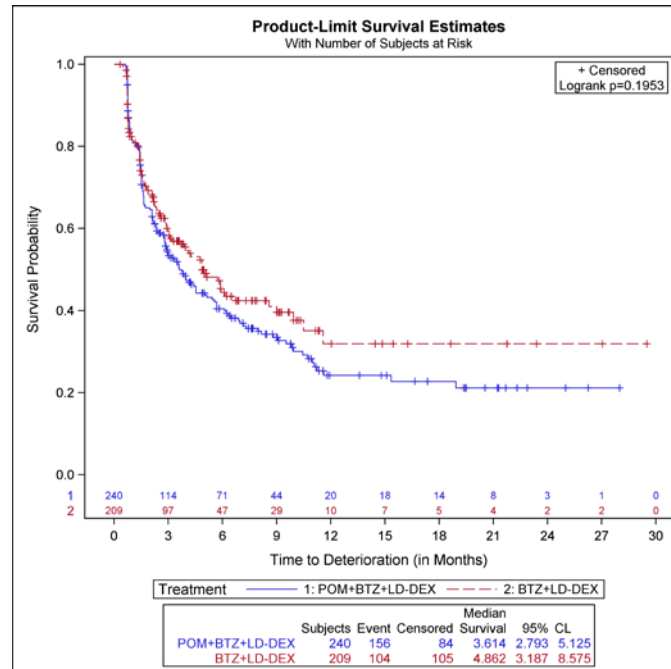
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurven für die EORTC QLQ-C30 Domäne Physische Funktion zum 1. Datenschnitt  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurven für die EORTC QLQ-C30 Domäne Rollenfunktion zum 1. Datenschnitt

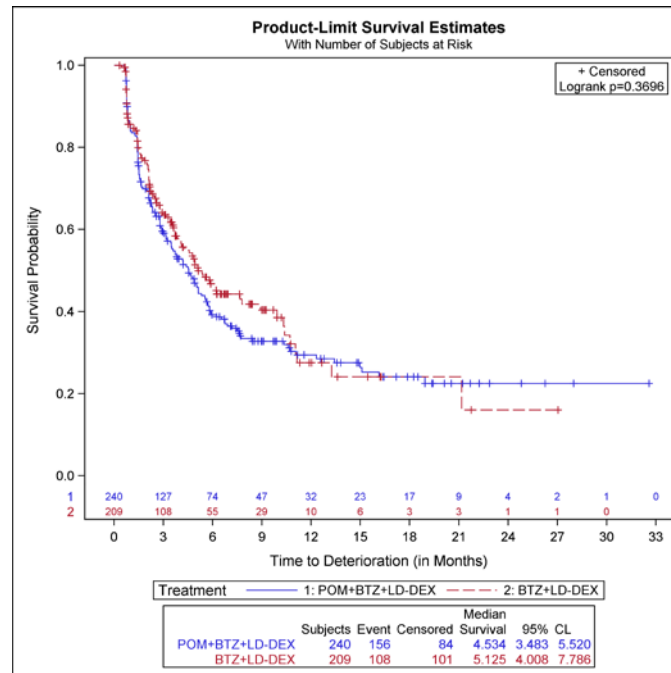
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurven für die EORTC QLQ-C30 Domäne Kognitive Funktion zum 1. Datenschnitt

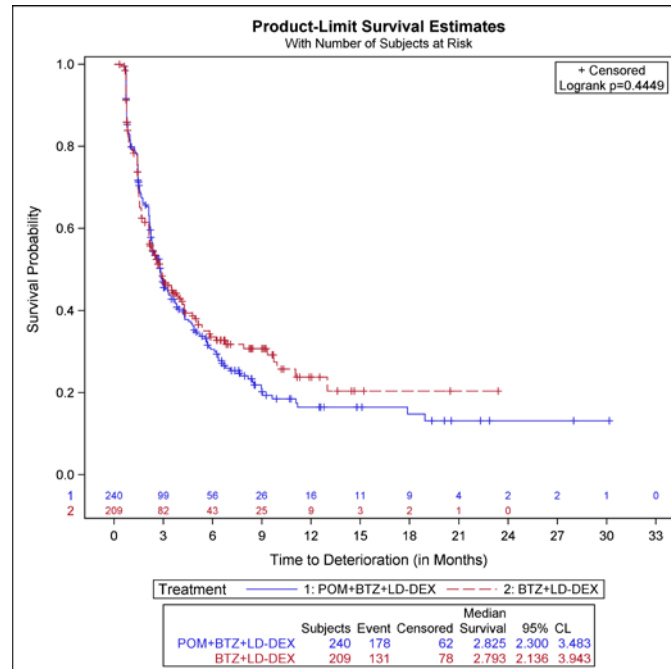
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurven für die EORTC QLQ-C30 Domäne Emotionale Funktion zum 1. Datenschnitt

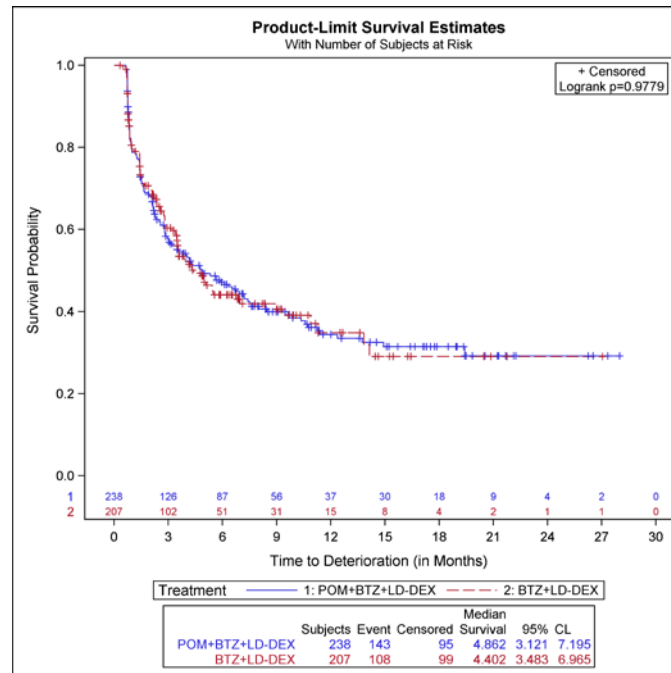
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurven für die EORTC QLQ-C30 Domäne Soziale Funktion zum 1. Datenschnitt

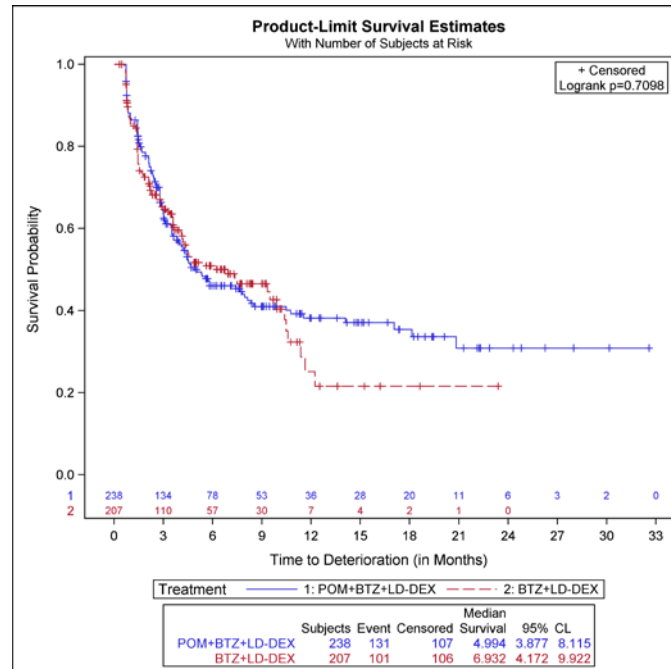
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurven für die EORTC QLQ-MY20 Domäne Zukunftsperspektiven zum 1. Datenschnitt

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurven für die EORTC QLQ-MY20 Domäne Körperbild zum 1. Datenschnitt

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

**Ergänzende Analyse****Vergleich der Werte über den gesamten Studienverlauf, AUC-Analyse**

Tabelle 4-38: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen von EORTC QLQ-C30 und -MY20 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Vergleich der Werte über den gesamten Studienverlauf, AUC-Analyse

Studie/ Studienarm	Anzahl Studienteil- nehmer mit Ereignis n (%)	AUC MW (STD)	Mittlere Differenz (SE) [95 %-KI] <sup>b</sup>	Standard- isierte mittlere Differenz <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert
<b>MM-007</b>					
<b>EORTC QLQ-C30<sup>d</sup> (1. Datenschnitt<sup>e</sup>)</b>					
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand</b>					
PVd (n = 240) <sup>a</sup>	239 (99,6)	-2,0 (16,01)	-0,92 (1,532) [-3,93; 2,09]	-0,06 [-0,24; 0,13]	0,549
Vd (n = 209) <sup>a</sup>	201 (96,2)	-1,1 (15,99)			
<b>Physische Funktion</b>					
PVd (n = 240) <sup>a</sup>	239 (99,6)	-3,1 (13,19)	-1,32 (1,249) [-3,77; 1,14]	-0,10 [-0,29; 0,09]	0,291
Vd (n = 209) <sup>a</sup>	201 (96,2)	-1,9 (12,83)			
<b>Rollenfunktion</b>					
PVd (n = 240) <sup>a</sup>	239 (99,6)	-4,7 (18,44)	-1,05 (1,778) [-4,54; 2,45]	-0,06 [-0,24; 0,13]	0,556
Vd (n = 209) <sup>a</sup>	201 (96,2)	-3,8 (19,03)			
<b>Kognitive Funktion</b>					
PVd (n = 240) <sup>a</sup>	239 (99,6)	-2,8 (14,06)	-0,95 (1,267) [-3,44; 1,54]	-0,07 [-0,26; 0,12]	0,453
Vd (n = 209) <sup>a</sup>	201 (96,2)	-1,8 (12,32)			
<b>Emotionale Funktion</b>					
PVd (n = 240) <sup>a</sup>	239 (99,6)	-2,4 (13,03)	-2,67 (1,289) [-5,20; -0,14]	-0,20 [-0,39; -0,01]	0,039
Vd (n = 209) <sup>a</sup>	201 (96,2)	0,2 (13,94)			
<b>Soziale Funktion</b>					
PVd (n = 240) <sup>a</sup>	239 (99,6)	-3,5 (17,44)	-0,11 (1,652) [-3,35; 3,14]	-0,01 [-0,19; 0,18]	0,949
Vd (n = 209) <sup>a</sup>	201 (96,2)	-3,4 (16,88)			

Studie/ Studienarm	Anzahl Studienteil- nehmer mit Ereignis n (%)	AUC MW (STD)	Mittlere Differenz (SE) [95 %-KI] <sup>b</sup>	Standard- isierte mittlere Differenz <sup>c</sup> [95 %-KI]	p-Wert
<b>EORTC QLQ-MY20<sup>d</sup> (1. Datenschnitt<sup>e</sup>)</b>					
<b>Zukunftsperspektiven</b>					
PVd (n = 240) <sup>a</sup>	237 (98,8)	4,6 (17,10)	-2,47 (1,713) [-5,84; 0,90]	-0,14 [-0,33; 0,05]	0,150
Vd (n = 209) <sup>a</sup>	199 (95,2)	7,0 (18,92)			
<b>Körperbild</b>					
PVd (n = 240) <sup>a</sup>	237 (98,8)	-3,5 (19,03)	-0,53 (1,900) [-4,26; 3,21]	-0,03 [-0,21; 0,16]	0,782
Vd (n = 209) <sup>a</sup>	199 (95,2)	-2,9 (20,70)			
<p>a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer. Es wurden Studienteilnehmer berücksichtigt, für die ein Baseline-Wert und mindestens ein Post-Baseline-Wert verfügbar waren (HRQoL-Evaluable-Population).</p> <p>b: Berechnung basierend auf einer ANCOVA adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren Alter, Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime und <math>\beta</math>2-Mikroglobulinspiegel bei Screening.</p> <p>c: Dargestellt anhand von Hedges' g.</p> <p>d: Die Anzahl der in dieser Tabelle ausgewiesenen Dezimalzahlen weicht von den anderen Ergebnistabellen ab. Dies ist in der unterschiedlichen Berichterstattung in Studienbericht und Nachberechnungen begründet.</p> <p>e: Der präspezifizierte 1. Datenschnitt erfolgte zum 26.10.2017. Im Rahmen der Zulassungserweiterung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte für diesen Endpunkt kein 2. Datenschnitt.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)</p>					

Die ergänzenden AUC-Analysen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind in Tabelle 4-38 dargestellt.

In der Studie MM-007 zeigte sich zum 1. Datenschnitt für die Funktionsskalen in der ergänzenden Analyse der mittleren Veränderungen der Punktwerte verglichen zur Baseline kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, mit Ausnahme der Skala Emotionale Funktion.

Für die Skala Emotionale Funktion trat ein Unterschied zwischen den Studienarmen zuungunsten von PVd auf (Standardisierte mittlere Differenz [95 %-KI]: -0,20 [-0,39; -0,01]; p-Wert = 0,039). Die klinische Relevanz kann jedoch ausgeschlossen werden, da das 95 %-KI der standardisierten mittleren Differenz nach Hedges' g den Schwellenwert von -0,2 nicht vollständig überschreitet.



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

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

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### **4.3.1.3.1.4 Nebenwirkungen – RCT**

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Nebenwirkungen

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
MM-007	<p>Dokumentation aller unerwünschten Ereignisse (treatment emergent) von dem Zeitpunkt der Gabe des informed consent bis 28 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation, für Teilnehmer, die nicht in die PFS-Follow-up-Phase eintraten. In der PFS-Follow-up-Phase wurden durch den Prüfarzt nur Studien-/Protokoll-bezogene unerwünschte Ereignisse erfasst. Teilnehmer mit unerwünschtem Ereignis, das zum Studienabbruch führte, wurden bis zum vollständigen Abklingen bzw. Stabilisierung des Ereignisses beobachtet. Die Analyse erfolgte auf Grundlage der Safety-Population, die alle randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, umfasst.</p> <p>Die Klassifizierung erfolgte zu beiden Datenschnitten durch den Prüfarzt nach NCI CTCAE-Kriterien Version 4.03 (oder höher) und die Kodierung gemäß MedDRA Version 20.0.</p> <p>Neben der Anzahl und dem Anteil der Teilnehmer mit dem jeweiligen unerwünschten Ereignis werden die expositionszeitadjustierten Inzidenzraten als Hauptanalyse dargestellt.</p> <p>Die unerwünschten Ereignisse werden wie folgt dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE <math>\geq</math> Grad 3</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sekundäre Primärmalignome</li> </ul> </li> <li>• Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse<sup>a</sup></li> <li>• Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad 5</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</li> </ul> <p>Ergänzende Detaildarstellung nach PT für:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE <math>\geq</math> Grad 3 mit einer Häufigkeit von <math>\geq</math> 5 % in mindestens einer Behandlungsgruppe</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von <math>\geq</math> 2 % in mindestens einer Behandlungsgruppe</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	Für die Endpunkte der Nebenwirkungen wurde darüber hinaus ergänzend eine Time-to-Event-Analyse durchgeführt. Die Zeit bis zum Ereignis war definiert als die Zeit von der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt des ersten Ereignisses. Studienteilnehmer, die vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind oder nicht mehr nachverfolgt werden konnten (Lost-to-follow-up) und bis zum Zeitpunkt der Datenauswertung kein Ereignis aufwiesen, wurden zum letzten verfügbaren Erhebungszeitpunkt zensiert. Studienteilnehmer ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Studienmedikation +28 Tage, Zeitpunkt des Todes oder dem Zeitpunkt des Studienabbruchs (je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat) zensiert.
a: Studienteilnehmer mit mindestens einem zum Absetzen mindestens eines Prüfpräparats der Studienmedikation führenden unerwünschten Ereignis. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Nebenwirkungen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MM-007 1. Datenschnitt <sup>a</sup>	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
MM-007 2. Datenschnitt <sup>a</sup>	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
a: Der präspezifizierte 1. Datenschnitt erfolgte zum 26.10.2017. Im Rahmen der Zulassungserweiterung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte zum 15.09.2018 ein nicht präspezifizierter 2. Datenschnitt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Die unerwünschten Ereignisse sowie deren Schweregrad wurden unverblindet von den behandelnden Prüfern nach NCI CTCAE-Kriterien erhoben und gemäß MedDRA kodiert. Die Analyse der Nebenwirkungen erfolgte auf Basis der Safety-Population. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Ein Abgleich der Angaben im Studienprotokoll, im Studienbericht und in den Studienregisterdatenbanken ergab keinen Hinweis auf eine ereignisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Durch die unverblindete Erhebung kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Deshalb wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Nebenwirkungen für beide Datenschnitte als hoch eingestuft und mit einer mäßigen Ergebnis-sicherheit assoziiert.

Es ist zu beachten, dass die mediane Expositionszeit der Studienteilnehmer im PVd-Arm mit 38,3 Wochen im Vergleich zu 21,4 Wochen im Vd-Arm bereits zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts deutlich länger war (Celgene Europe B.V. 2018). Zum 2. Datenschnitt betrug die mediane Expositionszeit 41,2 Wochen im PVd-Arm gegenüber 21,4 Wochen im Vd-Arm (Celgene Europe B.V. 2019b). Dadurch kann es zu einer Verzerrung bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von unerwünschten Ereignissen zuungunsten von PVd kommen. Aus diesem Grund wurde neben der Analyse der Gesamtinzidenzrate unerwünschter Ereignisse auch noch die Analyse der expositionszeitadjustierten Inzidenzrate durchgeführt und zusätzlich eine Analyse der Zeit bis zum Auftreten des jeweiligen ersten unerwünschten Ereignisses ergänzt.

Eine expositionszeitadjustierte Analyse stellt aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungszeiten zwischen den Studienarmen ein standardmäßiges Vorgehen dar und wurde vom G-BA bereits in anderen Verfahren anerkannt (G-BA 2018b). Dies liegt darin begründet, dass die expositionszeitadjustierte Analyse das Auftreten der unerwünschten Ereignisse während des gesamten Zeitraums umfasst. Die ergänzend dargestellte Time-to-Event-Analyse untersucht dagegen nur die Dauer bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses und vernachlässigt die Tatsache, dass die unerwünschten Ereignisse auch im weiteren Verlauf der Studie wieder auftreten können. Daher werden die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert und nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

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

**Übersicht über unerwünschte Ereignisse**

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Nebenwirkungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Übersicht über unerwünschte Ereignisse (UE)

Studie/ Studienarm	Teilnehmer mit mind. einem UE n (%)	Gesamtinzidenzrate			Expositionszeit- adjustierte Inzidenzrate <sup>d</sup>	Time-to-Event-Analyse <sup>f</sup>	
		OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>c</sup> [95 %-KI]	RD [95 %-KI]		Rate Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Median (Wochen) [95 %-KI]
<b>MM-007</b>							
<b>1. Datenschnitt<sup>i</sup></b>							
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	277 (99,6)	6,30 [0,75; 52,64]	1,02 [1,00; 1,04]	0,02 [0,00; 0,04]	1,53 [1,29; 1,81]; < 0,001	0,7 [0,6; 1,0]	1,29 [1,08; 1,53]; 0,004
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	264 (97,8)					1,1 [0,6; 1,1]	
<b>Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE ≥ Grad 3</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	251 (90,3)	3,91 [2,43; 6,30]	1,28 [1,18; 1,40]	0,20 [0,13; 0,26]	1,45 [1,20; 1,75]; < 0,001	3,6 [3,1; 5,1]	1,50 [1,24; 1,81]; < 0,001
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	190 (70,4)					7,4 [5,0; 9,7]	
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	159 (57,2)	1,83 [1,30; 2,57]	1,35 [1,14; 1,61]	0,15 [0,07; 0,23]	1,09 [0,86; 1,39]; 0,471	27,3 [18,6; 49,6]	1,25 [0,98; 1,59]; 0,071
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	114 (42,2)					60,0 [26,7; n. b.]	

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

Studie/ Studienarm	Teilnehmer mit mind. einem UE n (%)	Gesamtinzidenzrate			Expositionszeit- adjustierte Inzidenzrate <sup>d</sup>	Time-to-Event-Analyse <sup>f</sup>	
		OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>c</sup> [95 %-KI]	RD [95 %-KI]		Rate Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Median (Wochen) [95 %-KI]
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – SPM (Sekundäre Primärmalignome)</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	9 (3,2)	2,22 [0,68; 7,31]	2,19 [0,68; 7,01]	0,02 [-0,01; 0,04]	2,21 [0,68; 7,19]; 0,186	n. b.	1,43 [0,43; 4,72]; 0,558
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	4 (1,5)					n. b.	
<b>Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	80 (28,8)	1,73 [1,16; 2,59]	1,52 [1,12; 2,07]	0,10 [0,03; 0,17]	1,15 [0,81; 1,63]; 0,437	136,3 [99,1; n. b.]	1,26 [0,88; 1,79]; 0,205
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	51 (18,9)					n. b.	
<b>Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad 5</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	27 (9,7)	2,31 [1,15; 4,67]	2,19 [1,13; 4,22]	0,05 [0,01; 0,10]	1,44 [0,73; 2,85]; 0,294	n. b.	1,80 [0,91; 3,57]; 0,091
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	12 (4,4)					n. b.	
<b>2. Datenschnitt<sup>i</sup></b>							
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	278 (100,0)	n. b.	1,02 [1,00; 1,04]	0,02 [0,00; 0,04]	1,41 [1,19; 1,67]; < 0,001	0,7 [0,6; 1,0]	1,26 [1,06; 1,49]; 0,009
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	264 (97,8)					1,1 [0,6; 1,1]	

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

Studie/ Studienarm	Teilnehmer mit mind. einem UE n (%)	Gesamtinzidenzrate			Expositionszeit- adjustierte Inzidenzrate <sup>d</sup>	Time-to-Event-Analyse <sup>f</sup>	
		OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>c</sup> [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	Rate Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Median (Wochen) [95 %-KI]	HR <sup>g</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>h</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE ≥ Grad 3</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	258 (92,8)	5,15 [3,04; 8,71]	1,30 [1,20; 1,41]	0,21 [0,15; 0,28]	1,62 [1,35; 1,96]; < 0,001	3,6 [3,1; 5,1]	1,56 [1,30; 1,88]; < 0,001
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	193 (71,5)					7,4 [5,0; 9,7]	
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	169 (60,8)	2,06 [1,46; 2,89]	1,41 [1,20; 1,67]	0,18 [0,10; 0,26]	1,08 [0,85; 1,37]; 0,507	27,3 [18,6; 45,7]	1,28 [1,01; 1,63]; 0,039
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	116 (43,0)					83,1 [26,7; n. b.]	
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – SPM (Sekundäre Primärmalignome)</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	11 (4,0)	1,81 [0,66; 4,97]	1,78 [0,67; 4,75]	0,02 [-0,01; 0,05]	1,76 [0,65; 4,76]; 0,265	244,1 [n. b.; n. b.]	1,00 [0,36; 2,80]; 0,995
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	6 (2,2)					n. b.	
<b>Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	83 (29,9)	1,78 [1,20; 2,65]	1,55 [1,14; 2,10]	0,11 [0,03; 0,18]	1,12 [0,79; 1,58]; 0,535	162,0 [136,3; n. b.]	1,27 [0,90; 1,80]; 0,173
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	52 (19,3)					n. b.	

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

Studie/ Studienarm	Teilnehmer mit mind. einem UE n (%)	Gesamtinzidenzrate			Expositionszeit- adjustierte Inzidenzrate <sup>d</sup>	Time-to-Event-Analyse <sup>f</sup>	
		OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>c</sup> [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	Rate Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Median (Wochen) [95 %-KI]	HR <sup>g</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>h</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad 5</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	29 (10,4)	2,50 [1,25; 5,02]	2,35 [1,22; 4,50]	0,06 [0,02; 0,10]	1,44 [0,73; 2,82]; 0,292	n. b.	1,88 [0,96; 3,71]; 0,067
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	12 (4,4)					n. b.	
<p>a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population).                      b: OR (inkl. 95 %-KI) basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit dem Term für die Behandlungsgruppe. Beim Auftreten von Nullzellen wurde kein OR berechnet.                      c: RR (inkl. 95 %-KI) basierend auf einer Annahme der Standard-Normalverteilung. Beim Auftreten von einer Nullzelle wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zelhäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.                      d: Die Expositionszeit in Jahren wurde berechnet als Unterschied zwischen dem Zeitpunkt der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt des ersten Ereignisses, der letzten Studienmedikation +28 Tage, Zeitpunkt des Todes oder dem Zeitpunkt des Studienabbruchs (je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat).                      e: Rate Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) basierend auf einer Poisson-Regression adjustiert nach Behandlungsgruppe.                      f: Die Zeit bis zum Ereignis war definiert als die Zeit von der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt des ersten Ereignisses. Studienteilnehmer, die vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind oder nicht mehr nachverfolgt werden konnten (Lost-to-follow-up) und bis zum Zeitpunkt der Datenauswertung kein Ereignis aufwiesen, wurden zum letzten verfügbaren Erhebungszeitpunkt zensiert. Studienteilnehmer ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Studienmedikation +28 Tage, Zeitpunkt des Todes oder dem Zeitpunkt des Studienabbruchs (je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat) zensiert.                      g: HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem Term für die Behandlungsgruppe.                      h: p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test.                      i: Der präspezifizierte 1. Datenschnitt erfolgte zum 26.10.2017. Im Rahmen der Zulassungserweiterung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte zum 15.09.2018 ein nicht präspezifizierter 2. Datenschnitt.                      Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.                      Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)</p>							

### **Hauptanalyse**

Die Ergebnisse zu den Endpunkten der Nebenwirkungen sind in Tabelle 4-41 dargestellt. Nachfolgend werden die Ergebnisse der expositionszeitadjustierten Inzidenzrate beschrieben.

In der Gesamtschau wurde zum 1. Datenschnitt bei nahezu allen Studienteilnehmern unabhängig vom Studienarm mindestens ein unerwünschtes Ereignis beobachtet (PVd vs. Vd: 99,6 vs. 97,8 %). Bei Berücksichtigung der Expositionszeit zeigte sich für die unerwünschten Ereignisse (Rate Ratio [95 %-KI]: 1,53 [1,29; 1,81]; p-Wert < 0,001) und die unerwünschten Ereignisse mit CTCAE  $\geq$  Grad 3 (Rate Ratio [95 %-KI]: 1,45 [1,20; 1,75]; p-Wert < 0,001) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der PVd-Behandlung. Auch zum 2. Datenschnitt zeigte sich für die unerwünschten Ereignisse (Rate Ratio [95 %-KI]: 1,41 [1,19; 1,67]; p-Wert < 0,001) und die unerwünschten Ereignisse mit CTCAE  $\geq$  Grad 3 (Rate Ratio [95 %-KI]: 1,62 [1,35; 1,96]; p-Wert < 0,001) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von PVd. In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass es sich im Interventionsarm um eine Add-on-Therapie zur Vergleichstherapie handelt. Eine aktuelle Meta-Analyse verschiedener Phase III-Studien in der Rezidivsituation des Multiplen Myeloms zeigte, dass generell bei Dreifach-Kombinationstherapien das Relative Risiko für die unerwünschten Ereignisse  $\geq$  Grad 3 (RR = 1,11; p-Wert = 0,001) im Vergleich zu Zweifach-Kombinationstherapien signifikant höher ist (Sun et al. 2017).

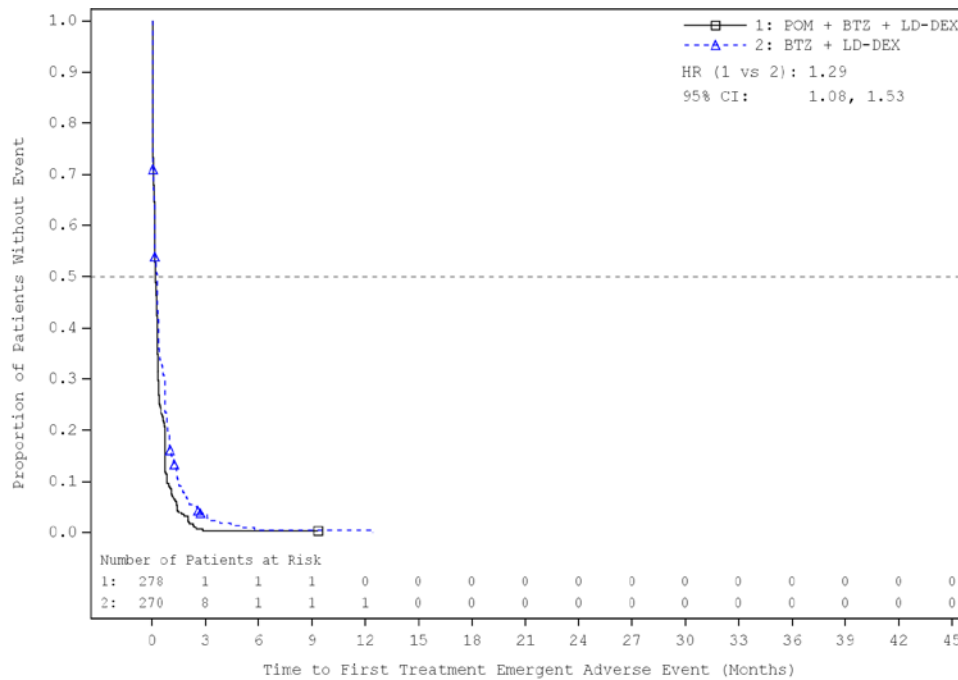
Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich zum 1. Datenschnitt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Rate Ratio [95 %-KI]: 1,09 [0,86; 1,39]; p-Wert = 0,471). Auch die Ereignisraten von Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse (Rate Ratio [95 %-KI]: 1,15 [0,81; 1,63]; p-Wert = 0,437) und unerwünschten Ereignissen mit CTCAE Grad 5 (Rate Ratio [95 %-KI]: 1,44 [0,73; 2,85]; p-Wert = 0,294) unterschieden sich zwischen den Studienarmen nicht statistisch signifikant. Zum 2. Datenschnitt traten ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (Rate Ratio [95 %-KI]: 1,08 [0,85; 1,37]; p-Wert = 0,507), Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (Rate Ratio [95 %-KI]: 1,12 [0,79; 1,58]; p-Wert = 0,535) und unerwünschter Ereignisse mit CTCAE Grad 5 (Rate Ratio [95 %-KI]: 1,44 [0,73; 2,82]; p-Wert = 0,292) auf.

Sekundäre Primärmalignome traten zum 1. Datenschnitt bei 13 von 548 Studienteilnehmern auf, davon waren neun Studienteilnehmer im PVd-Arm und drei im Vd-Arm (PVd vs. Vd: 3,2 vs. 1,5 %). Für die Rate sekundärer Primärmalignome zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Rate Ratio [95 %-KI]: 2,21 [0,68; 7,19]; p-Wert = 0,186). Auch zum 2. Datenschnitt wurde zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt (PVd vs. Vd: 4,0 vs. 2,2 %; Rate Ratio [95 %-KI]: 1,76 [0,65; 4,76]; p-Wert = 0,265).



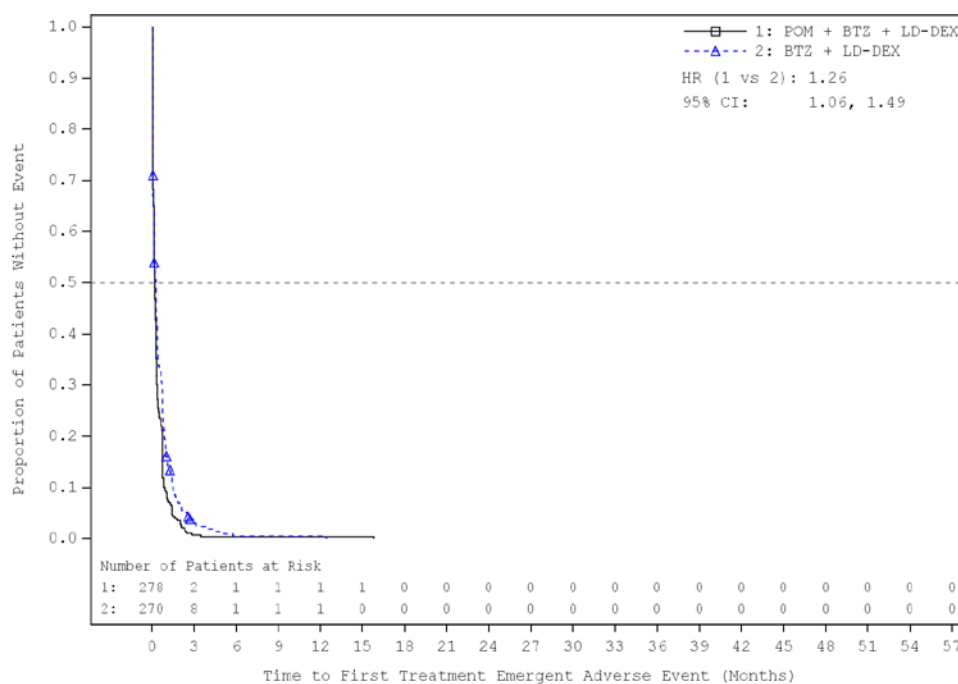
***Ergänzende Analyse***

Bei der ergänzenden Time-to-Event-Analyse zeigte sich zusätzlich zur Hauptanalyse zum 2. Datenschnitt bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von PVd. Da die Time-to-Event-Analyse nur die Dauer bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses untersucht und die Tatsache vernachlässigt, dass das unerwünschte Ereignis auch im weiteren Verlauf der Studie wieder auftreten kann, sollte das Ergebnis der Time-to-Event-Analyse mit Vorsicht interpretiert werden. Daher werden die Ergebnisse nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.



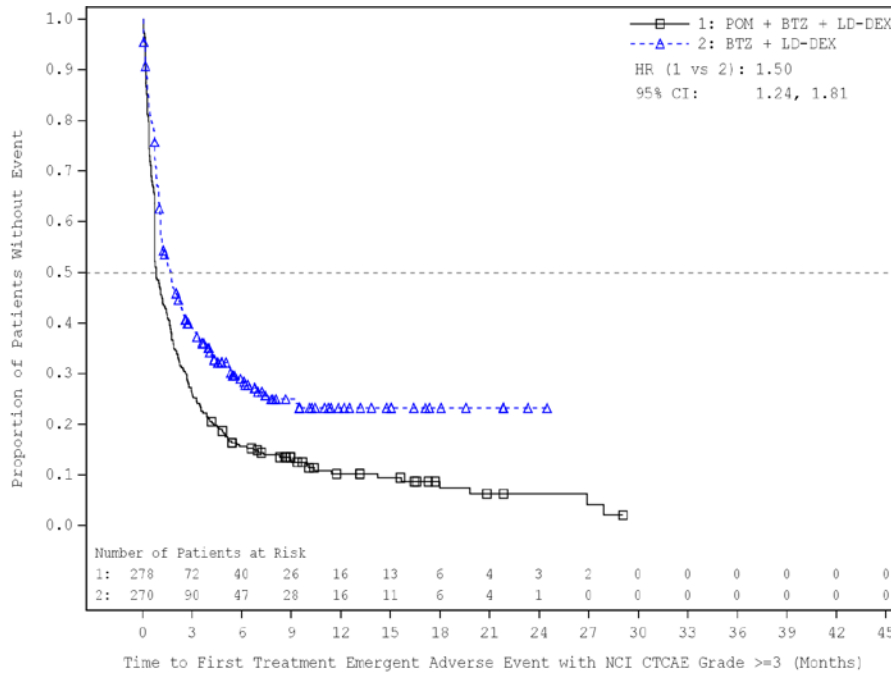
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse zum 1. Datenschnitt  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

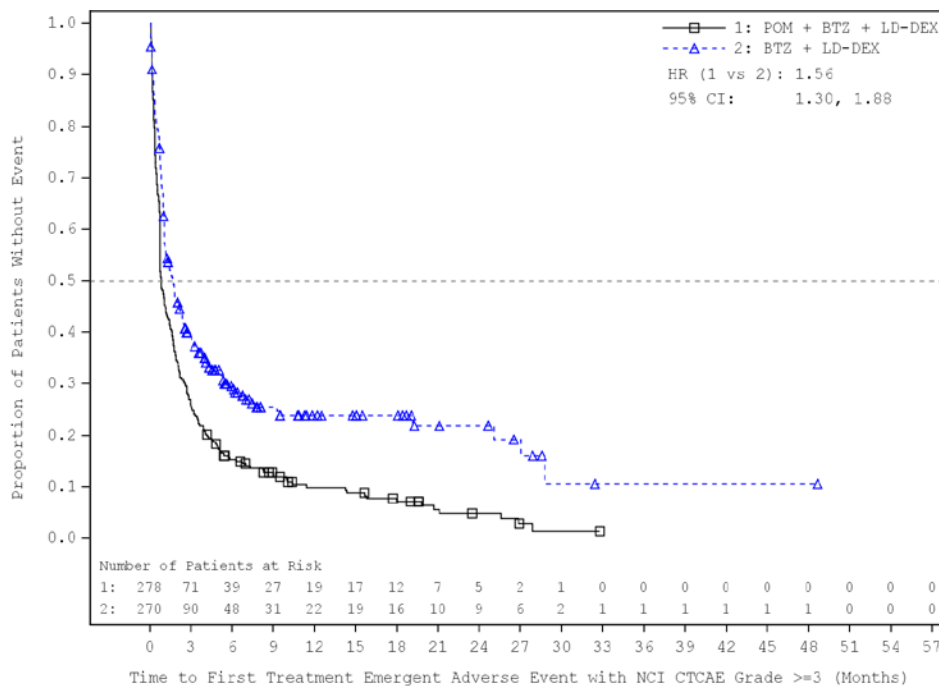
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse zum 2. Datenschnitt  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse CTCAE ≥ Grad 3 zum 1. Datenschnitt

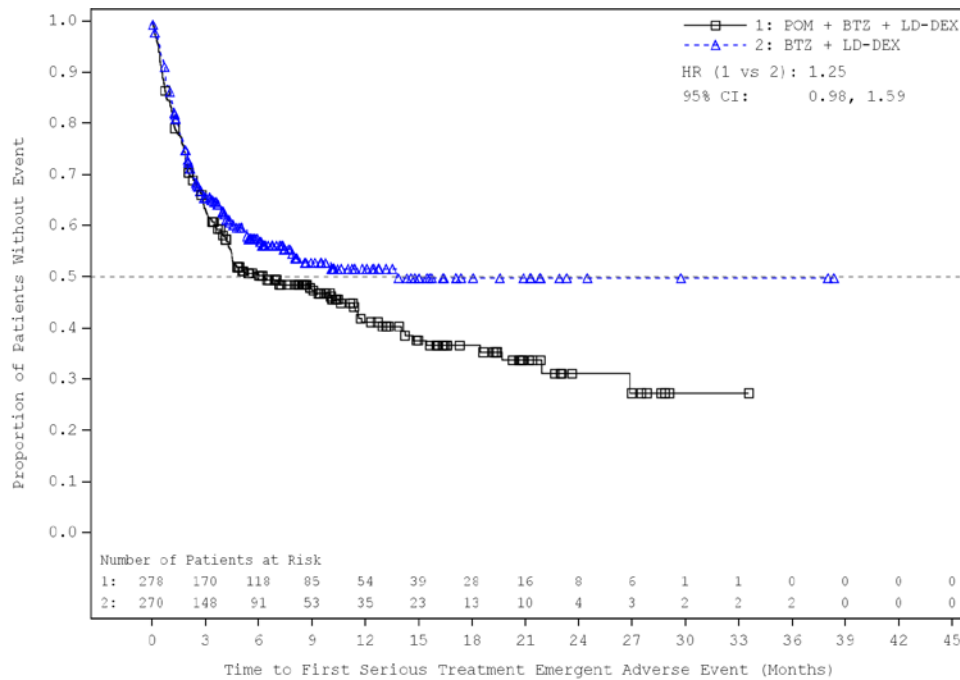
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse CTCAE ≥ Grad 3 zum 2. Datenschnitt

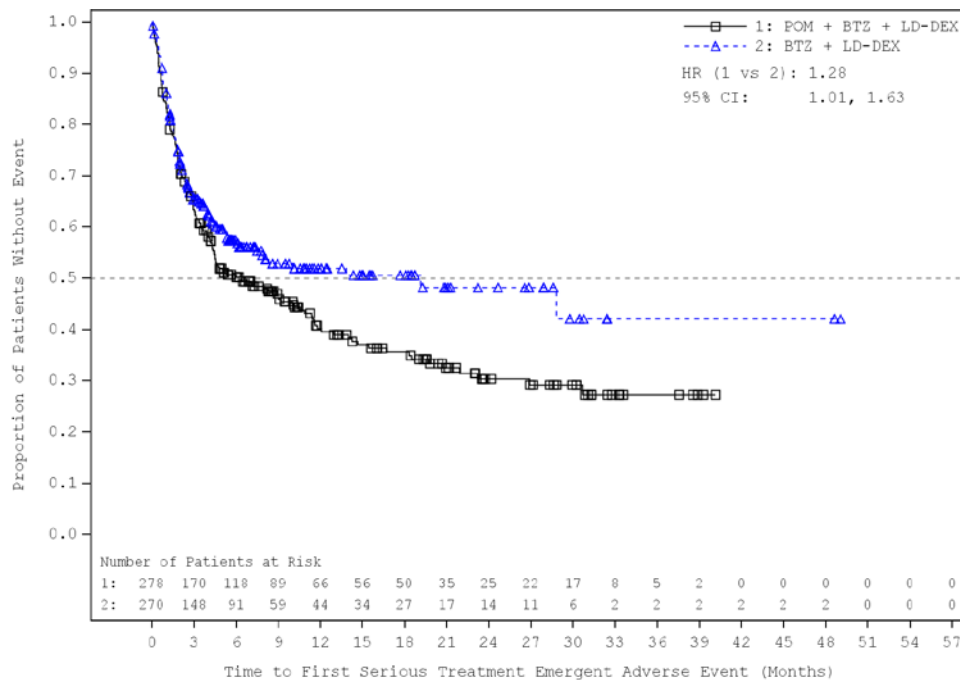
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zum 1. Datenschnitt

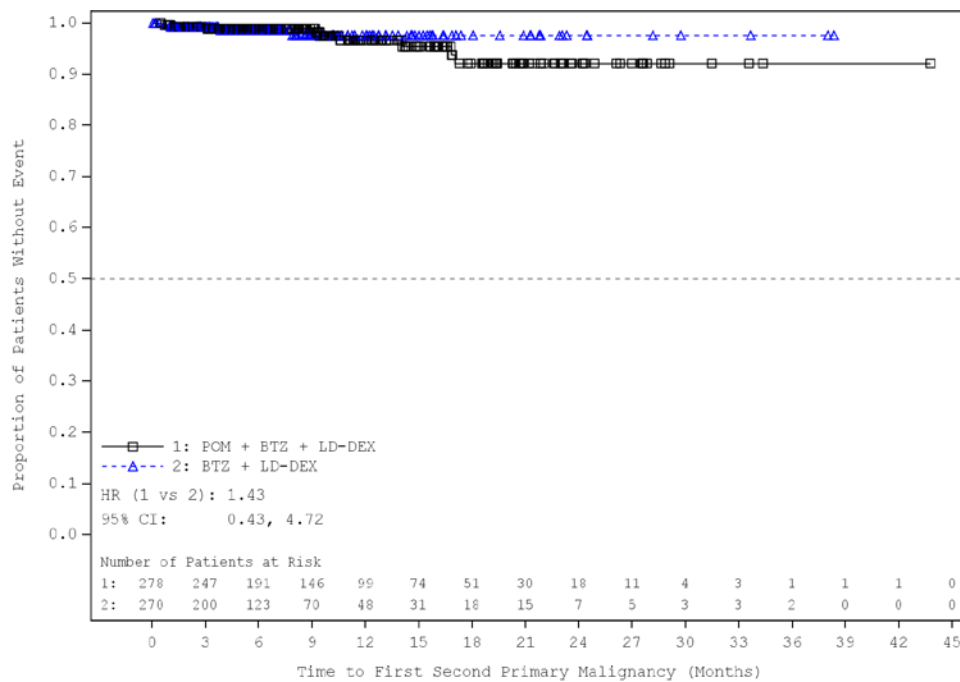
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

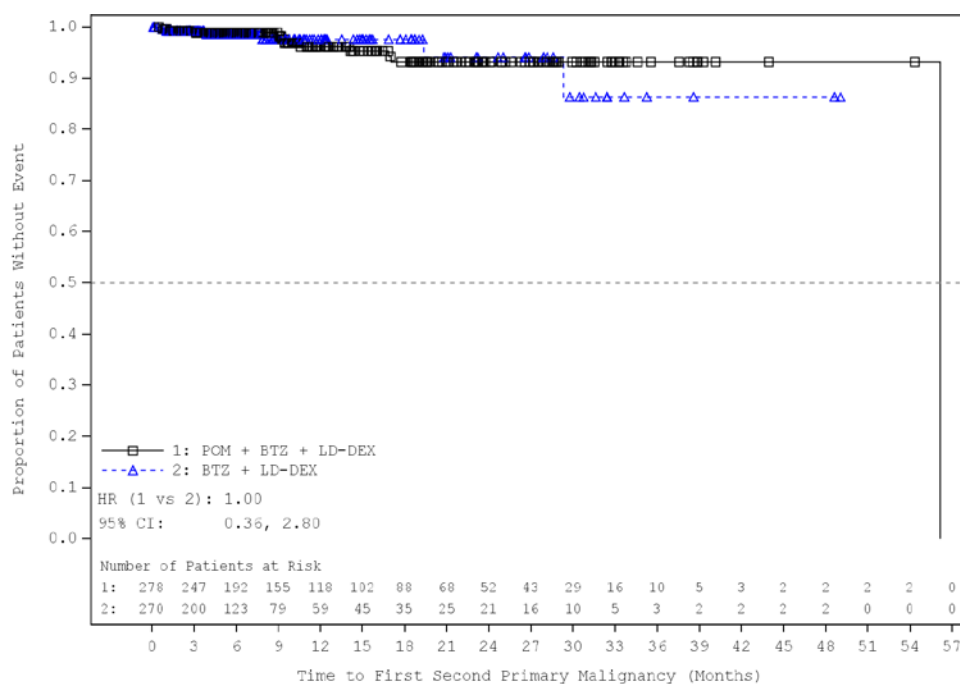
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zum 2. Datenschnitt

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



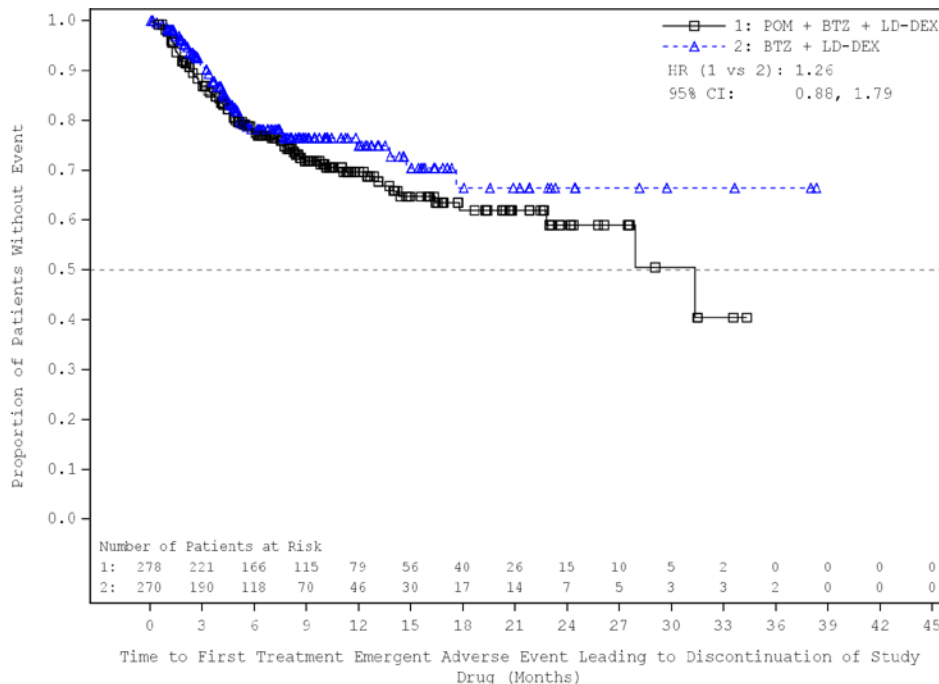
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurven für sekundäre Primärmalignome zum 1. Datenschnitt  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



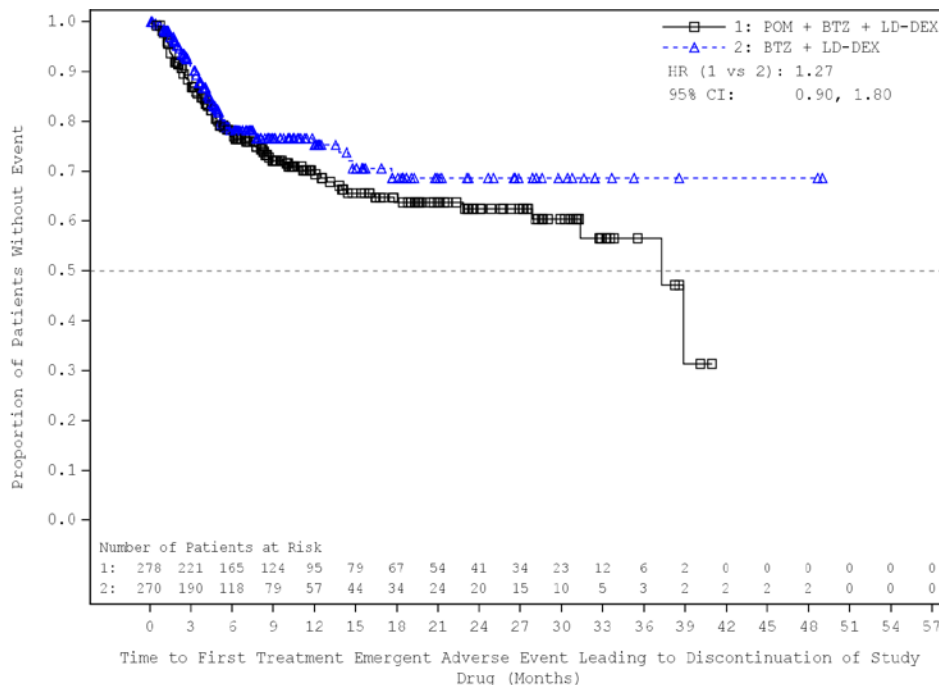
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurven für sekundäre Primärmalignome zum 2. Datenschnitt  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



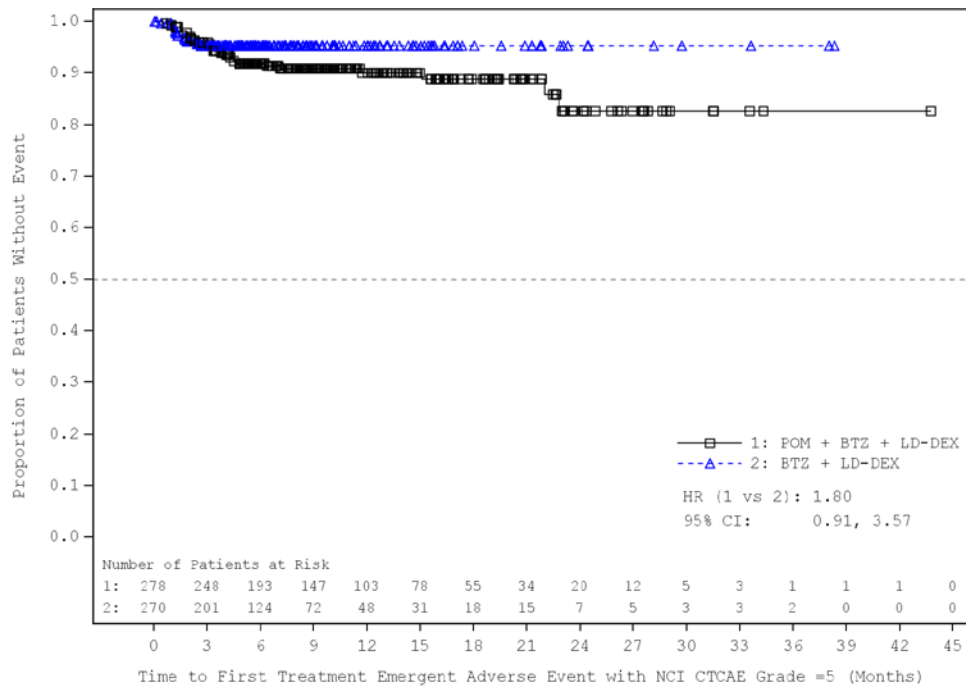
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurven für Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse zum 1. Datenschnitt  
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurven für Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse zum 2. Datenschnitt  
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

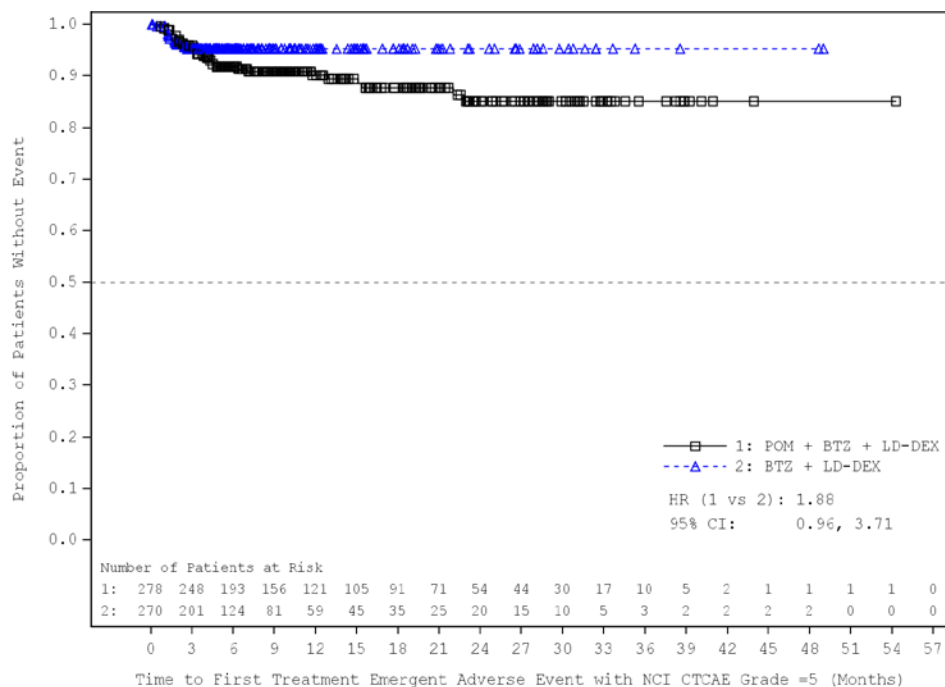


Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad 5 zum

1. Datenschnitt

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad 5 zum

2. Datenschnitt

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

**Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Nebenwirkungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Studie/ Studienarm	Teilnehmer mit mind. einem UE n (%)	Gesamtinzidenzrate			Expositionszeit- adjustierte Inzidenzrate <sup>d</sup>	Time-to-Event-Analyse <sup>f</sup>	
		OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>c</sup> [95 %-KI]	RD [95 %-KI]		Rate Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Median (Wochen) [95 %-KI]
<b>MM-007</b>							
<b>1. Datenschnitt<sup>i</sup></b>							
<b>Infektionen und Infestationen</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	223 (80,2)	2,20 [1,50; 3,24]	1,24 [1,11; 1,38]	0,15 [0,08; 0,23]	1,08 [0,89; 1,32]; 0,442	10,0 [9,0; 12,1]	1,16 [0,95; 1,41]; 0,147
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	175 (64,8)					11,1 [8,9; 13,6]	
<b>Periphere Neuropathie</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	154 (55,4)	1,62 [1,16; 2,28]	1,28 [1,08; 1,52]	0,12 [0,04; 0,20]	1,03 [0,81; 1,31]; 0,837	19,3 [15,6; 25,7]	1,21 [0,95; 1,54]; 0,115
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	117 (43,3)					25,3 [19,3; n. b.]	
<b>Thrombozytopenie</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	102 (36,7)	0,90 [0,63; 1,27]	0,93 [0,75; 1,16]	-0,03 [-0,11; 0,06]	0,59 [0,45; 0,78]; < 0,001	n. b.	0,93 [0,71; 1,23]; 0,620
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	106 (39,3)					n. b.	



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

Studie/ Studienarm	Teilnehmer mit mind. einem UE n (%)	Gesamtinzidenzrate			Expositionszeit- adjustierte Inzidenzrate <sup>d</sup>	Time-to-Event-Analyse <sup>f</sup>	
		OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>c</sup> [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	Rate Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Median (Wochen) [95 %-KI]	HR <sup>g</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>h</sup>
<b>Neutropenie</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	142 (51,1)	6,79 [4,45; 10,35]	3,83 [2,77; 5,30]	0,38 [0,31; 0,45]	3,85 [2,67; 5,56]; < 0,001	45,1 [15,3; 78,1]	4,40 [3,05; 6,34]; < 0,001
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	36 (13,3)					n. b.	
<b>Blutung</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	48 (17,3)	1,10 [0,70; 1,73]	1,08 [0,74; 1,58]	0,01 [-0,05; 0,08]	0,73 [0,48; 1,10]; 0,136	n. b.	0,89 [0,59; 1,34]; 0,571
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	43 (15,9)					152,1 [n. b.; n. b.]	
<b>Somnolenz</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	57 (20,5)	1,79 [1,13; 2,84]	1,63 [1,10; 2,41]	0,08 [0,02; 0,14]	1,16 [0,76; 1,78]; 0,489	n. b. [127,3; n. b.]	1,48 [0,96; 2,27]; 0,072
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	34 (12,6)					n. b.	
<b>Herzrhythmusstörung</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	44 (15,8)	2,99 [1,64; 5,43]	2,67 [1,55; 4,62]	0,10 [0,05; 0,15]	1,84 [1,04; 3,26]; 0,037	n. b. [135,3; n. b.]	2,22 [1,25; 3,94]; 0,007
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	16 (5,9)					n. b.	

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

Studie/ Studienarm	Teilnehmer mit mind. einem UE n (%)	Gesamtinzidenzrate			Expositionszeit- adjustierte Inzidenzrate <sup>d</sup>	Time-to-Event-Analyse <sup>f</sup>	
		OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>c</sup> [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	Rate Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Median (Wochen) [95 %-KI]	HR <sup>g</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>h</sup>
<b>Erkrankungen der Leber</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	27 (9,7)	1,71 [0,90; 3,25]	1,64 [0,90; 2,97]	0,04 [-0,01; 0,08]	1,11 [0,60; 2,06]; 0,739	n. b.	1,47 [0,79; 2,75]; 0,224
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	16 (5,9)					n. b.	
<b>Venöses thromboembolisches Ereignis</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	32 (11,5)	4,89 [2,12; 11,28]	4,44 [1,99; 9,89]	0,09 [0,05; 0,13]	3,05 [1,34; 6,92]; 0,008	n. b. [121,3; n. b.]	3,26 [1,43; 7,41]; 0,005
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	7 (2,6)					n. b.	
<b>Akutes Nierenversagen</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	17 (6,1)	1,19 [0,58; 2,47]	1,18 [0,59; 2,34]	0,01 [-0,03; 0,05]	0,79 [0,39; 1,61]; 0,515	n. b.	1,01 [0,49; 2,05]; 0,988
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	14 (5,2)					n. b.	
<b>Angioödem</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	18 (6,5)	1,80 [0,82; 3,97]	1,75 [0,82; 3,72]	0,03 [-0,01; 0,06]	1,17 [0,54; 2,54]; 0,690	n. b.	1,51 [0,69; 3,28]; 0,299
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	10 (3,7)					n. b.	

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

Studie/ Studienarm	Teilnehmer mit mind. einem UE n (%)	Gesamtinzidenzrate			Expositionszeit- adjustierte Inzidenzrate <sup>d</sup>	Time-to-Event-Analyse <sup>f</sup>	
		OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>c</sup> [95 %-KI]	RD [95 %-KI]		Rate Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Median (Wochen) [95 %-KI]
<b>Herzinsuffizienz</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	12 (4,3)	3,00 [0,96; 9,42]	2,91 [0,95; 8,92]	0,03 [0,00; 0,06]	1,93 [0,62; 5,99]; 0,257	n. b.	2,23 [0,71; 6,97]; 0,168
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	4 (1,5)					n. b.	
<b>Herpes Zoster-Infektion</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	8 (2,9)	1,97 [0,59; 6,62]	1,94 [0,59; 6,38]	0,01 [-0,01; 0,04]	1,29 [0,39; 4,30]; 0,675	n. b.	1,55 [0,46; 5,19]; 0,480
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	4 (1,5)					n. b.	
<b>Akute diffuse infiltrative/interstitielle Lungenerkrankung</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	7 (2,5)	2,30 [0,59; 8,98]	2,27 [0,59; 8,67]	0,01 [-0,01; 0,04]	1,51 [0,39; 5,84]; 0,553	n. b. [121,3; n. b.]	1,66 [0,42; 6,51]; 0,469
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	3 (1,1)					n. b.	
<b>Katarakt</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	10 (3,6)	n. b.	20,40 [1,20; 346,40]	0,04 [0,01; 0,06]	n. b.	n. b.	n. b.
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	0 (0,0)					n. b.	

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

Studie/ Studienarm	Teilnehmer mit mind. einem UE n (%)	Gesamtinzidenzrate			Expositionszeit- adjustierte Inzidenzrate <sup>d</sup>	Time-to-Event-Analyse <sup>f</sup>	
		OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>c</sup> [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	Rate Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Median (Wochen) [95 %-KI]	HR <sup>g</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>h</sup>
<b>Arterielles thromboembolisches Ereignis</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	3 (1,1)	0,73 [0,16; 3,27]	0,73 [0,16; 3,22]	0,00 [-0,02; 0,01]	0,48 [0,11; 2,16]; 0,338	n. b.	0,45 [0,10; 2,08]; 0,309
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	4 (1,5)					n. b.	
<b>Myokardinfarkt</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	3 (1,1)	0,97 [0,19; 4,85]	0,97 [0,20; 4,77]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,64 [0,13; 3,18]; 0,585	n. b.	0,71 [0,14; 3,63]; 0,685
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	3 (1,1)					n. b.	
<b>Thyreoidale Erkrankung</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	2 (0,7)	0,48 [0,09; 2,65]	0,49 [0,09; 2,63]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,32 [0,06; 1,74]; 0,186	n. b.	0,37 [0,07; 2,07]; 0,258
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	4 (1,5)					n. b.	
<b>Schlaganfall</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	4 (1,4)	3,93 [0,44; 35,36]	3,88 [0,44; 34,54]	0,01 [-0,01; 0,03]	2,58 [0,29; 23,15]; 0,398	n. b.	2,58 [0,28; 23,75]; 0,403
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	1 (0,4)					n. b.	

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

Studie/ Studienarm	Teilnehmer mit mind. einem UE n (%)	Gesamtinzidenzrate			Expositionszeit- adjustierte Inzidenzrate <sup>d</sup>	Time-to-Event-Analyse <sup>f</sup>	
		OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>c</sup> [95 %-KI]	RD [95 %-KI]		Rate Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Median (Wochen) [95 %-KI]
<b>Perikardiale Erkrankung</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	0 (0,0)	n. b.	0,19 [0,01; 4,03]	-0,01 [-0,02; 0,00]	n. b.	n. b.	n. b.
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	2 (0,7)					n. b.	
<b>Schwerwiegende Reaktion der Haut</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	2 (0,7)	n. b.	4,86 [0,23; 100,70]	0,01 [0,00; 0,02]	n. b.	n. b.	n. b.
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	0 (0,0)					n. b.	
<b>Gastrointestinale Perforation</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	1 (0,4)	n. b.	2,91 [0,12; 71,22]	0,00 [0,00; 0,01]	n. b.	n. b.	n. b.
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	0 (0,0)					n. b.	
<b>Guillain-Barre-Syndrom</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	1 (0,4)	n. b.	2,91 [0,12; 71,22]	0,00 [0,00; 0,01]	n. b.	n. b.	n. b.
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	0 (0,0)					n. b.	

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

Studie/ Studienarm	Teilnehmer mit mind. einem UE n (%)	Gesamtinzidenzrate			Expositionszeit- adjustierte Inzidenzrate <sup>d</sup>	Time-to-Event-Analyse <sup>f</sup>	
		OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>c</sup> [95 %-KI]	RD [95 %-KI]		Rate Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Median (Wochen) [95 %-KI]
<b>Hypersensitivität</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	1 (0,4)	n. b.	2,91 [0,12; 71,22]	0,00 [0,00; 0,01]	n. b.	n. b.	n. b.
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	0 (0,0)					n. b.	
<b>Teratogenität</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	0 (0,0)	n. b.	0,32 [0,01; 7,91]	0,00 [-0,01; 0,00]	n. b.	n. b.	n. b.
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	1 (0,4)					n. b.	
<b>Tumorlyse-Syndrom</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	1 (0,4)	n. b.	2,91 [0,12; 71,22]	0,00 [0,00; 0,01]	n. b.	n. b.	n. b.
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	0 (0,0)					n. b.	
<b>2. Datenschnitt<sup>i</sup></b>							
<b>Infektionen und Infestationen</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	229 (82,4)	2,38 [1,59; 3,54]	1,24 [1,12; 1,37]	0,16 [0,09; 0,23]	1,05 [0,86; 1,28]; 0,617	10,0 [9,0; 12,1]	1,15 [0,95; 1,40]; 0,159
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	179 (66,3)					11,1 [8,9; 13,6]	

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

Studie/ Studienarm	Teilnehmer mit mind. einem UE n (%)	Gesamtinzidenzrate			Expositionszeit- adjustierte Inzidenzrate <sup>d</sup>	Time-to-Event-Analyse <sup>f</sup>	
		OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>c</sup> [95 %-KI]	RD [95 %-KI]		Rate Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Median (Wochen) [95 %-KI]
<b>Periphere Neuropathie</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	155 (55,8)	1,58 [1,12; 2,21]	1,25 [1,06; 1,49]	0,11 [0,03; 0,20]	0,96 [0,76; 1,22]; 0,734	19,3 [15,6; 25,7]	1,19 [0,94; 1,51]; 0,151
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	120 (44,4)					25,3 [19,3; 77,7]	
<b>Thrombozytopenie</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	106 (38,1)	0,95 [0,68; 1,34]	0,97 [0,79; 1,20]	-0,01 [-0,09; 0,07]	0,58 [0,44; 0,76]; < 0,001	n. b.	0,96 [0,73; 1,25]; 0,741
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	106 (39,3)					n. b.	
<b>Neutropenie</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	156 (56,1)	8,31 [5,44; 12,69]	4,21 [3,05; 5,80]	0,43 [0,36; 0,50]	4,16 [2,89; 5,98]; < 0,001	42,4 [14,7; 62,3]	4,75 [3,30; 6,84]; < 0,001
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	36 (13,3)					n. b.	
<b>Blutung</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	50 (18,0)	1,13 [0,72; 1,76]	1,10 [0,76; 1,60]	0,02 [-0,05; 0,08]	0,70 [0,47; 1,05]; 0,083	n. b. [169,0; n. b.]	0,88 [0,58; 1,32]; 0,526
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	44 (16,3)					n. b. [152,1; n. b.]	

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

Studie/ Studienarm	Teilnehmer mit mind. einem UE n (%)	Gesamtinzidenzrate			Expositionszeit- adjustierte Inzidenzrate <sup>d</sup>	Time-to-Event-Analyse <sup>f</sup>	
		OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>c</sup> [95 %-KI]	RD [95 %-KI]		Rate Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Median (Wochen) [95 %-KI]
<b>Somnolenz</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	58 (20,9)	1,77 [1,12; 2,80]	1,61 [1,10; 2,36]	0,08 [0,02; 0,14]	1,07 [0,70; 1,63]; 0,747	n. b.	1,44 [0,94; 2,19]; 0,092
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	35 (13,0)					n. b.	
<b>Herzrhythmusstörung</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	46 (16,5)	2,95 [1,65; 5,29]	2,63 [1,55; 4,47]	0,10 [0,05; 0,15]	1,67 [0,96; 2,91]; 0,072	n. b.	2,10 [1,20; 3,68]; 0,009
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	17 (6,3)					n. b.	
<b>Erkrankungen der Leber</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	34 (12,2)	2,07 [1,13; 3,81]	1,94 [1,11; 3,39]	0,06 [0,01; 0,11]	1,23 [0,68; 2,20]; 0,492	n. b.	1,59 [0,88; 2,86]; 0,125
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	17 (6,3)					n. b.	
<b>Venöses thromboembolisches Ereignis</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	32 (11,5)	4,89 [2,12; 11,28]	4,44 [1,99; 9,89]	0,09 [0,05; 0,13]	2,85 [1,26; 6,47]; 0,012	n. b.	3,27 [1,44; 7,44]; 0,005
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	7 (2,6)					n. b.	



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

Studie/ Studienarm	Teilnehmer mit mind. einem UE n (%)	Gesamtinzidenzrate			Expositionszeit- adjustierte Inzidenzrate <sup>d</sup>	Time-to-Event-Analyse <sup>f</sup>	
		OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>c</sup> [95 %-KI]	RD [95 %-KI]		Rate Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Median (Wochen) [95 %-KI]
<b>Akutes Nierenversagen</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	18 (6,5)	1,27 [0,62; 2,60]	1,25 [0,63; 2,46]	0,01 [-0,03; 0,05]	0,78 [0,39; 1,57]; 0,487	n. b.	1,05 [0,52; 2,12]; 0,893
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	14 (5,2)					n. b.	
<b>Angioödem</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	19 (6,8)	1,73 [0,81; 3,70]	1,68 [0,81; 3,46]	0,03 [-0,01; 0,07]	1,05 [0,50; 2,21]; 0,900	n. b.	1,40 [0,66; 2,95]; 0,379
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	11 (4,1)					n. b.	
<b>Herzinsuffizienz</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	12 (4,3)	3,00 [0,96; 9,42]	2,91 [0,95; 8,92]	0,03 [0,00; 0,06]	1,78 [0,57; 5,52]; 0,320	n. b.	2,25 [0,72; 7,03]; 0,163
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	4 (1,5)					n. b.	
<b>Herpes Zoster-Infektion</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	10 (3,6)	2,48 [0,77; 8,01]	2,43 [0,77; 7,65]	0,02 [-0,01; 0,05]	1,50 [0,47; 4,81]; 0,490	188,4 [188,4; n. b.]	1,89 [0,59; 6,11]; 0,285
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	4 (1,5)					n. b.	

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

Studie/ Studienarm	Teilnehmer mit mind. einem UE n (%)	Gesamtinzidenzrate			Expositionszeit- adjustierte Inzidenzrate <sup>d</sup>	Time-to-Event-Analyse <sup>f</sup>	
		OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>c</sup> [95 %-KI]	RD [95 %-KI]		Rate Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Median (Wochen) [95 %-KI]
<b>Akute diffuse infiltrative/interstitielle Lungenerkrankung</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	7 (2,5)	2,30 [0,59; 8,98]	2,27 [0,59; 8,67]	0,01 [-0,01; 0,04]	1,41 [0,36; 5,45]; 0,622	n. b.	1,61 [0,41; 6,33]; 0,497
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	3 (1,1)					n. b.	
<b>Katarakt</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	18 (6,5)	9,28 [2,13; 40,38]	8,74 [2,05; 37,31]	0,06 [0,03; 0,09]	5,58 [1,29; 24,11]; 0,022	211,3 [n. b.; n. b.]	5,61 [1,28; 24,63]; 0,022
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	2 (0,7)					n. b.	
<b>Arteriell-thromboembolisches Ereignis</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	5 (1,8)	1,22 [0,32; 4,58]	1,21 [0,33; 4,47]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,75 [0,20; 2,79]; 0,664	n. b.	0,68 [0,18; 2,60]; 0,573
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	4 (1,5)					n. b.	
<b>Myokardinfarkt</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	4 (1,4)	1,30 [0,29; 5,86]	1,29 [0,29; 5,73]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,80 [0,18; 3,56]; 0,764	n. b.	0,91 [0,20; 4,15]; 0,902
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	3 (1,1)					n. b.	

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

Studie/ Studienarm	Teilnehmer mit mind. einem UE n (%)	Gesamtinzidenzrate			Expositionszeit- adjustierte Inzidenzrate <sup>d</sup>	Time-to-Event-Analyse <sup>f</sup>	
		OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>c</sup> [95 %-KI]	RD [95 %-KI]		Rate Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Median (Wochen) [95 %-KI]
<b>Thyreoidale Erkrankung</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	2 (0,7)	0,48 [0,09; 2,65]	0,49 [0,09; 2,63]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,30 [0,05; 1,62]; 0,159	n. b.	0,38 [0,07; 2,10]; 0,266
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	4 (1,5)					n. b.	
<b>Schlaganfall</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	6 (2,2)	5,93 [0,71; 49,62]	5,83 [0,71; 48,08]	0,02 [0,00; 0,04]	3,60 [0,43; 30,06]; 0,236	n. b.	3,34 [0,39; 28,51]; 0,270
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	1 (0,4)					n. b.	
<b>Perikardiale Erkrankung</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	0 (0,0)	n. b.	0,19 [0,01; 4,03]	-0,01 [-0,02; 0,00]	n. b.	n. b.	n. b.
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	2 (0,7)					n. b.	
<b>Schwerwiegende Reaktion der Haut</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	2 (0,7)	n. b.	4,86 [0,23; 100,70]	0,01 [0,00; 0,02]	n. b.	n. b.	n. b.
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	0 (0,0)					n. b.	

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

Studie/ Studienarm	Teilnehmer mit mind. einem UE n (%)	Gesamtinzidenzrate			Expositionszeit- adjustierte Inzidenzrate <sup>d</sup>	Time-to-Event-Analyse <sup>f</sup>	
		OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>c</sup> [95 %-KI]	RD [95 %-KI]		Rate Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Median (Wochen) [95 %-KI]
<b>Gastrointestinale Perforation</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	2 (0,7)	n. b.	4,86 [0,23; 100,70]	0,01 [0,00; 0,02]	n. b.	n. b.	n. b.
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	0 (0,0)					n. b.	
<b>Guillain-Barre-Syndrom</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	1 (0,4)	n. b.	2,91 [0,12; 71,22]	0,00 [0,00; 0,01]	n. b.	n. b.	n. b.
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	0 (0,0)					n. b.	
<b>Hypersensitivität</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	2 (0,7)	n. b.	4,86 [0,23; 100,70]	0,01 [0,00; 0,02]	n. b.	n. b.	n. b.
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	0 (0,0)					n. b.	
<b>Teratogenität</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	0 (0,0)	n. b.	0,32 [0,01; 7,91]	0,00 [-0,01; 0,00]	n. b.	n. b.	n. b.
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	1 (0,4)					n. b.	

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

Studie/ Studienarm	Teilnehmer mit mind. einem UE n (%)	Gesamtinzidenzrate			Expositionszeit- adjustierte Inzidenzrate <sup>d</sup>	Time-to-Event-Analyse <sup>f</sup>	
		OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>c</sup> [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	Rate Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Median (Wochen) [95 %-KI]	HR <sup>g</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>h</sup>
<b>Tumorlyse-Syndrom</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	1 (0,4)	n. b.	2,91 [0,12; 71,22]	0,00 [0,00; 0,01]	n. b.	n. b.	n. b.
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	0 (0,0)					n. b.	
<p>a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population).                      b: OR (inkl. 95 %-KI) basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit dem Term für die Behandlungsgruppe. Beim Auftreten von Nullzellen wurde kein OR berechnet.                      c: RR (inkl. 95 %-KI) basierend auf einer Annahme der Standard-Normalverteilung. Beim Auftreten von einer Nullzelle wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zelhäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.                      d: Die Expositionszeit in Jahren wurde berechnet als Unterschied zwischen dem Zeitpunkt der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt des ersten Ereignisses, der letzten Studienmedikation +28 Tage, Zeitpunkt des Todes oder dem Zeitpunkt des Studienabbruchs (je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat).                      e: Rate Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) basierend auf einer Poisson-Regression adjustiert nach Behandlungsgruppe.                      f: Die Zeit bis zum Ereignis war definiert als die Zeit von der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt des ersten Ereignisses. Studienteilnehmer, die vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind oder nicht mehr nachverfolgt werden konnten (Lost-to-follow-up) und bis zum Zeitpunkt der Datenauswertung kein Ereignis aufwiesen, wurden zum letzten verfügbaren Erhebungszeitpunkt zensiert. Studienteilnehmer ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Studienmedikation +28 Tage, Zeitpunkt des Todes oder dem Zeitpunkt des Studienabbruchs (je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat) zensiert.                      g: HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem Term für die Behandlungsgruppe.                      h: p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test.                      i: Der präspezifizierte 1. Datenschnitt erfolgte zum 26.10.2017. Im Rahmen der Zulassungserweiterung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte zum 15.09.2018 ein nicht präspezifizierter 2. Datenschnitt.                      Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.                      Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)</p>							

### **Hauptanalyse**

Die Ergebnisse für die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse sind in Tabelle 4-42 dargestellt. Es wurden nur diejenigen Ereignisse aufgeführt, bei denen in mindestens einem Studienarm ein Ereignis auftrat. Für die folgenden a priori spezifizierten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse wurde in der Studie MM-007 in keiner Behandlungsgruppe ein Ereignis beobachtet: Optische Neuropathie und verschiedene Grade visueller Einschränkung, Panzytopenie, progressive multifokale Leukenzephalopathie, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom und pulmonaler Hochdruck.

Zwischen den Behandlungsgruppen zeigten sich in der Hauptanalyse für die meisten der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse zu beiden Datenschnitten keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Für Thrombozytopenie wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der PVd-Behandlung beobachtet (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,59 [0,45; 0,78]; p-Wert < 0,001). Dieser Vorteil blieb auch zum 2. Datenschnitt erhalten (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,58 [0,44; 0,76]; p-Wert < 0,001).

Studienteilnehmer unter PVd-Behandlung erlitten zu beiden Datenschnitten statistisch signifikant häufiger eine Neutropenie als Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Vd erhielten (1. Datenschnitt: Rate Ratio [95 %-KI]: 3,85 [2,67; 5,56]; p-Wert < 0,001; 2. Datenschnitt: Rate Ratio [95 %-KI]: 4,16 [2,89; 5,98]; p-Wert < 0,001). Grundsätzlich sind Neutropenien durch Dosisunterbrechungen/-reduzierungen und/oder die Gabe von Wachstumsfaktoren gut handhabbar.

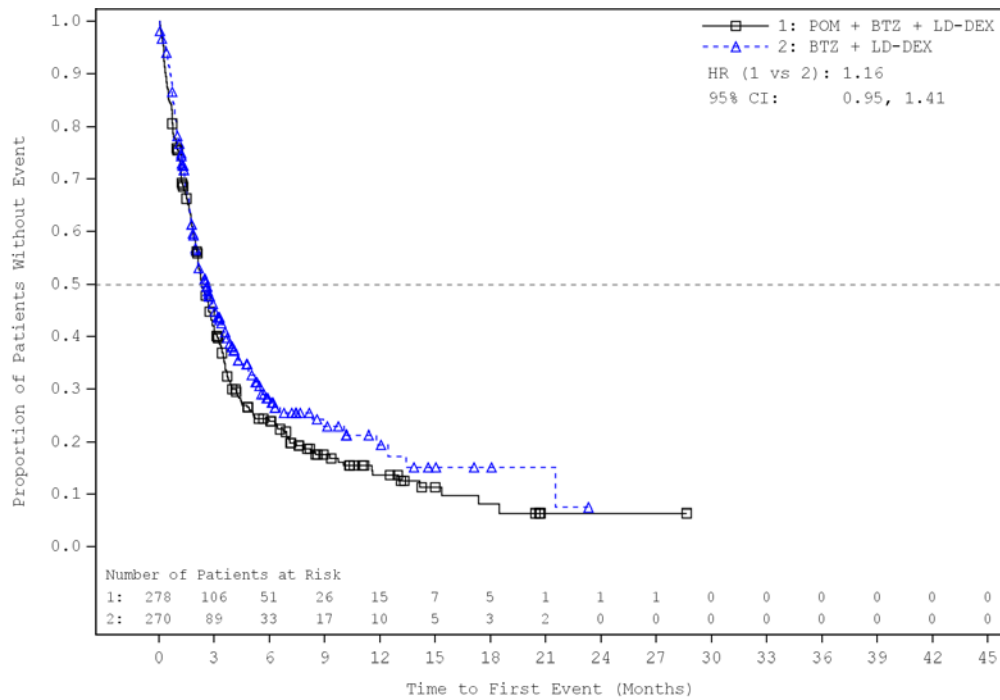
Für das unerwünschte Ereignis Herzrhythmusstörung ergab sich zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zuungunsten von PVd (Rate Ratio [95 %-KI]: 1,84 [1,04; 3,26]; p-Wert = 0,037). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war primär auf das Ereignis Vorhofflimmern zurückzuführen (PVd vs. Vd: 9,4 vs. 1,9 %). Bei den von diesem Ereignis betroffenen Studienteilnehmern waren Herzerkrankungen im PVd-Arm für 88,5 % und im Vd-Arm für 60,0 % bereits in der medizinischen Vorgeschichte dokumentiert (Celgene Europe B.V. 2018). Herzrhythmusstörungen führten nur selten zum Abbruch der Studienmedikation (Celgene Europe B.V. 2018, Celgene Europe B.V. 2019b). Nach einer längeren Beobachtungsdauer zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts zeigte sich für dieses unerwünschte Ereignis kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zwischen den Studienarmen (Rate Ratio [95 %-KI]: 1,67 [0,96; 2,91]; p-Wert = 0,072).

Die Rate venöser thromboembolischer Ereignisse war zum 1. Datenschnitt im PVd-Arm signifikant höher als im Vd-Arm (Rate Ratio [95 %-KI]: 3,05 [1,34; 6,92]; p-Wert = 0,008). Zum 2. Datenschnitt wurde ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von PVd beobachtet (Rate Ratio [95 %-KI]: 2,85 [1,26; 6,47]; p-Wert = 0,012). In keinem der beiden Studienarme führte diese Art von unerwünschtem Ereignis zum Tod (Celgene Europe B.V. 2018, Celgene Europe B.V. 2019b).

Für das unerwünschte Ereignis Katarakt war zum 1. Datenschnitt eine Berechnung der Effektschätzer aufgrund der fehlenden Ereignisse im Vd-Arm nicht möglich. Zum 2. Datenschnitt wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von PVd festgestellt (Rate Ratio [95 %-KI]: 5,58 [1,29; 24,11]; p-Wert = 0,022). Das Auftreten dieses Ereignisses führte nur selten zum Abbruch der Studienmedikation (Celgene Europe B.V. 2018, Celgene Europe B.V. 2019b). Aufgrund der insgesamt geringen Fallzahlen ist die Interpretation nur bedingt möglich.

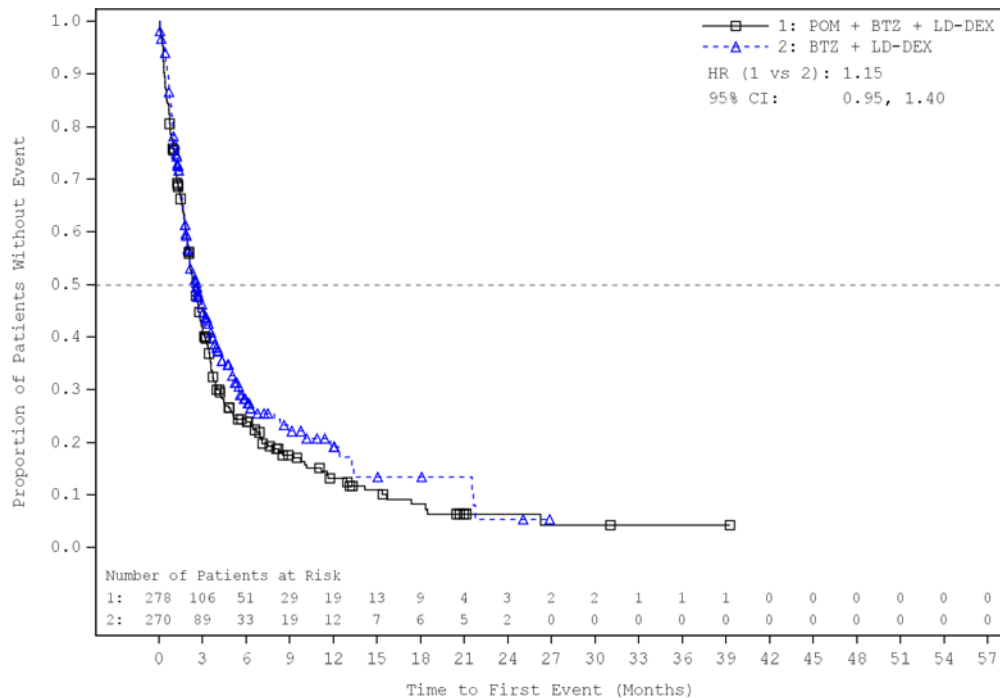
### ***Ergänzende Analyse***

Bei der ergänzenden Time-to-Event-Analyse zeigte sich zum 2. Datenschnitt beim unerwünschten Ereignis Thrombozytopenie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Beim unerwünschten Ereignis Herzrhythmusstörung lag zusätzlich zur Hauptanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von PVd vor. Da die Time-to-Event-Analyse nur die Dauer bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses untersucht und die Tatsache vernachlässigt, dass das unerwünschte Ereignis auch im weiteren Verlauf der Studie wieder auftreten kann, sollte das Ergebnis der Time-to-Event-Analyse mit Vorsicht interpretiert werden. Daher werden die Ergebnisse nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

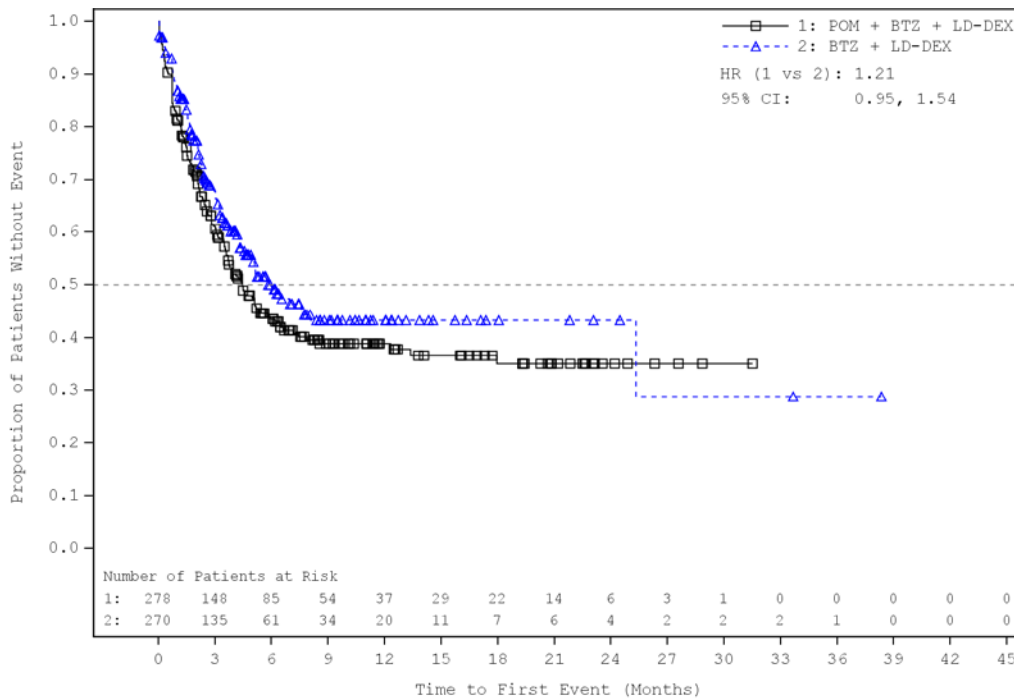
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Infektionen und Infestationen  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

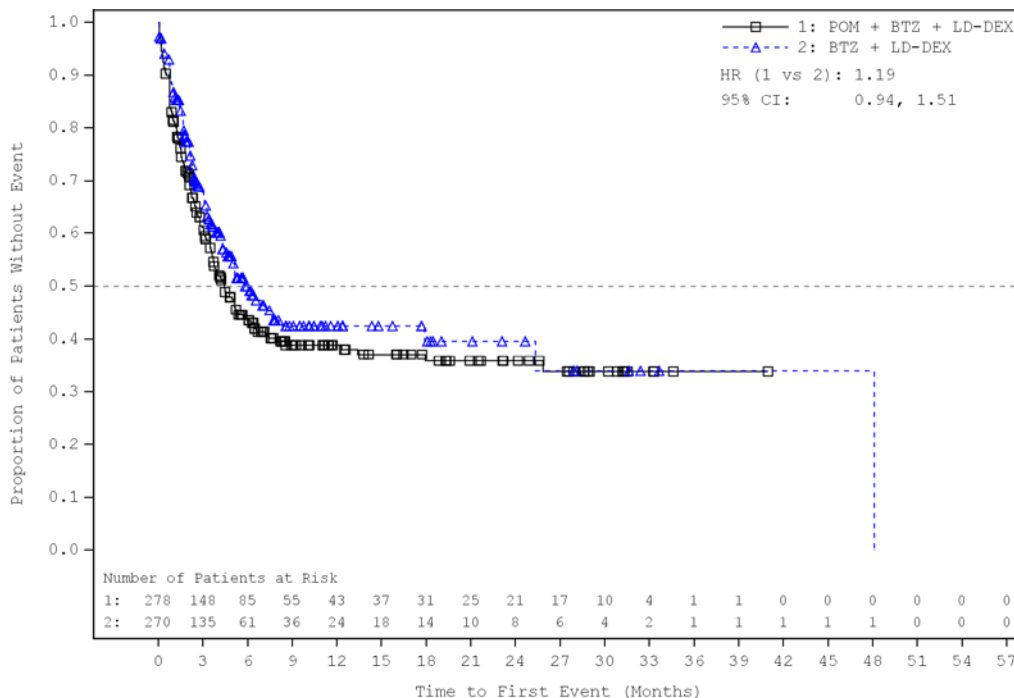
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Infektionen und Infestationen  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.





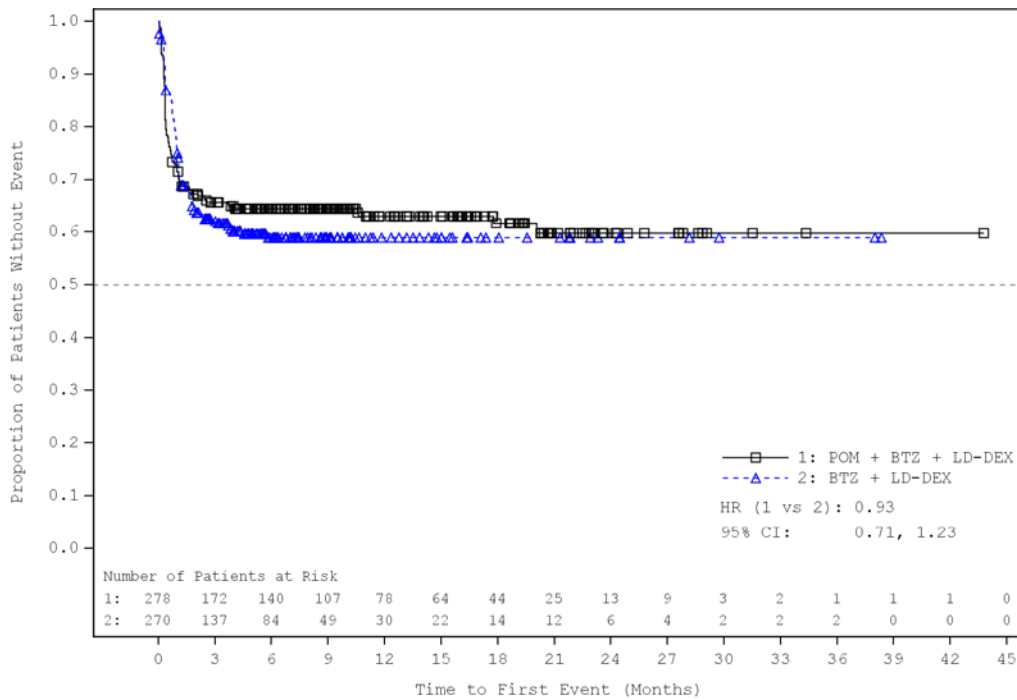
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Periphere Neuropathie  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



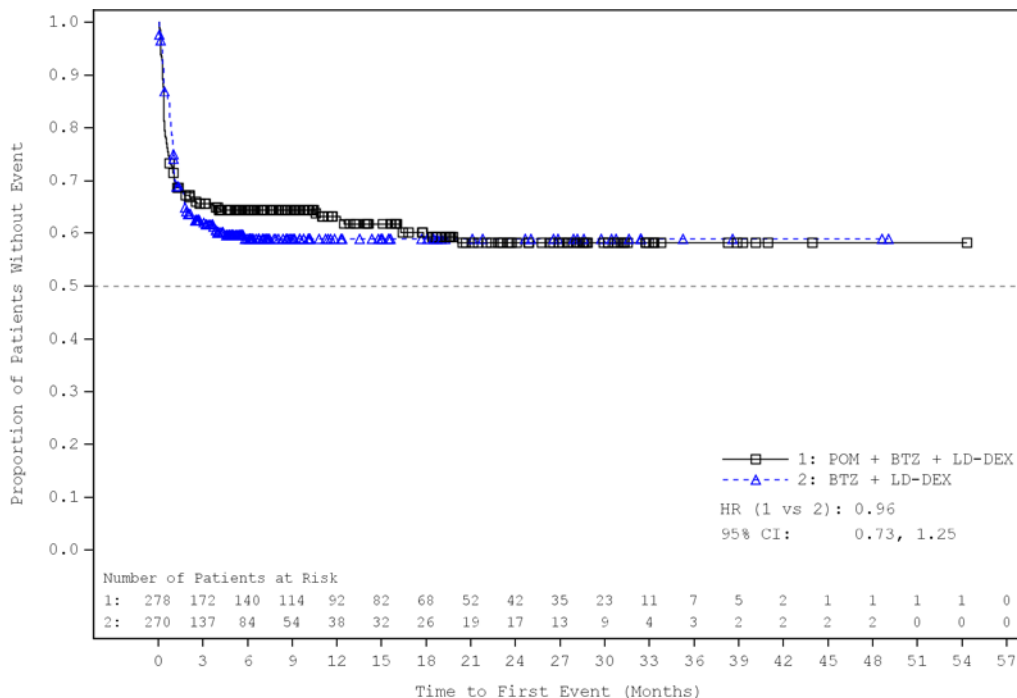
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Periphere Neuropathie  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



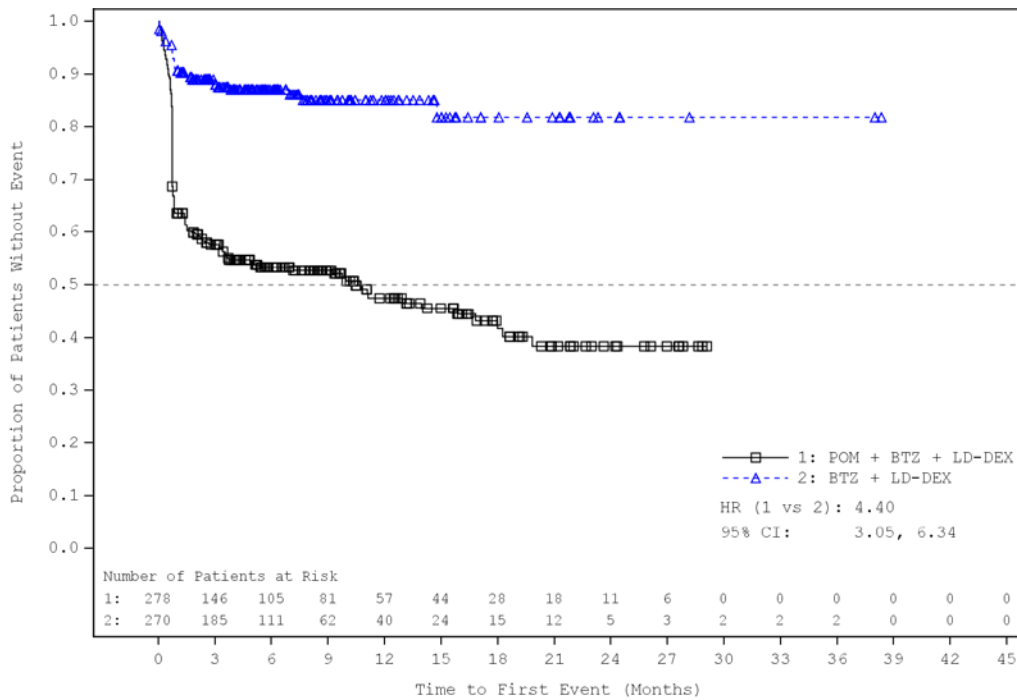
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Thrombozytopenie  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



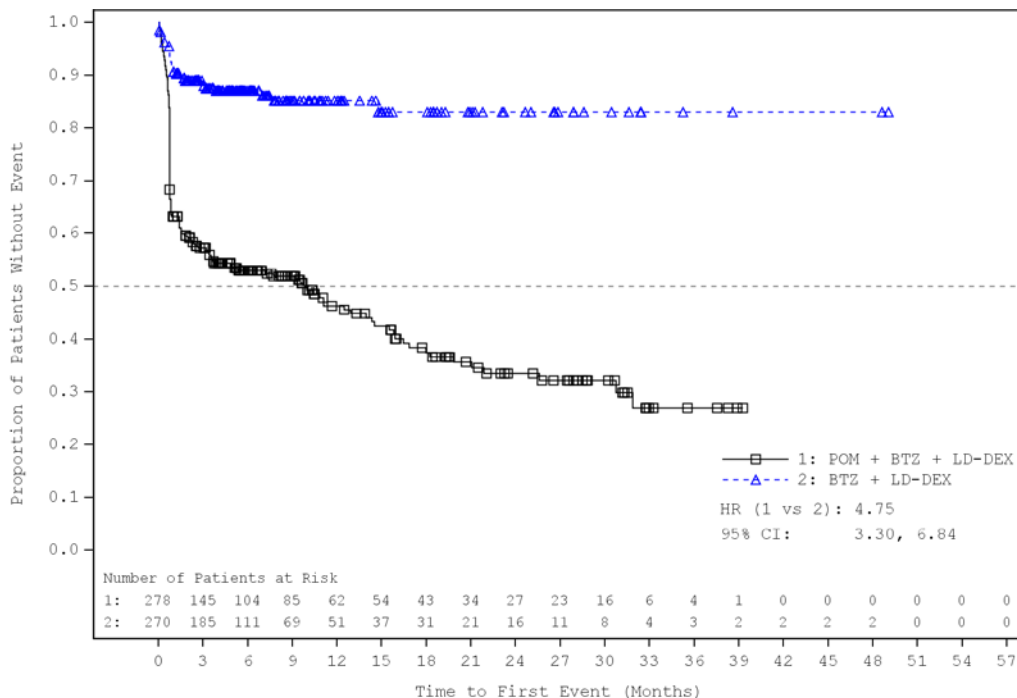
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Thrombozytopenie  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



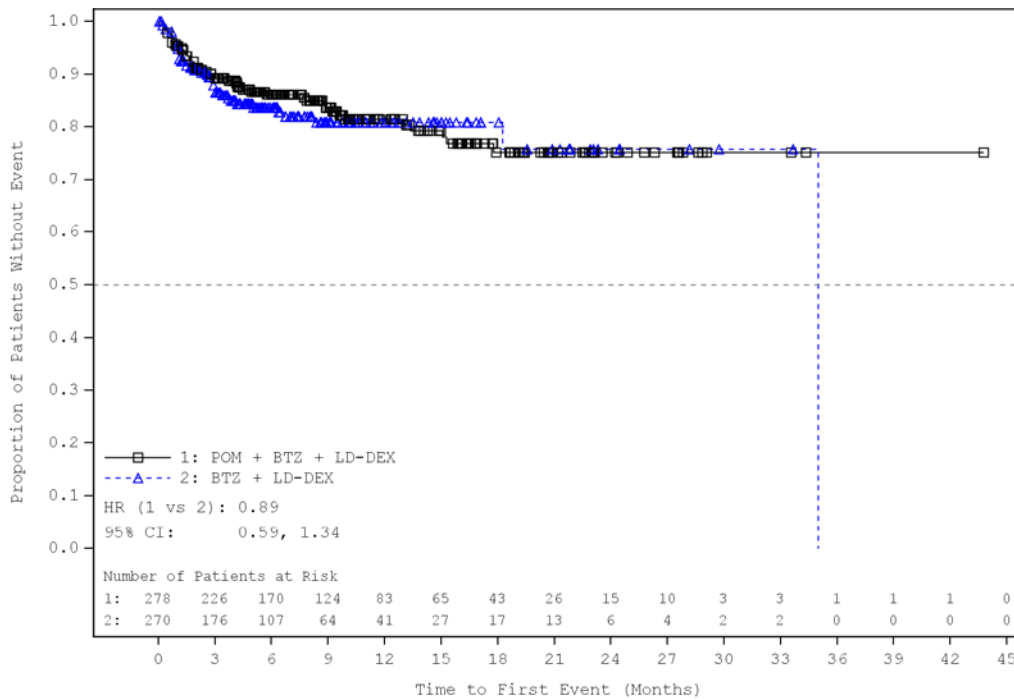
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Neutropenie  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



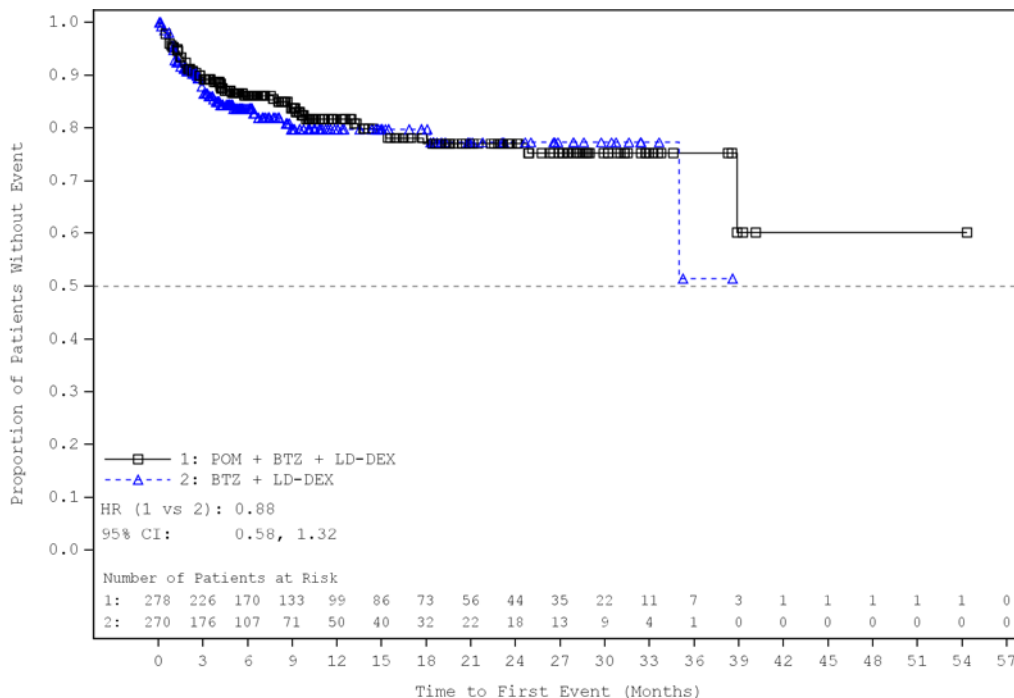
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Neutropenie  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



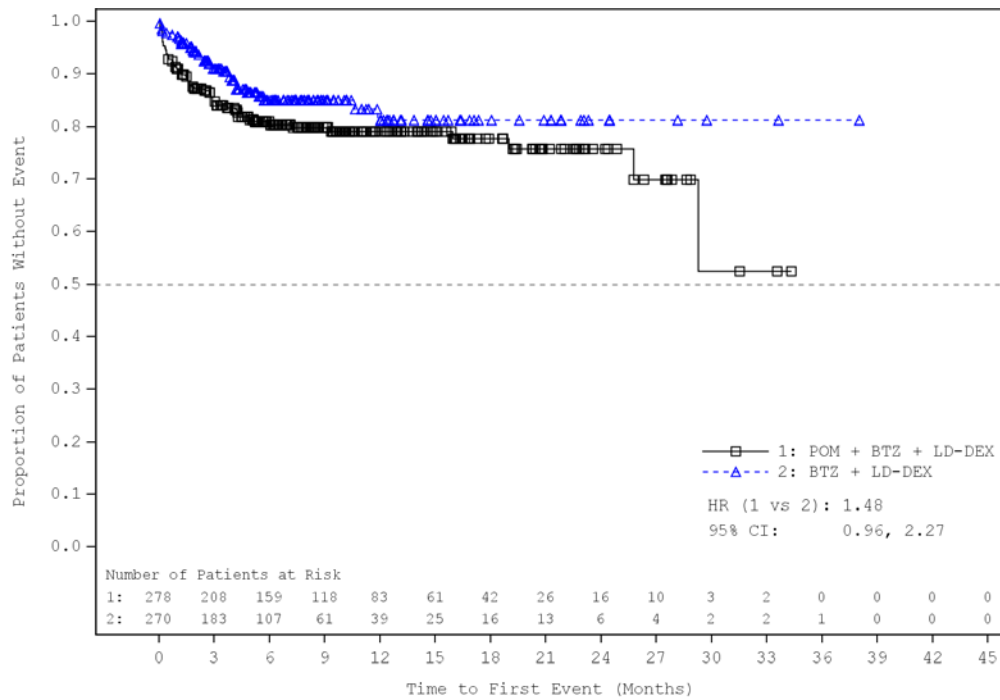
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Blutung  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

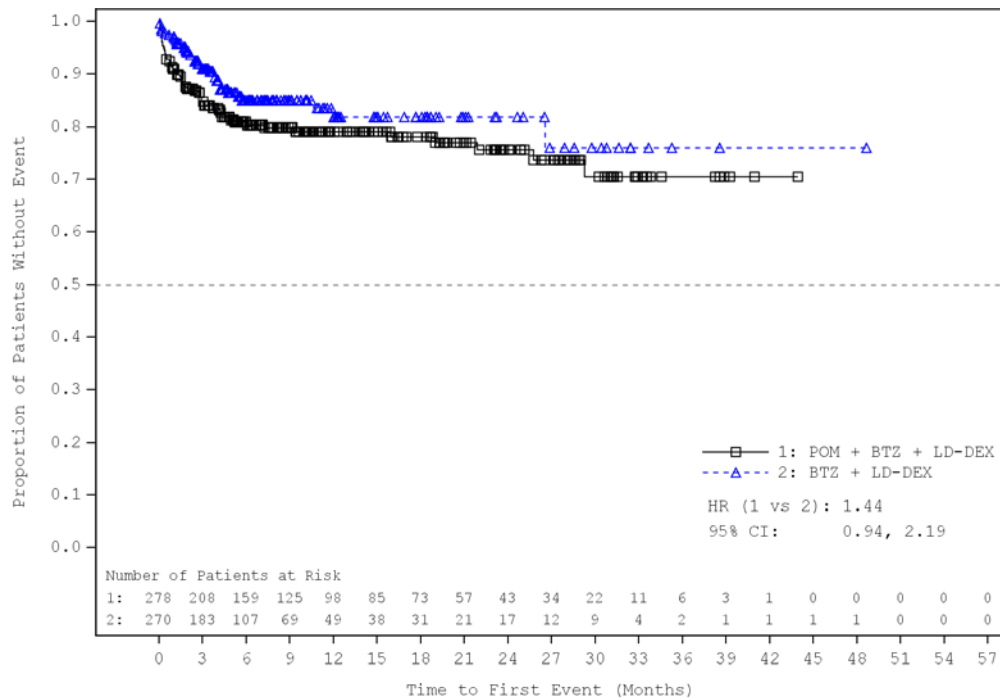
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Blutung  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Somnolenz

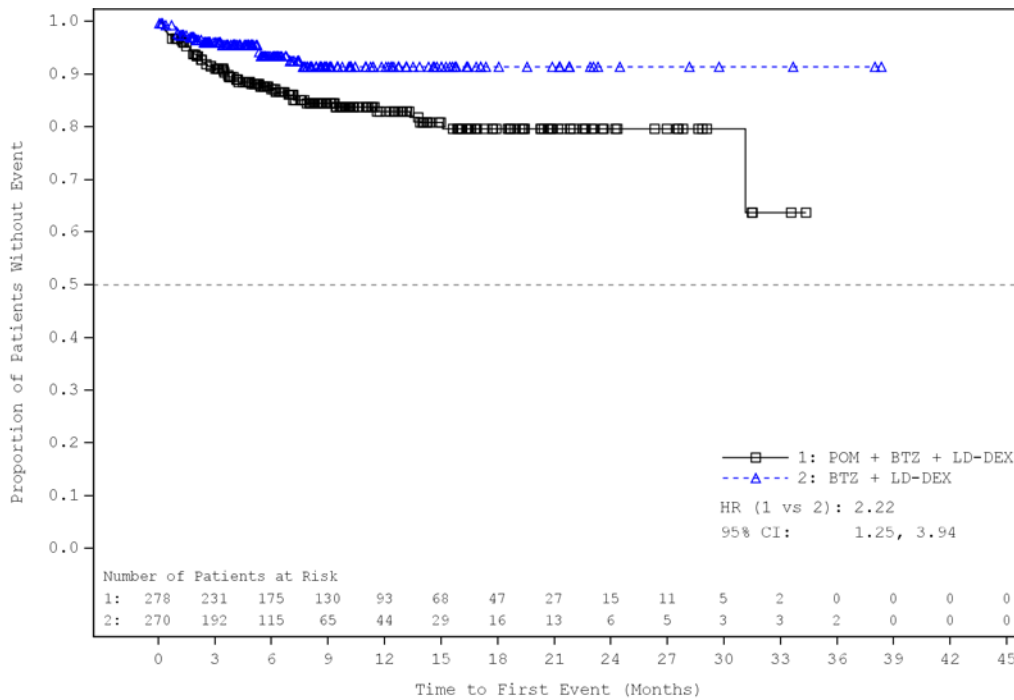
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

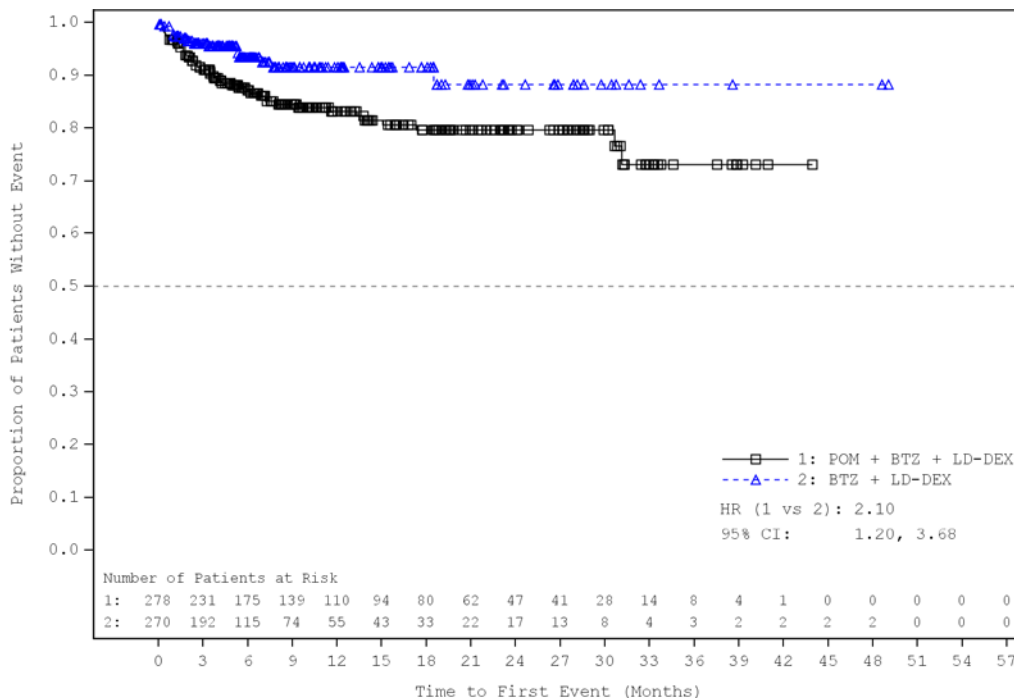
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Somnolenz

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



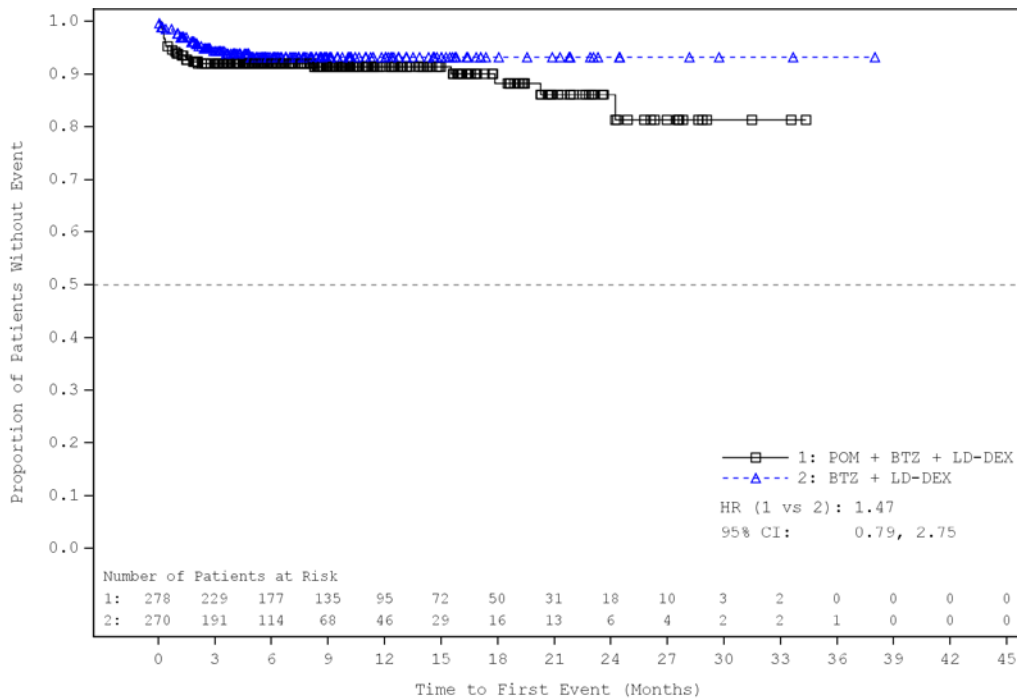
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Herzrhythmusstörung  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



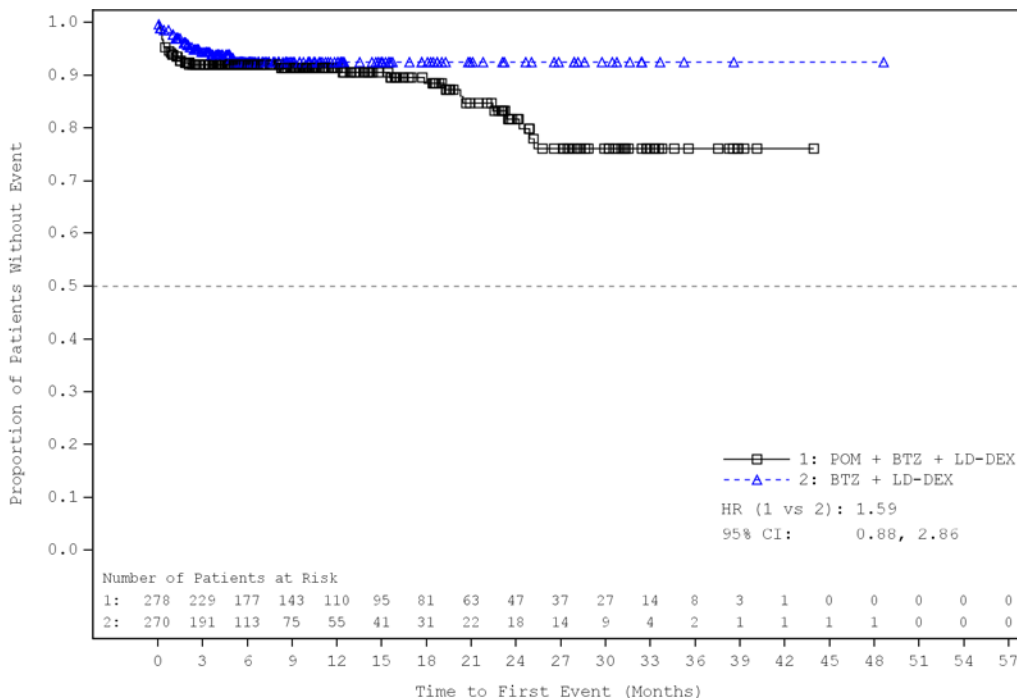
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Herzrhythmusstörung  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



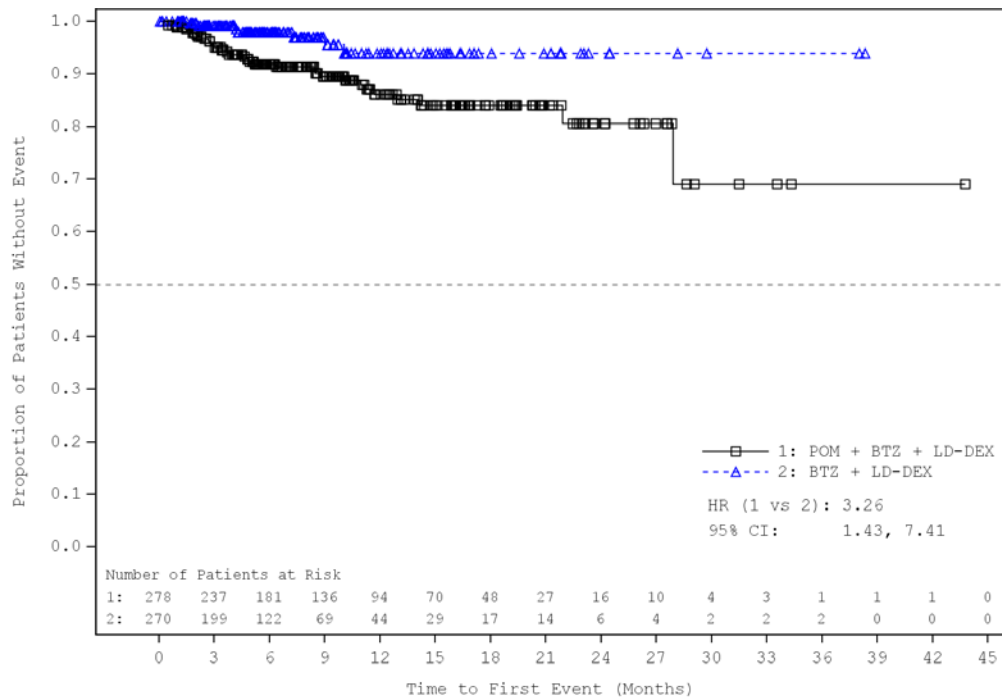
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Erkrankungen der Leber  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



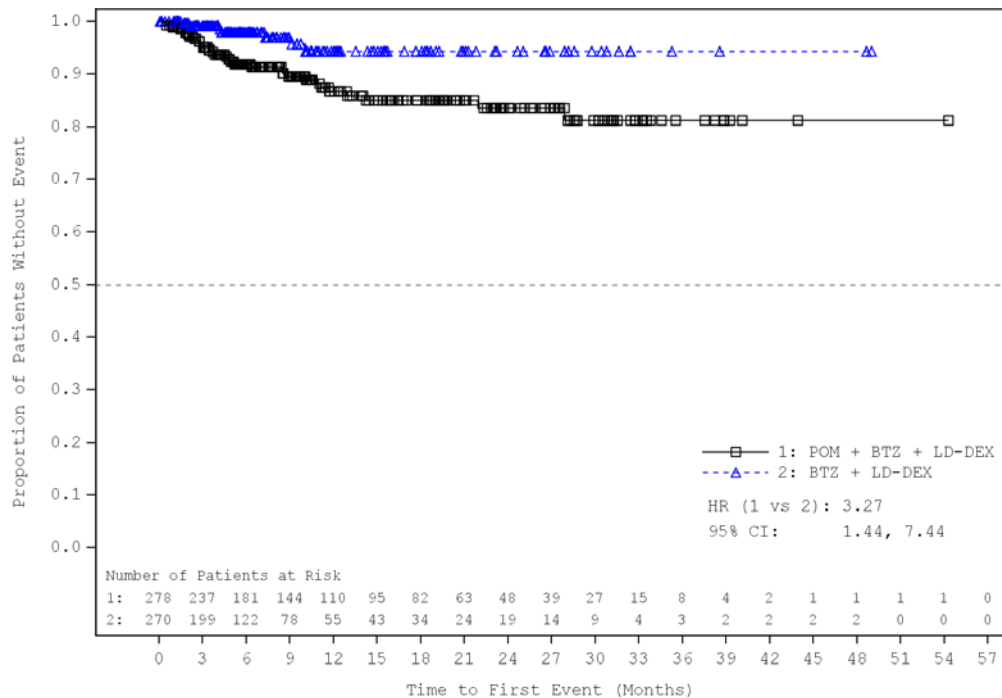
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Erkrankungen der Leber  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

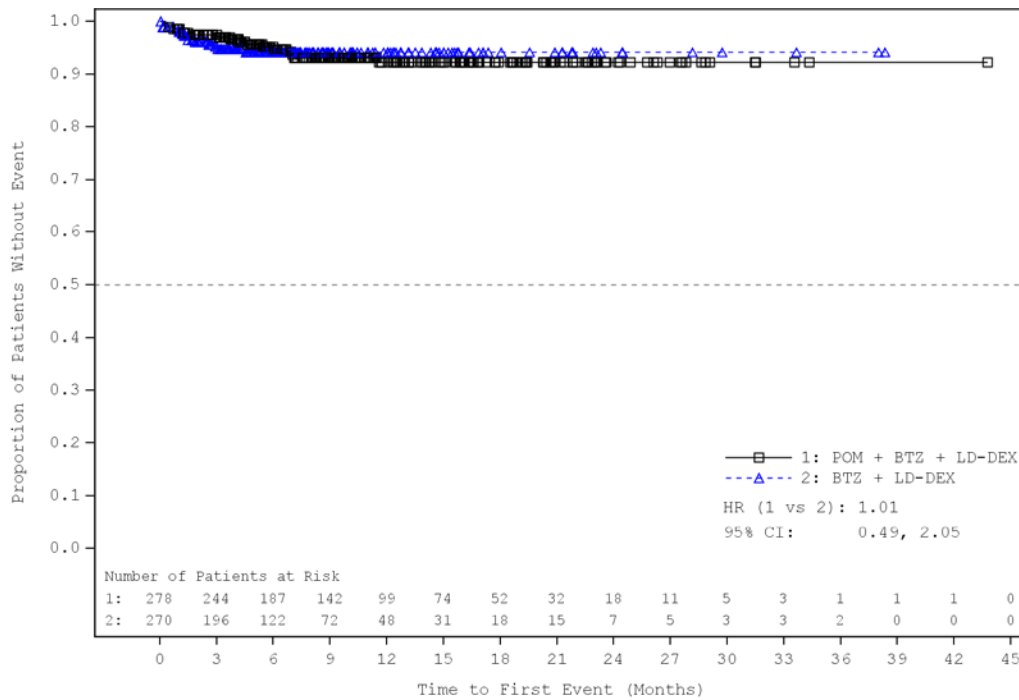
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Venöses thromboembolisches Ereignis  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

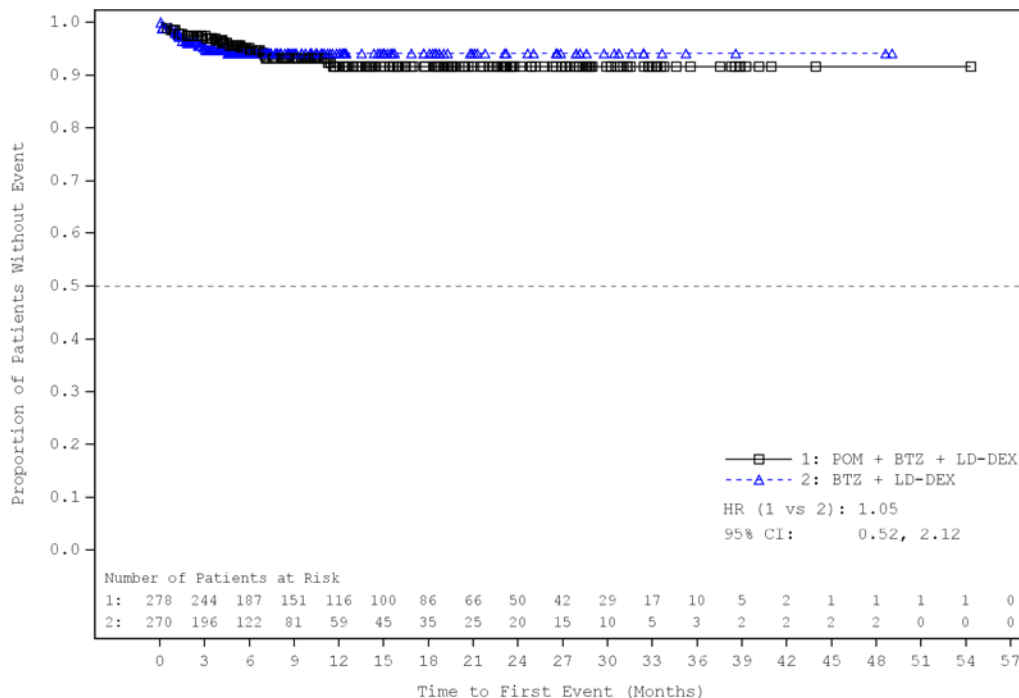
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Venöses thromboembolisches Ereignis  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.





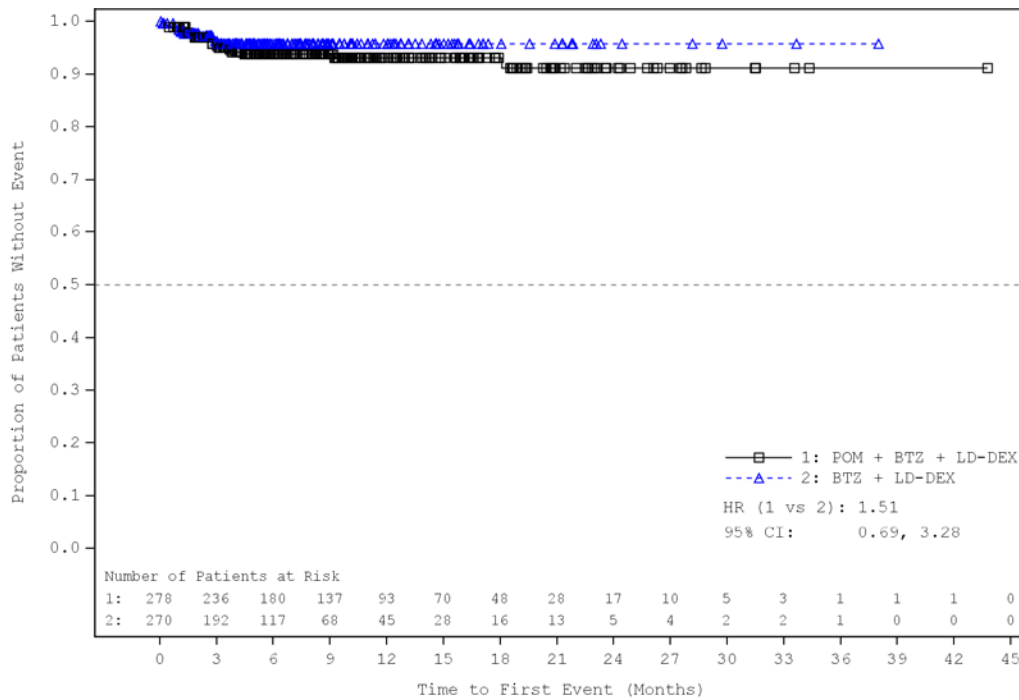
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Akutes Nierenversagen  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

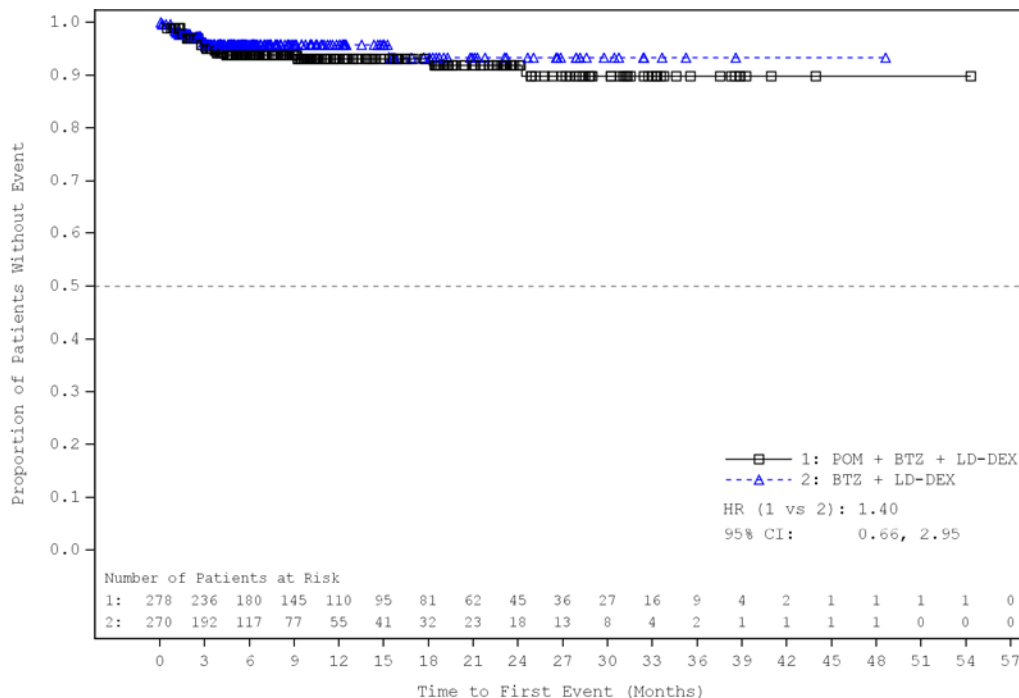
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Akutes Nierenversagen  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Angioödem

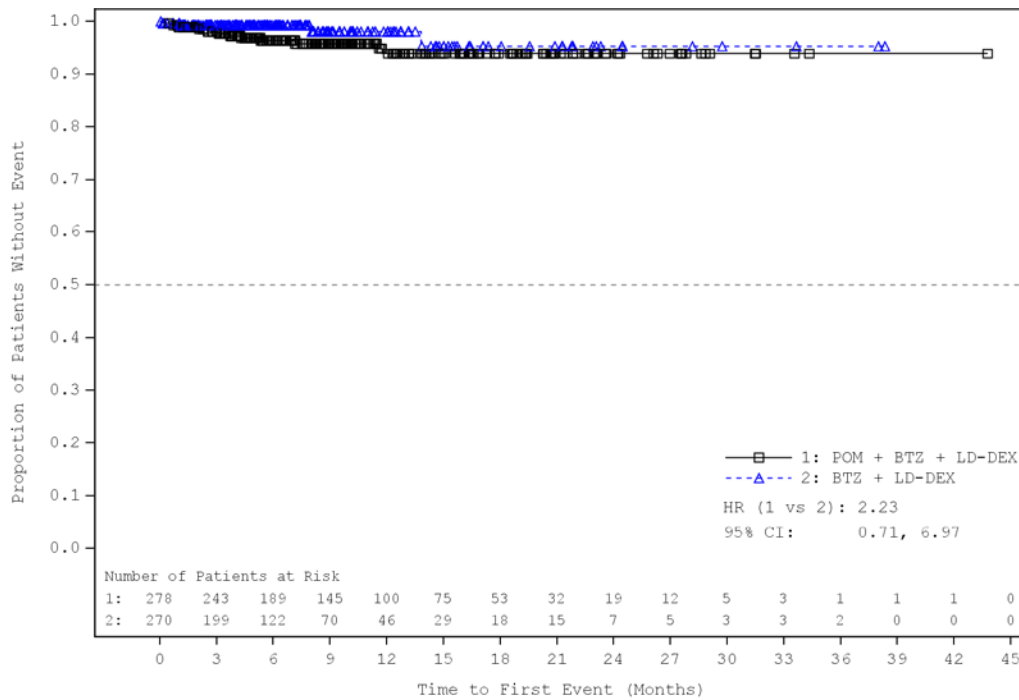
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Angioödem

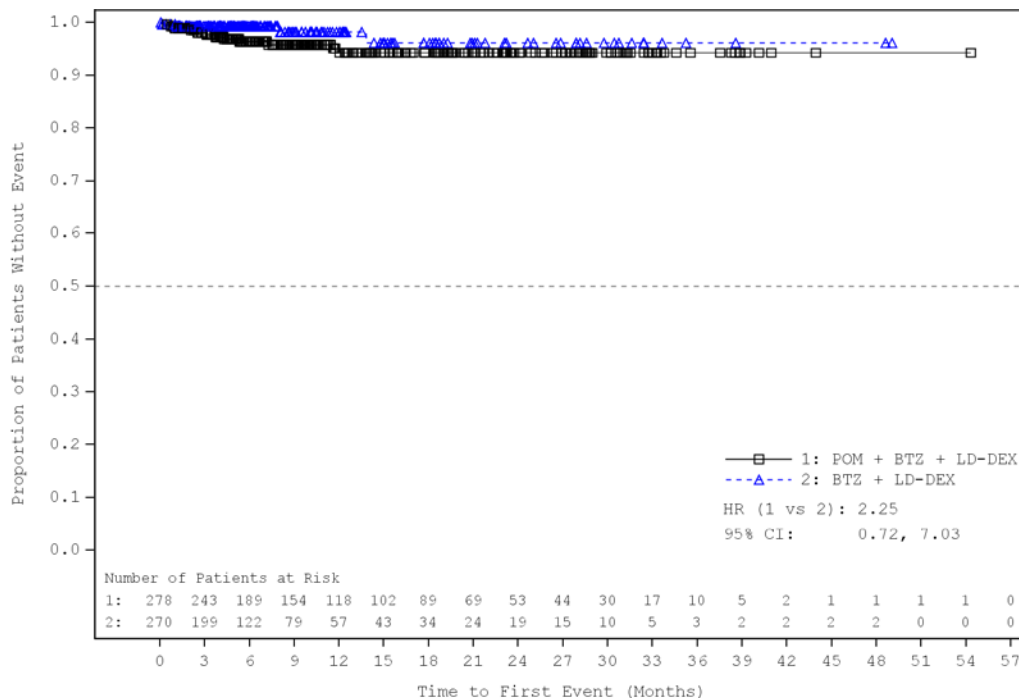
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Herzinsuffizienz

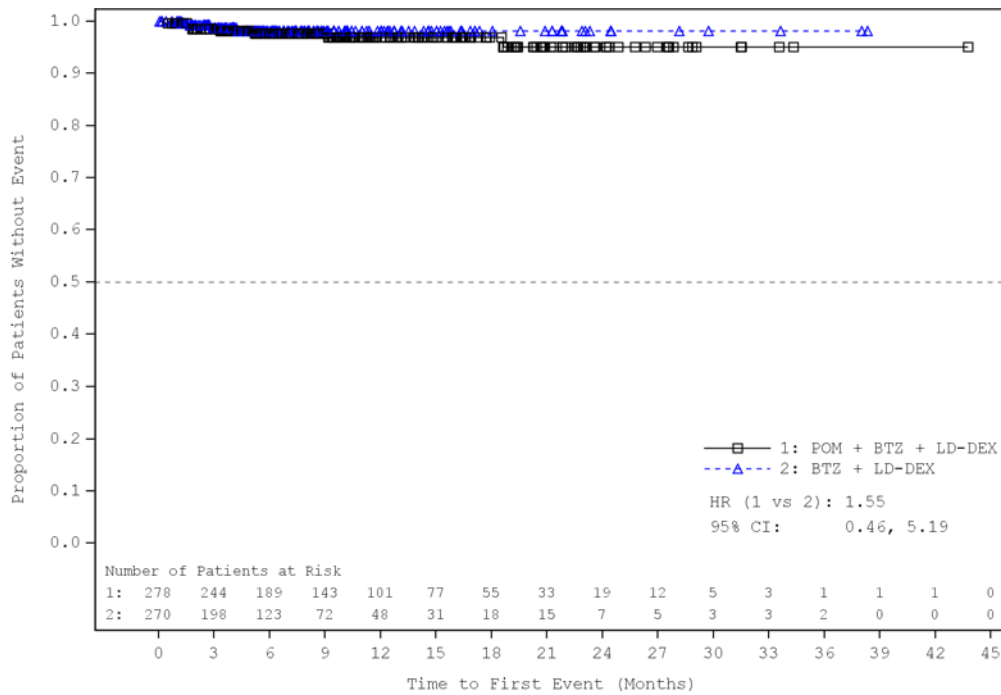
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

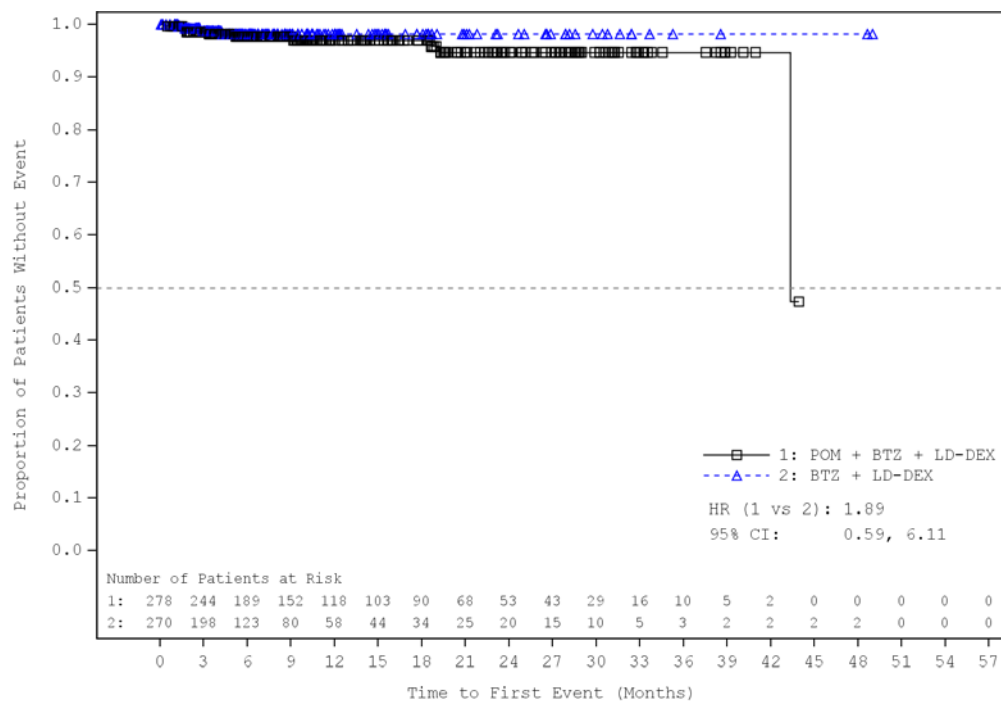
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Herzinsuffizienz

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



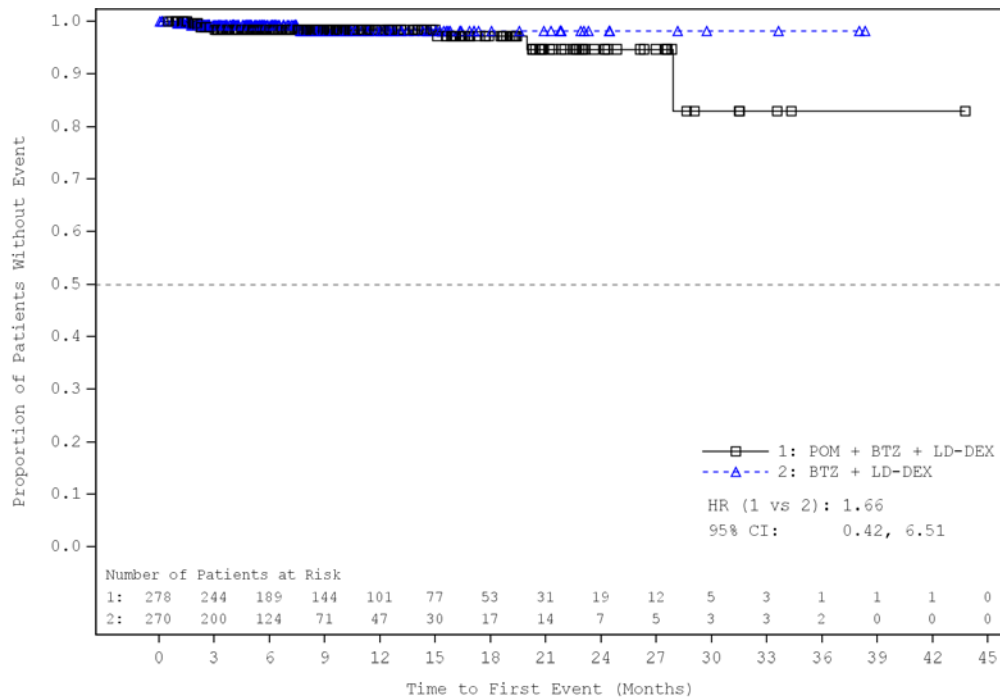
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Herpes Zoster-Infektion  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



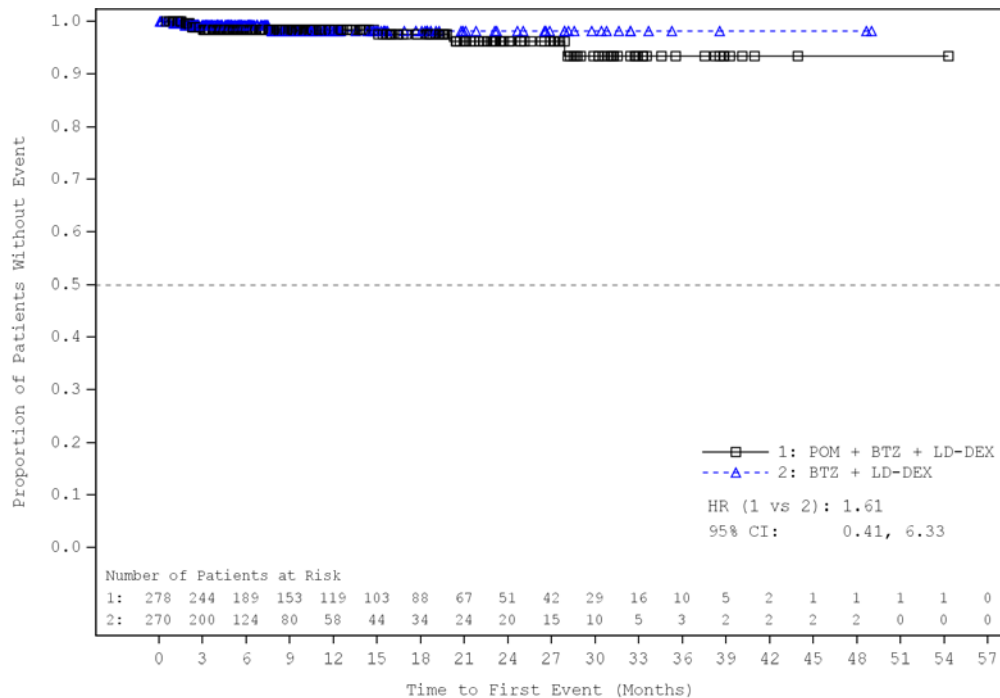
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Herpes Zoster-Infektion  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



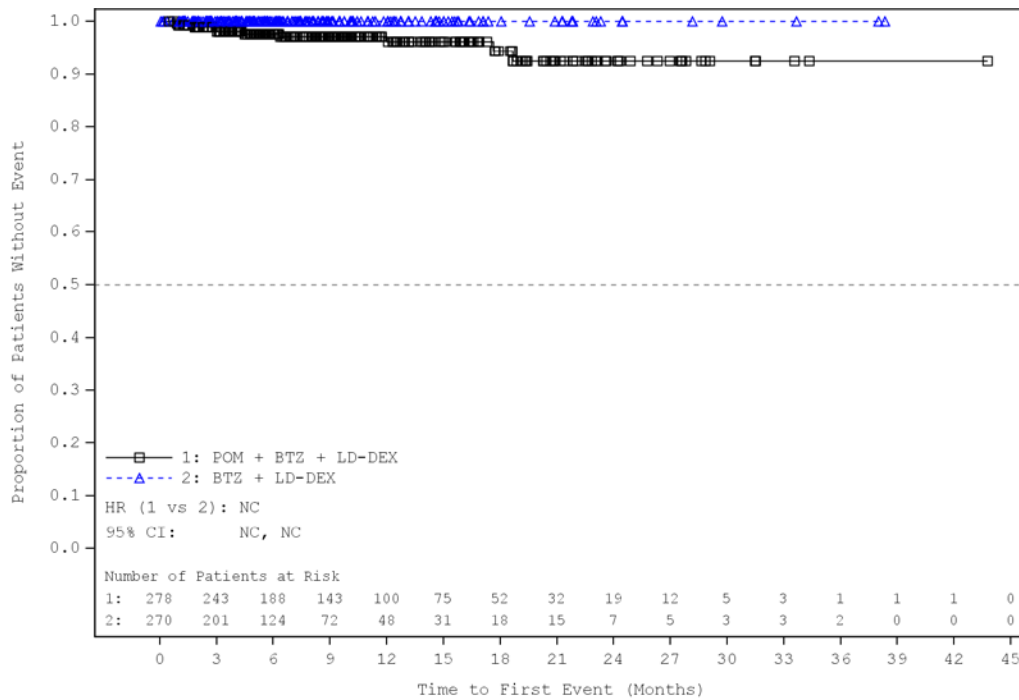
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Akute diffuse infiltrative/interstitielle Lungenerkrankung  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



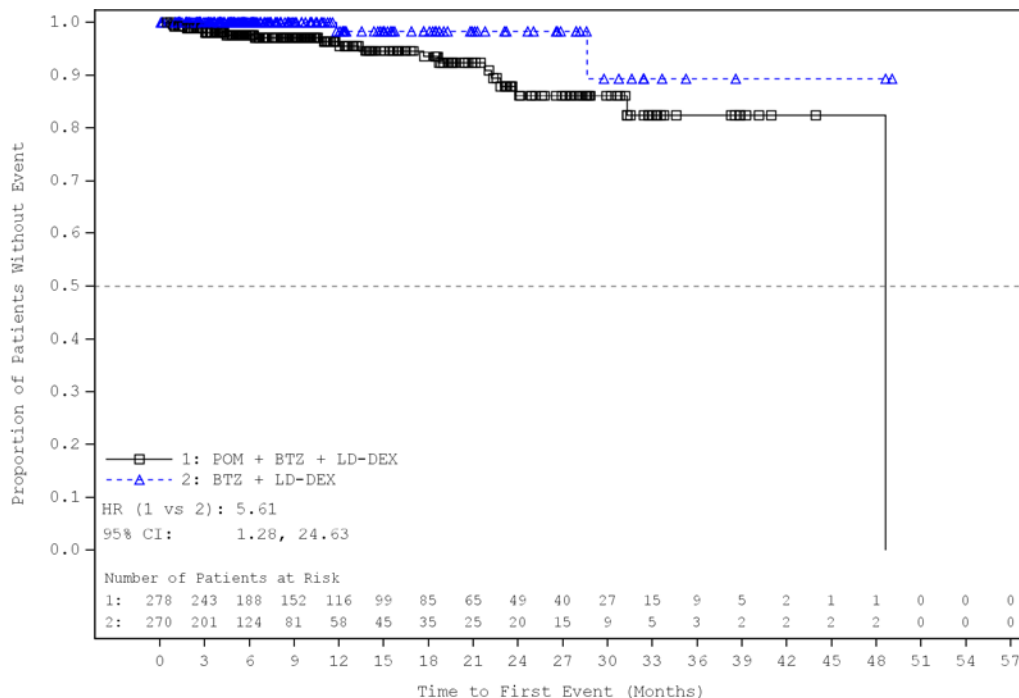
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Akute diffuse infiltrative/interstitielle Lungenerkrankung  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



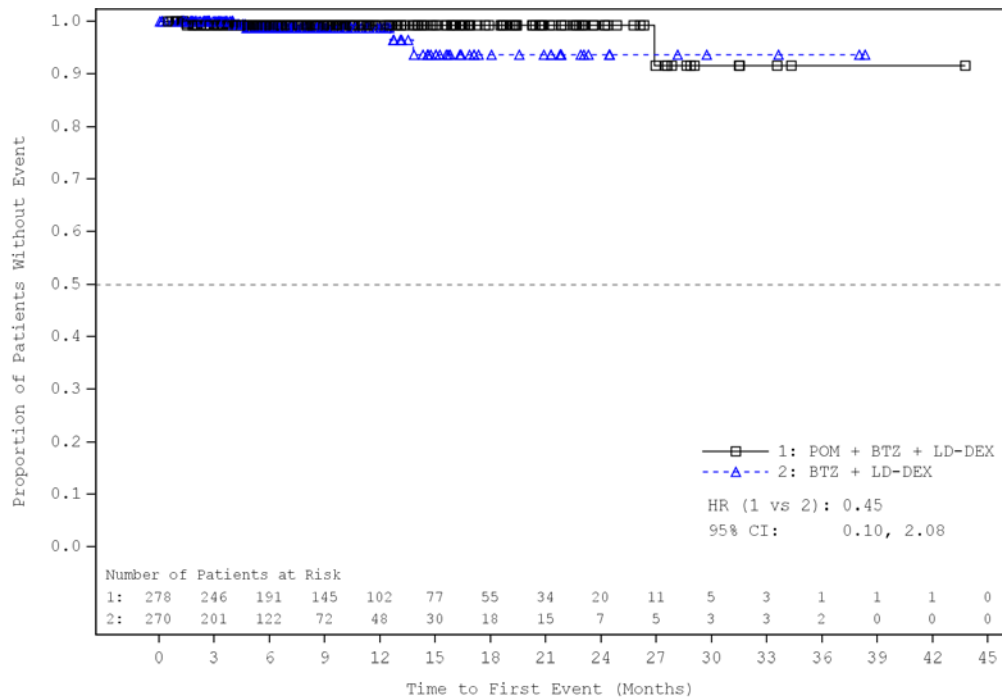
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Katarakt  
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



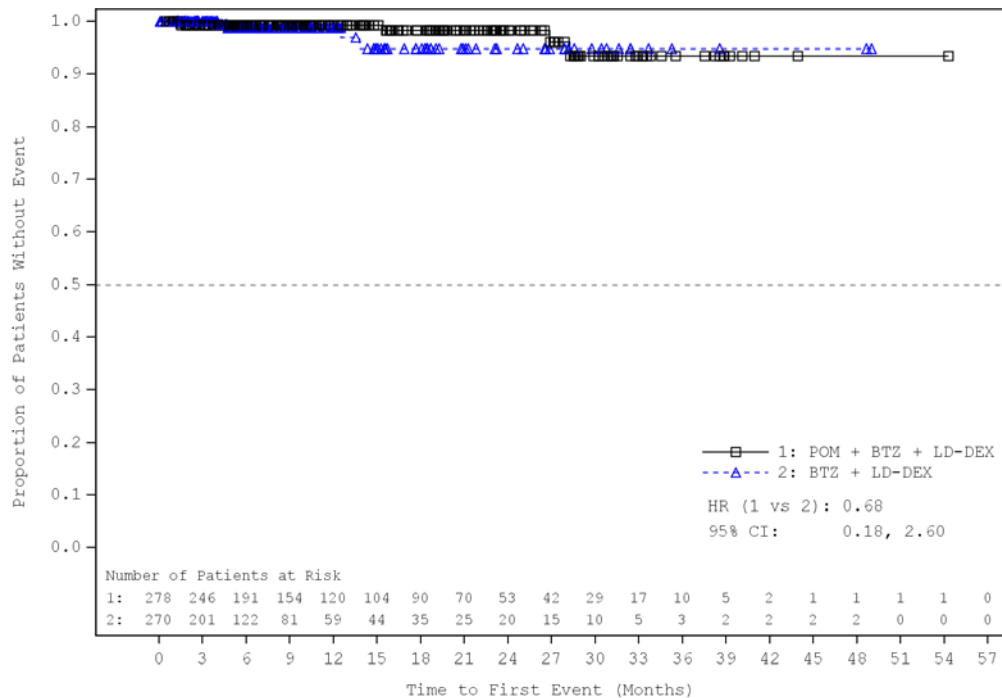
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Katarakt  
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



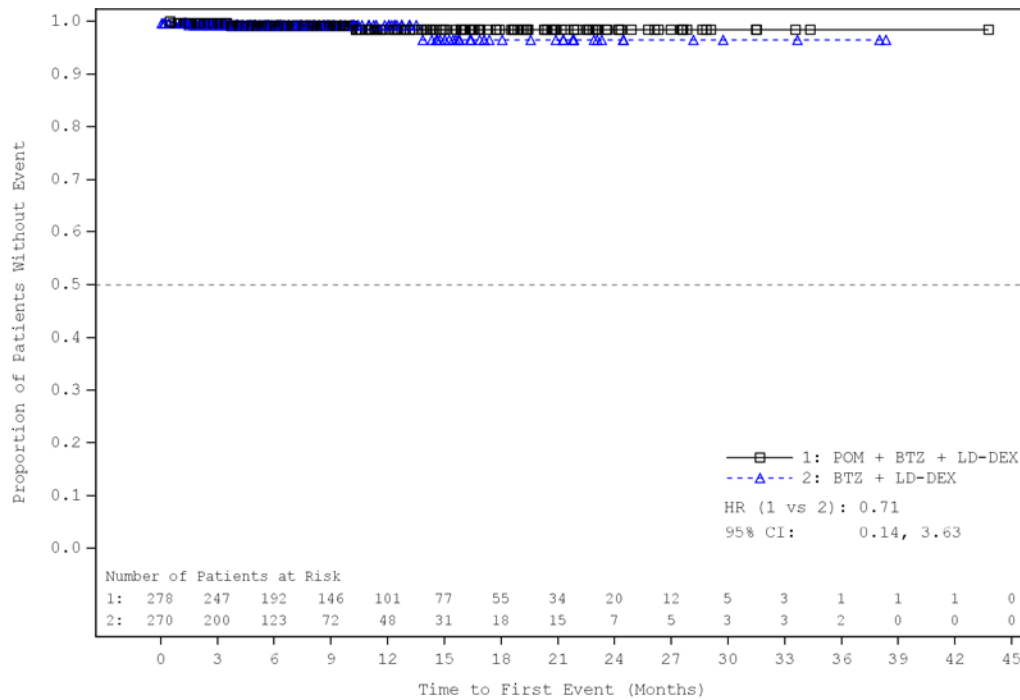
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Arteriell-thromboembolisches Ereignis  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



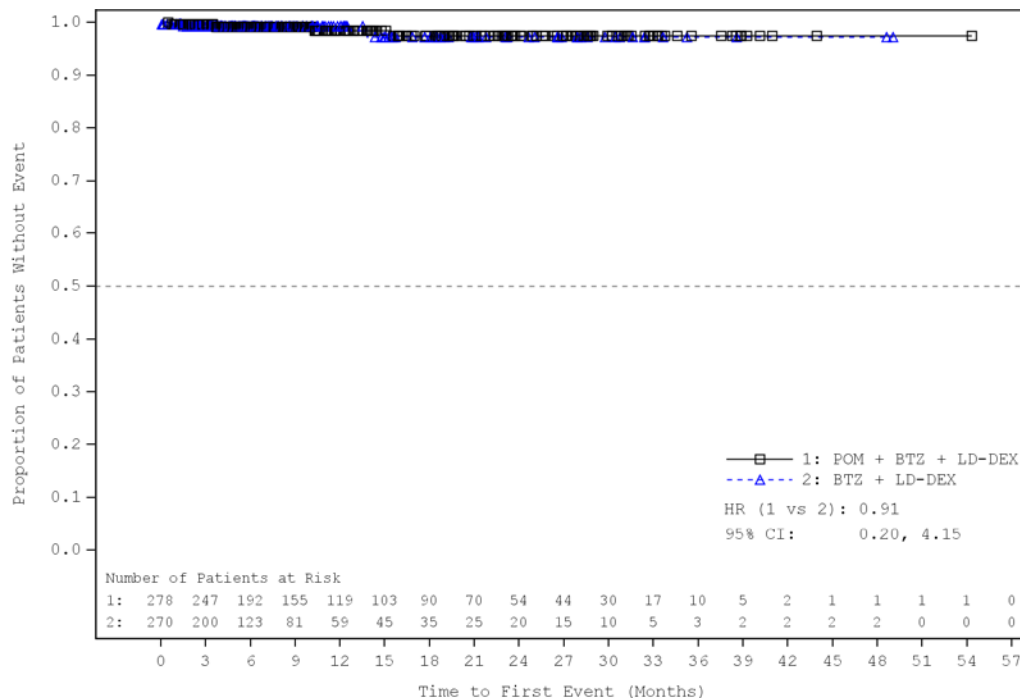
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Arteriell-thromboembolisches Ereignis  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

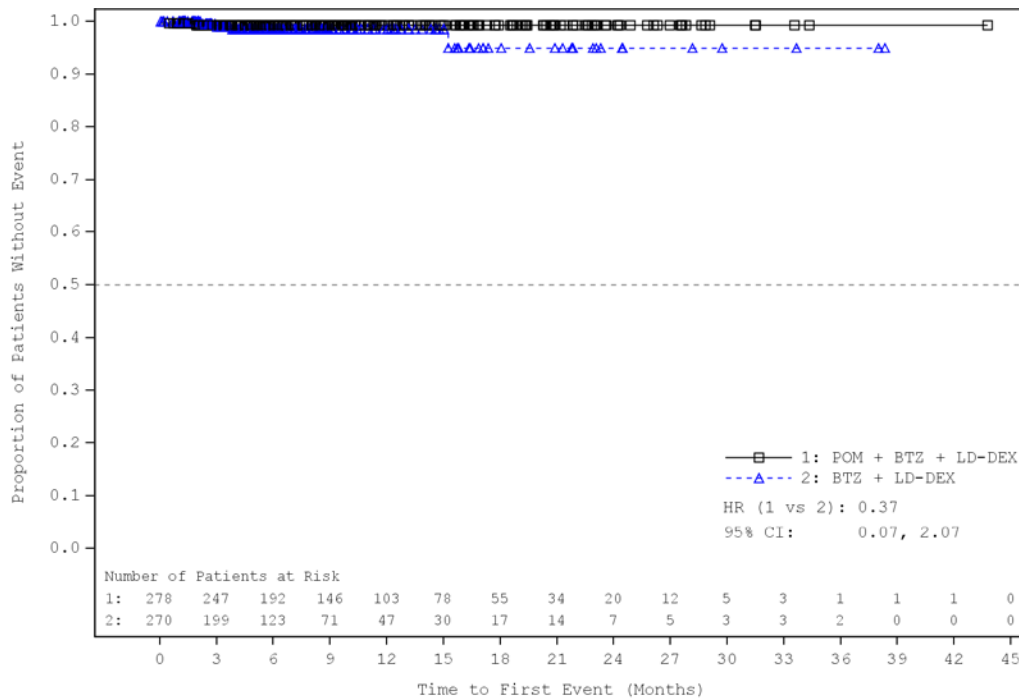
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Myokardinfarkt  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

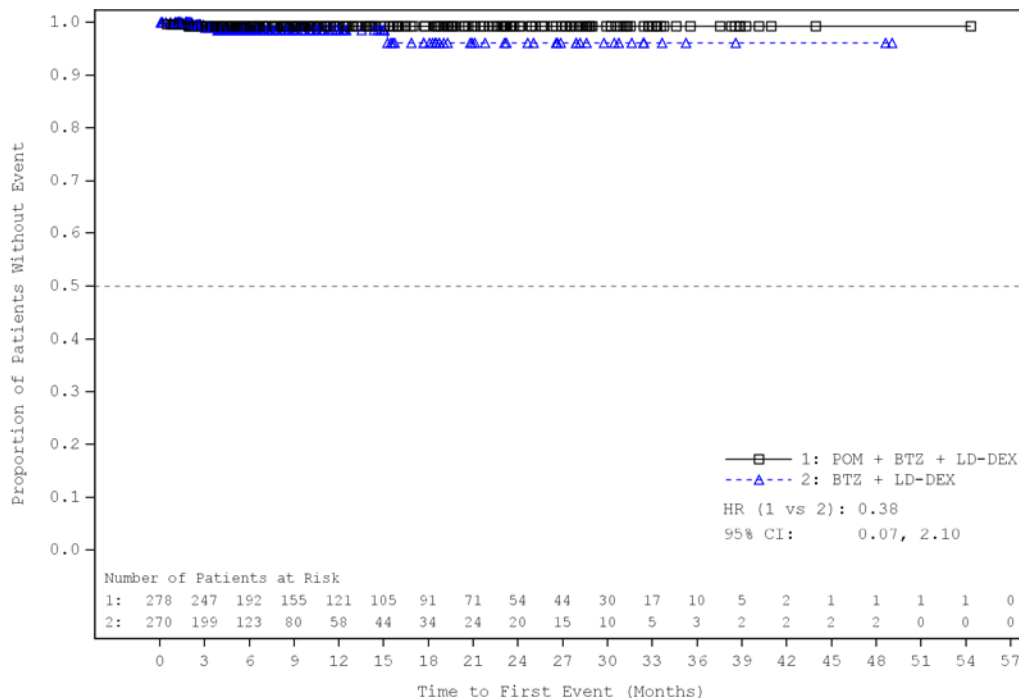
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Myokardinfarkt  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.





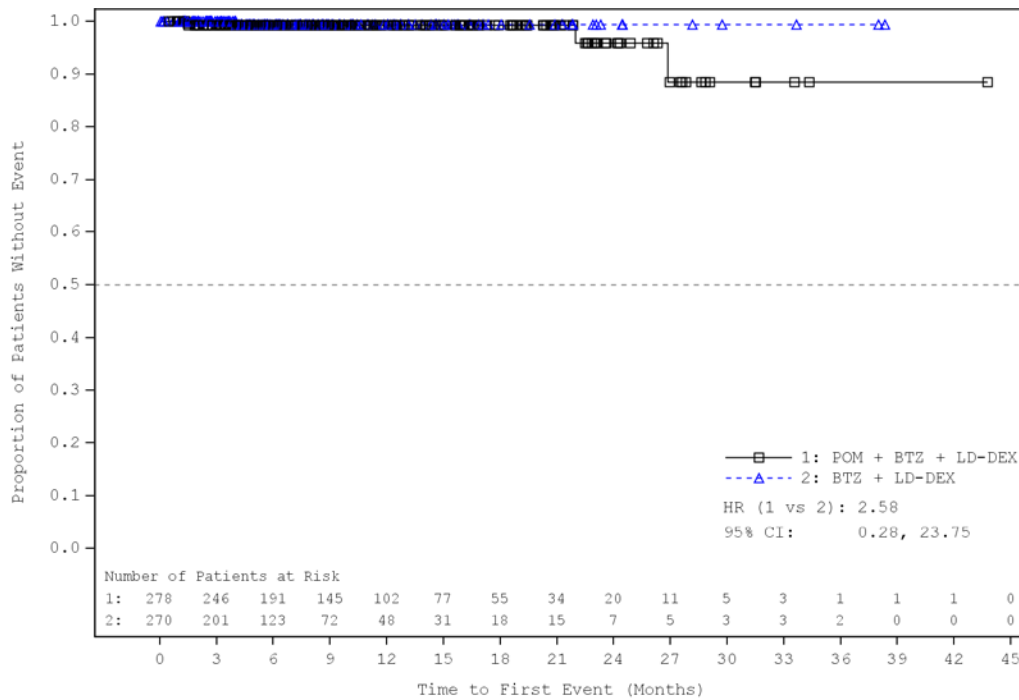
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Thyreoidale Erkrankung  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



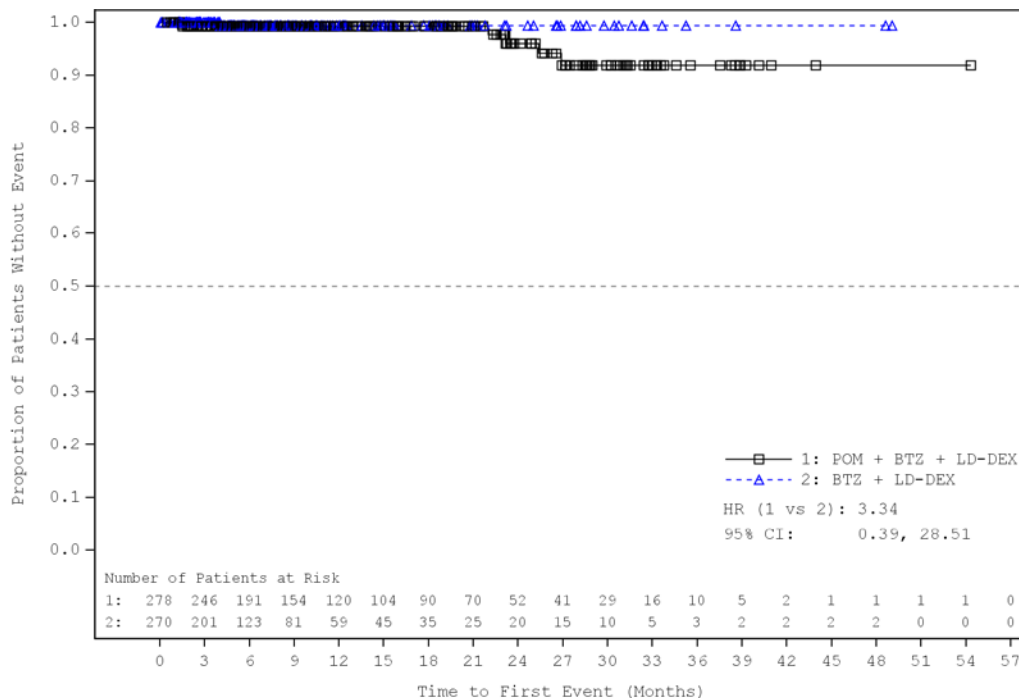
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Thyreoidale Erkrankung  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



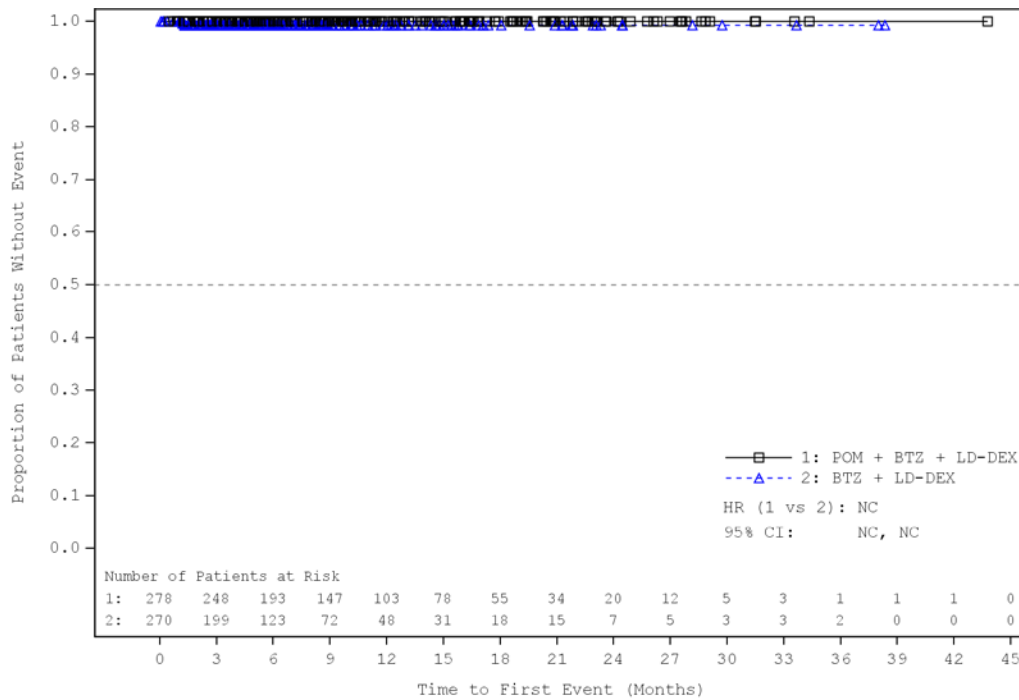
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Schlaganfall  
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



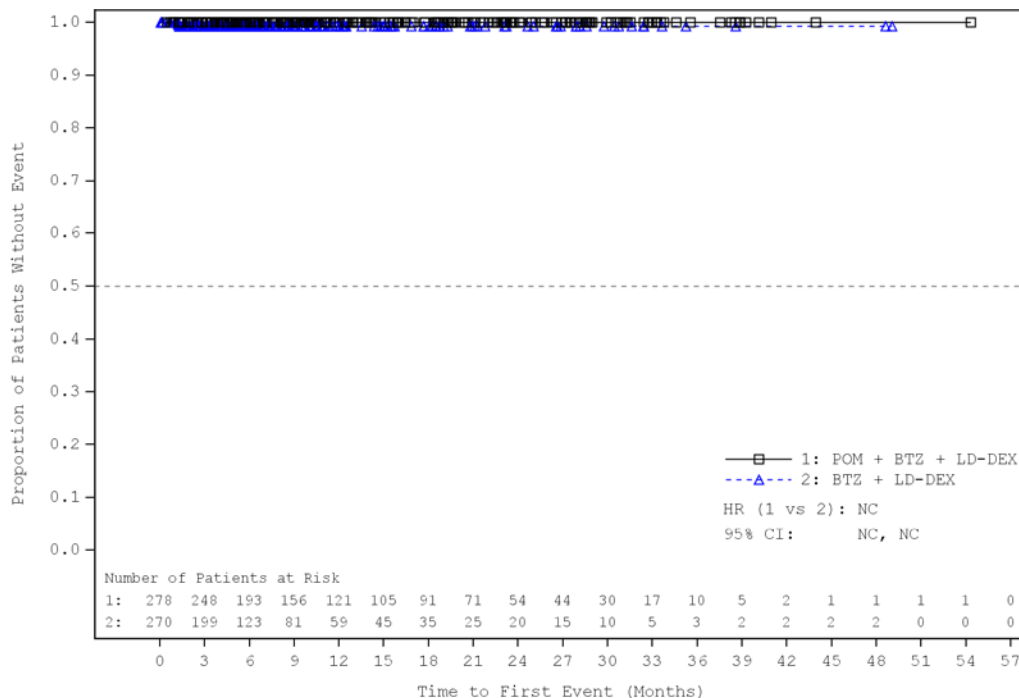
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Schlaganfall  
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



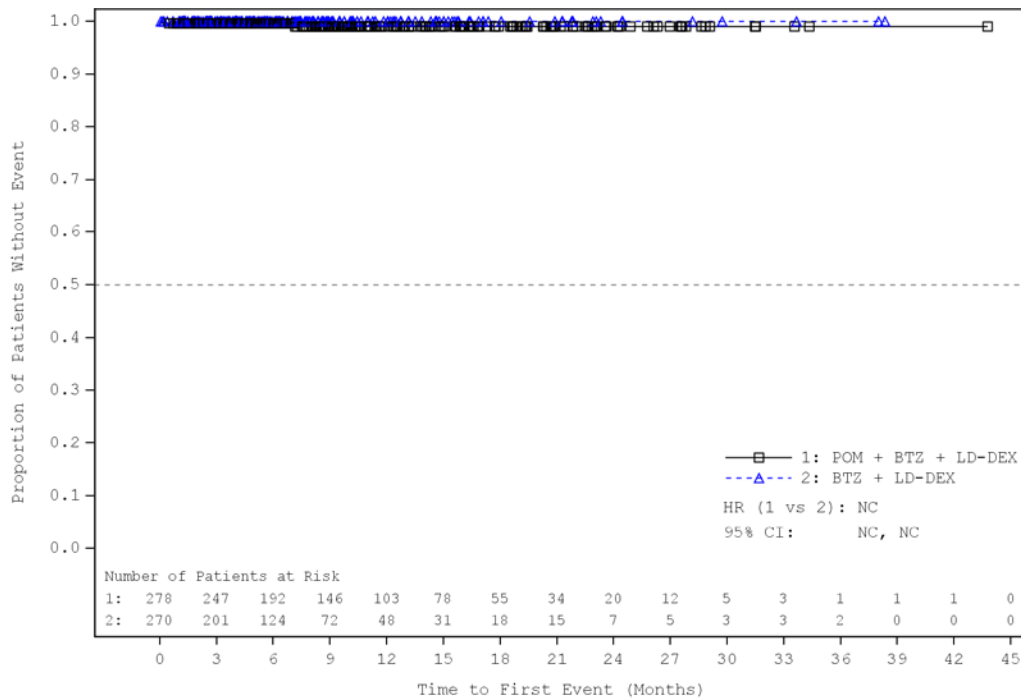
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Perikardiale Erkrankung  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



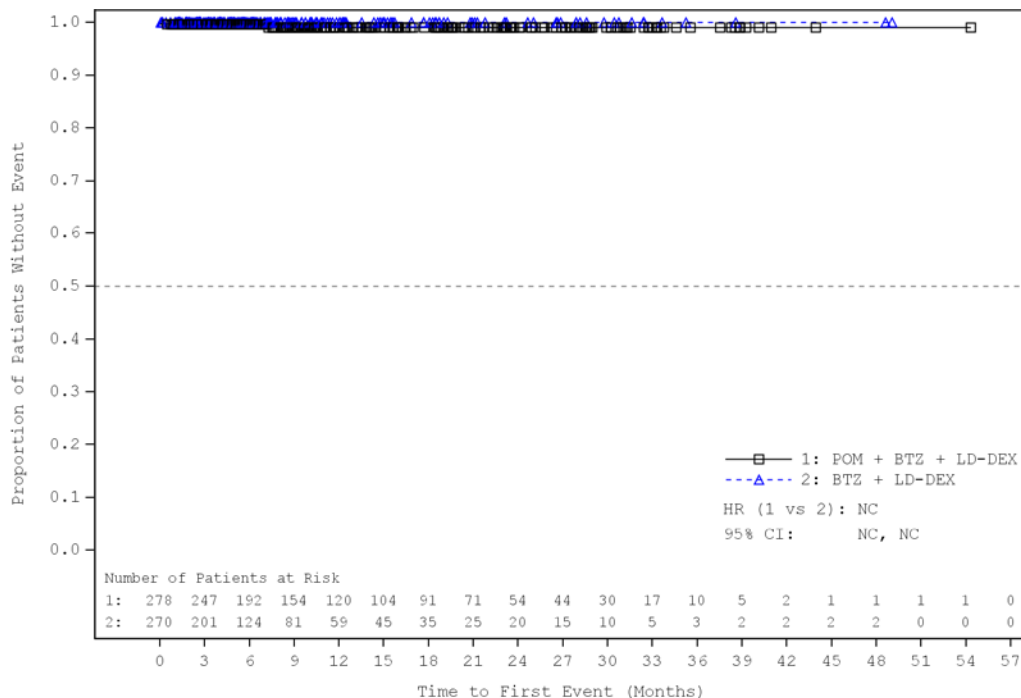
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Perikardiale Erkrankung  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



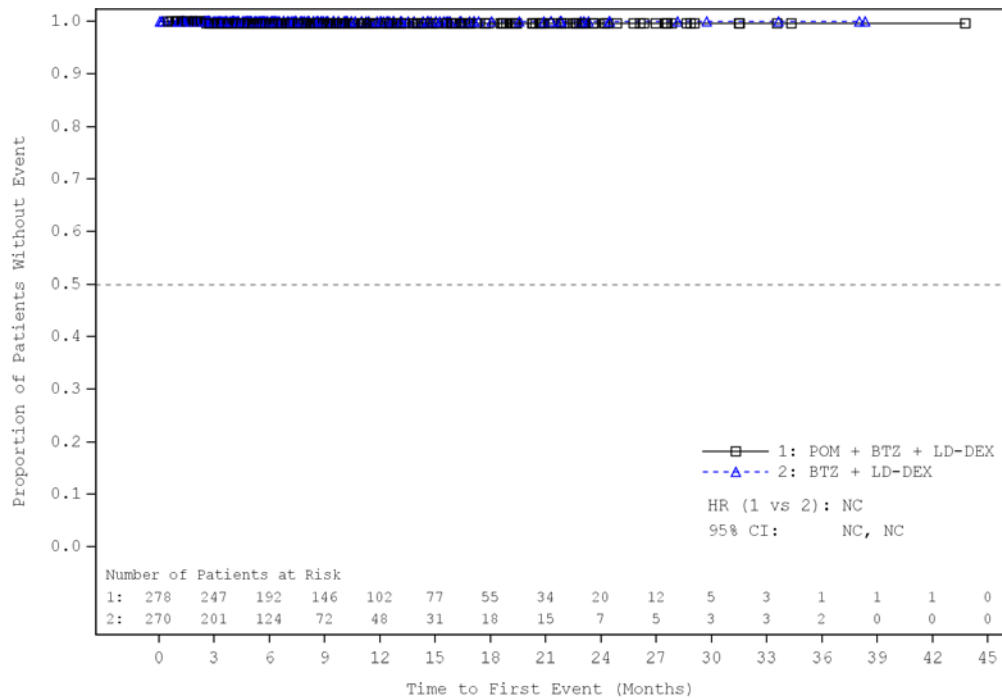
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Schwerwiegende Reaktion der Haut  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



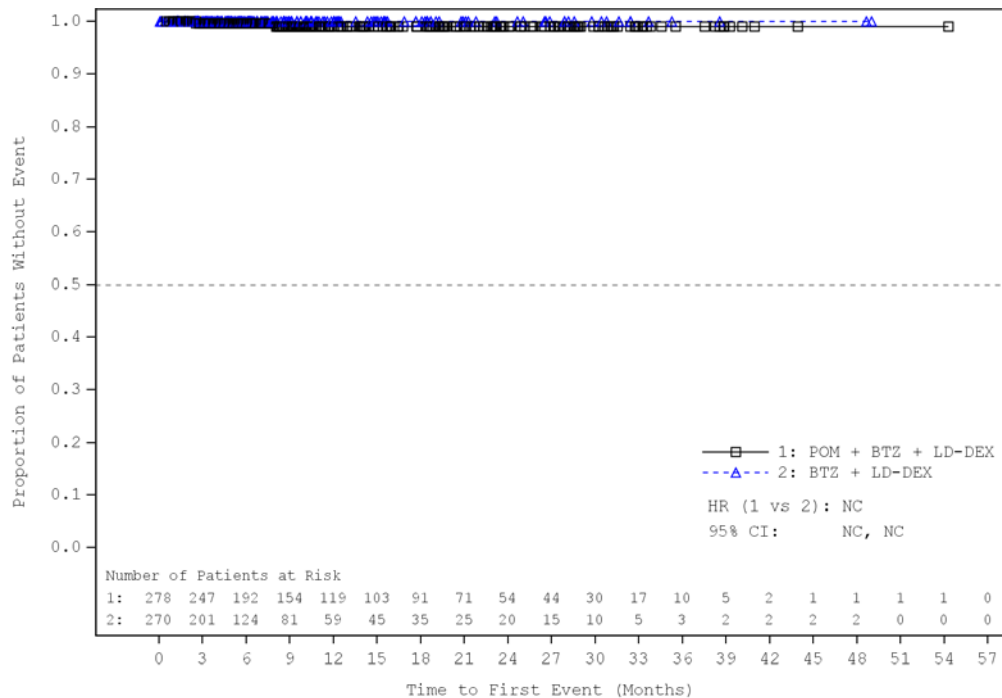
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Schwerwiegende Reaktion der Haut  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



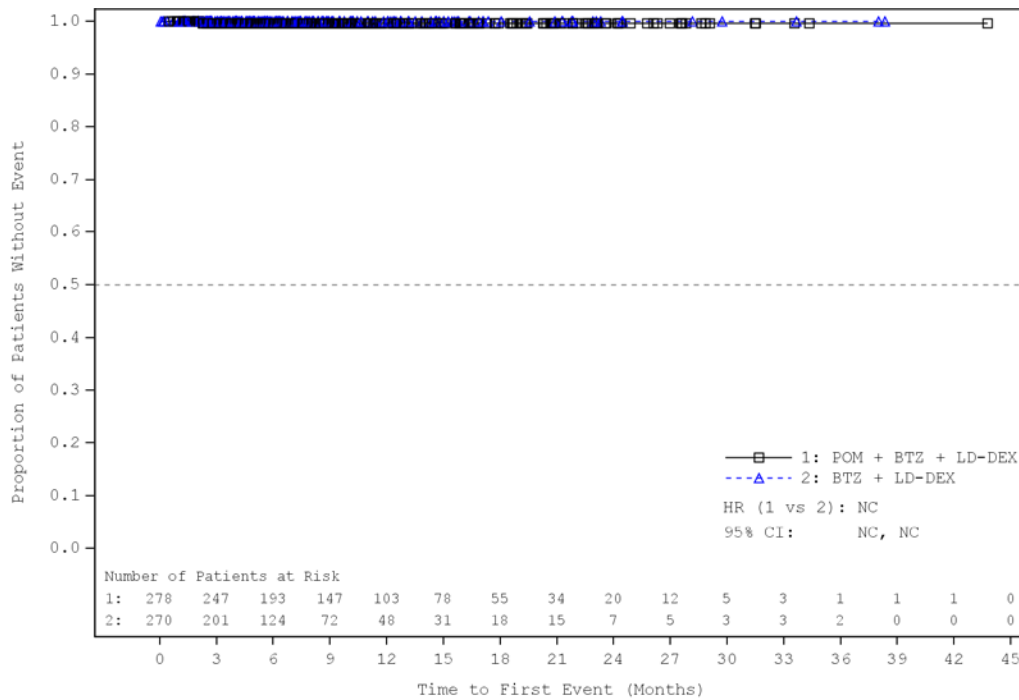
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Gastrointestinale Perforation  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



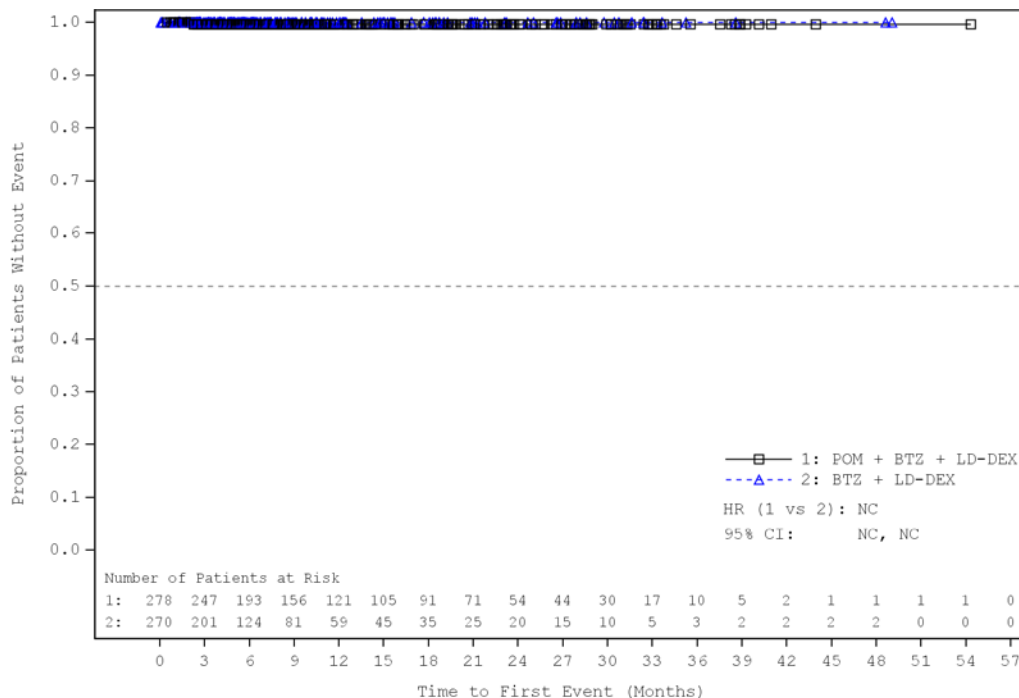
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Gastrointestinale Perforation  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



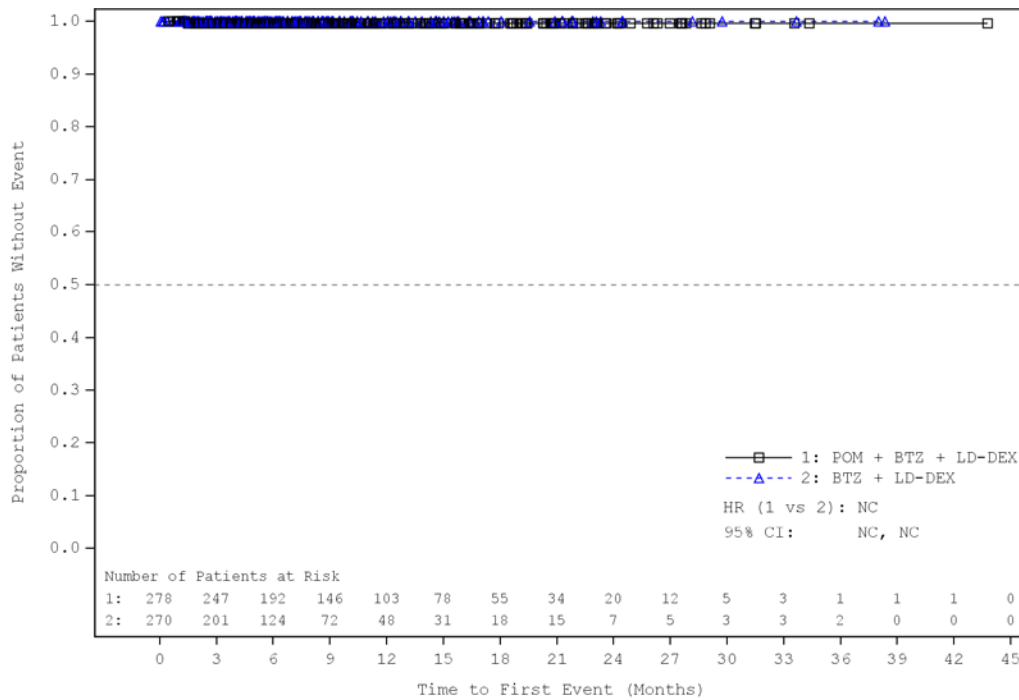
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Guillain-Barre-Syndrom  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



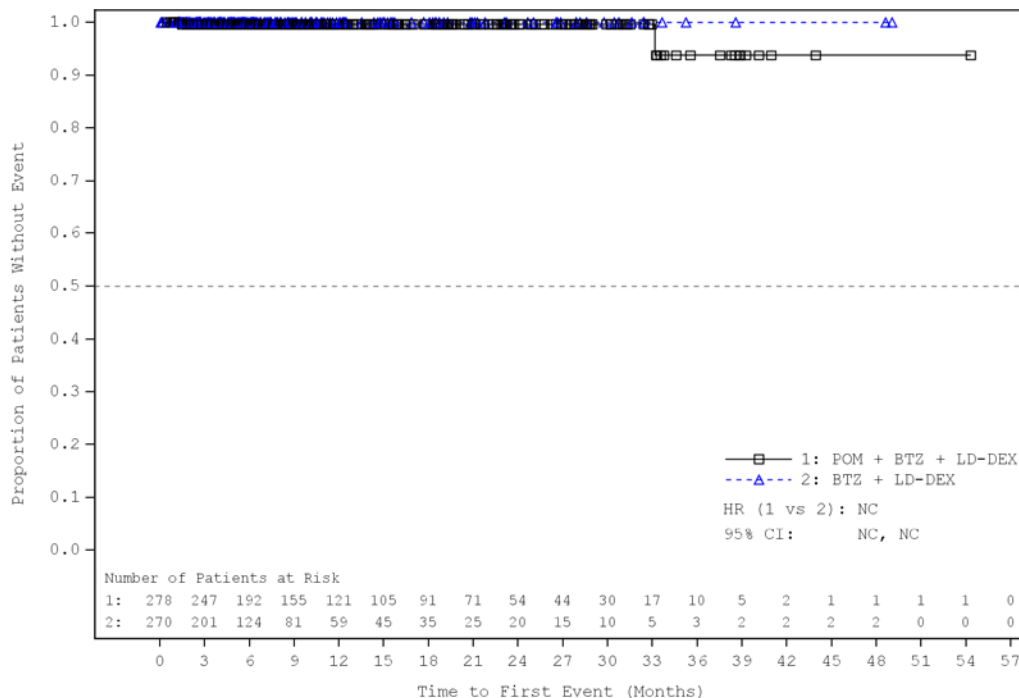
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Guillain-Barre-Syndrom  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



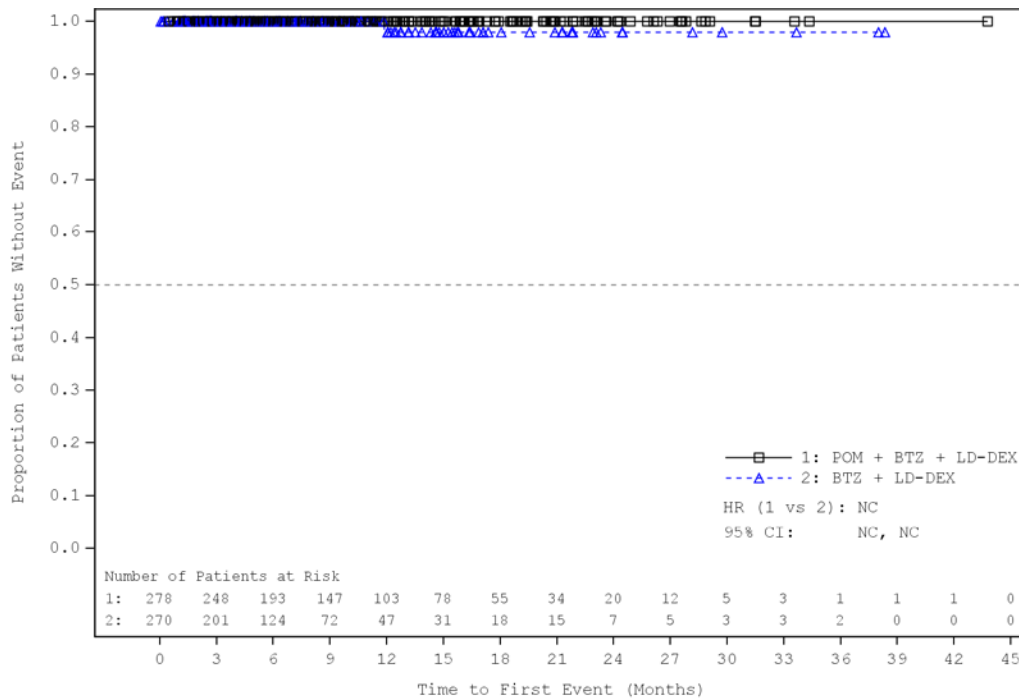
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Hypersensitivität  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



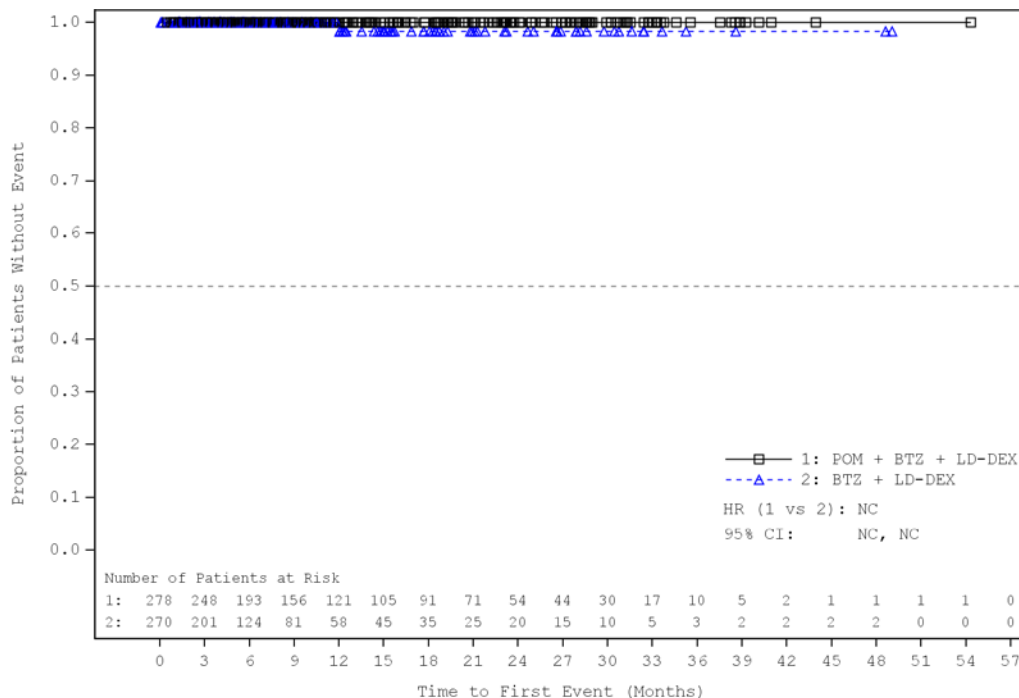
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Hypersensitivität  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

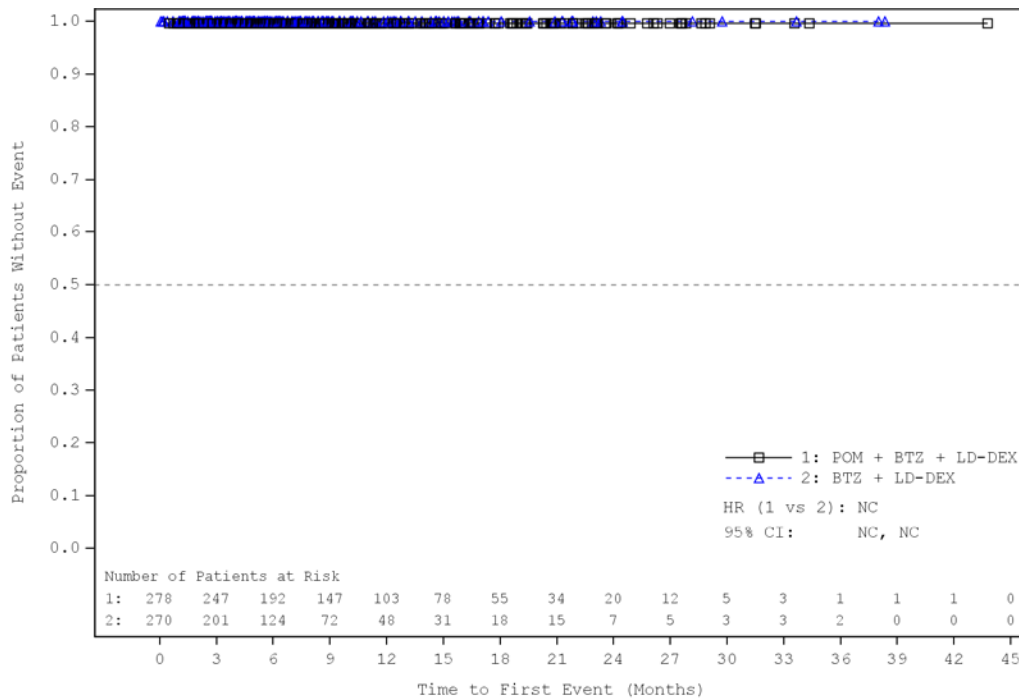
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Teratogenität  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

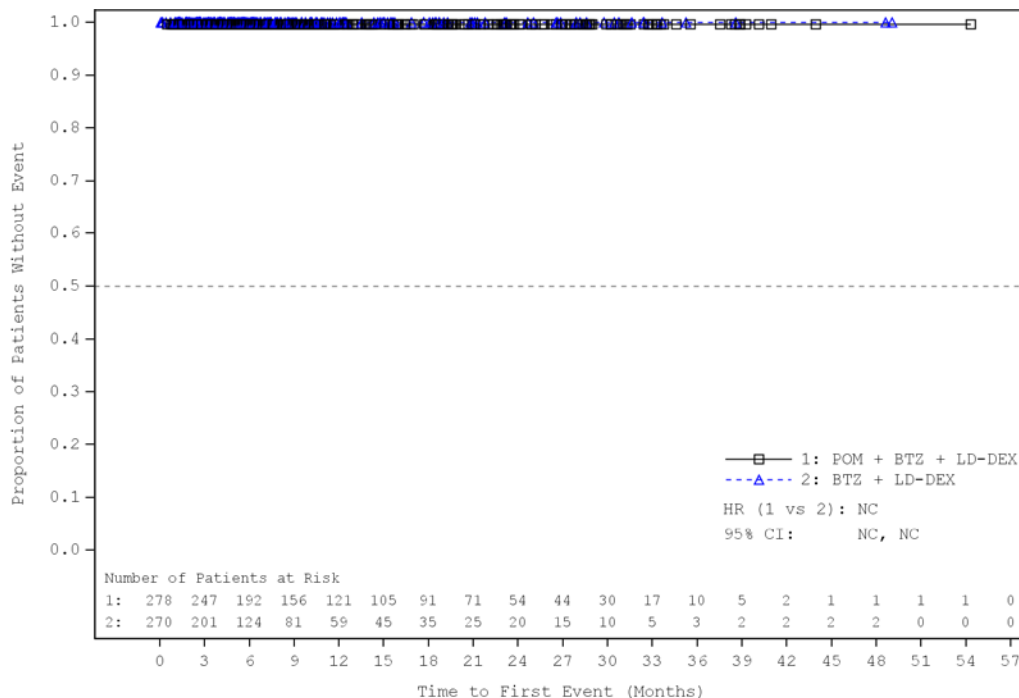
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Teratogenität  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.





Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 1. Datenschnitt – Tumorlyse-Syndrom  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zum 2. Datenschnitt – Tumorlyse-Syndrom  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

**Detaildarstellung unerwünschter Ereignisse nach Preferred Term*****Unerwünschte Ereignisse CTCAE ≥ Grad 3 mit einer Häufigkeit ≥ 5 % in mindestens einer Behandlungsgruppe***

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Nebenwirkungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Unerwünschte Ereignisse CTCAE ≥ Grad 3 nach Preferred Term mit einer Häufigkeit ≥ 5 % in mind. einer Behandlungsgruppe

Studie/ Studienarm	Teilnehmer mit mind. einem UE CTCAE ≥ Grad 3 nach PT n (%)	Gesamtinzidenzrate			Expositionszeit- adjustierte Inzidenzrate <sup>d</sup>	Time-to-Event-Analyse <sup>f</sup>	
		OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>c</sup> [95 %-KI]	RD [95 %-KI]		Rate Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Median (Wochen) [95 %-KI]
<b>MM-007</b>							
<b>1. Datenschnitt<sup>i</sup></b>							
<b>Pneumonie</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	32 (11,5)	1,94 [1,05; 3,58]	1,83 [1,04; 3,21]	0,05 [0,00; 0,10]	1,24 [0,69; 2,23]; 0,479	n. b. [n. b.; n. b.]	1,52 [0,84; 2,75]; 0,166
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	17 (6,3)					n. b. [n. b.; n. b.]	
<b>Fatigue</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	23 (8,3)	2,35 [1,09; 5,03]	2,23 [1,08; 4,60]	0,05 [0,01; 0,09]	1,52 [0,72; 3,21]; 0,267	n. b. [n. b.; n. b.]	1,97 [0,93; 4,14]; 0,075
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	10 (3,7)					n. b. [n. b.; n. b.]	
<b>Periphere sensorische Neuropathie</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	23 (8,3)	1,94 [0,94; 3,98]	1,86 [0,95; 3,67]	0,04 [0,00; 0,08]	1,29 [0,64; 2,60]; 0,472	n. b. [136,3; n. b.]	1,51 [0,75; 3,05]; 0,247
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	12 (4,4)					n. b. [n. b.; n. b.]	

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

Studie/ Studienarm	Teilnehmer mit mind. einem UE CTCAE ≥ Grad 3 nach PT n (%)	Gesamtinzidenzrate			Expositionszeit- adjustierte Inzidenzrate <sup>d</sup>	Time-to-Event-Analyse <sup>f</sup>	
		OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>c</sup> [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	Rate Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Median (Wochen) [95 %-KI]	HR <sup>g</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>h</sup>
<b>Synkope</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	14 (5,0)	2,33 [0,88; 6,16]	2,27 [0,88; 5,81]	0,03 [0,00; 0,06]	1,53 [0,59; 3,98]; 0,386	n. b. [n. b.; n. b.]	2,00 [0,77; 5,22]; 0,155
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	6 (2,2)					n. b. [n. b.; n. b.]	
<b>Diarrhö</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	20 (7,2)	2,25 [1,00; 5,03]	2,16 [1,00; 4,66]	0,04 [0,00; 0,08]	1,44 [0,66; 3,17]; 0,362	n. b. [n. b.; n. b.]	1,59 [0,72; 3,52]; 0,249
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	9 (3,3)					n. b. [n. b.; n. b.]	
<b>Thrombozytopenie</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	76 (27,3)	0,91 [0,63; 1,32]	0,93 [0,72; 1,22]	-0,02 [-0,09; 0,06]	0,59 [0,43; 0,81]; 0,001	n. b. [n. b.; n. b.]	0,92 [0,67; 1,26]; 0,615
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	79 (29,3)					n. b. [n. b.; n. b.]	
<b>Neutropenie</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	116 (41,7)	7,69 [4,71; 12,54]	4,90 [3,24; 7,42]	0,33 [0,27; 0,40]	4,40 [2,81; 6,89]; < 0,001	83,1 [69,0; n. b.]	5,18 [3,31; 8,11]; < 0,001
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	23 (8,5)					n. b. [n. b.; n. b.]	

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

Studie/ Studienarm	Teilnehmer mit mind. einem UE CTCAE ≥ Grad 3 nach PT n (%)	Gesamtinzidenzrate			Expositionszeit- adjustierte Inzidenzrate <sup>d</sup>	Time-to-Event-Analyse <sup>f</sup>	
		OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>c</sup> [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	Rate Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Median (Wochen) [95 %-KI]	HR <sup>g</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>h</sup>
<b>Anämie</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	39 (14,0)	1,00 [0,62; 1,61]	1,00 [0,66; 1,51]	0,00 [-0,06; 0,06]	0,65 [0,42; 1,02]; 0,063	n. b. [n. b.; n. b.]	0,92 [0,59; 1,44]; 0,708
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	38 (14,1)					n. b. [n. b.; n. b.]	
<b>Leukopenie</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	15 (5,4)	3,02 [1,08; 8,44]	2,91 [1,07; 7,91]	0,04 [0,00; 0,07]	2,01 [0,73; 5,54]; 0,177	n. b. [141,3; n. b.]	2,68 [0,97; 7,40]; 0,057
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	5 (1,9)					n. b. [n. b.; n. b.]	
<b>Hypokaliämie</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	17 (6,1)	1,53 [0,70; 3,34]	1,50 [0,72; 3,15]	0,02 [-0,02; 0,06]	1,00 [0,47; 2,14]; 0,997	n. b. [n. b.; n. b.]	1,13 [0,53; 2,43]; 0,748
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	11 (4,1)					n. b. [n. b.; n. b.]	
<b>Hyperglykämie</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	25 (9,0)	1,81 [0,92; 3,56]	1,73 [0,92; 3,26]	0,04 [0,00; 0,08]	1,13 [0,59; 2,17]; 0,720	n. b. [n. b.; n. b.]	1,51 [0,78; 2,91]; 0,222
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	14 (5,2)					n. b. [n. b.; n. b.]	

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

Studie/ Studienarm	Teilnehmer mit mind. einem UE CTCAE ≥ Grad 3 nach PT n (%)	Gesamtinzidenzrate			Expositionszeit- adjustierte Inzidenzrate <sup>d</sup>	Time-to-Event-Analyse <sup>f</sup>	
		OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>c</sup> [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	Rate Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Median (Wochen) [95 %-KI]	HR <sup>g</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>h</sup>
<b>2. Datenschnitt<sup>i</sup></b>							
<b>Pneumonie</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	33 (11,9)	2,00 [1,09; 3,69]	1,89 [1,08; 3,30]	0,06 [0,01; 0,10]	1,19 [0,66; 2,14]; 0,562	n. b. [n. b.; n. b.]	1,56 [0,86; 2,80]; 0,142
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	17 (6,3)					n. b. [n. b.; n. b.]	
<b>Fatigue</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	25 (9,0)	2,33 [1,12; 4,83]	2,21 [1,11; 4,40]	0,05 [0,01; 0,09]	1,40 [0,69; 2,85]; 0,354	n. b. [n. b.; n. b.]	1,83 [0,90; 3,73]; 0,097
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	11 (4,1)					n. b. [n. b.; n. b.]	
<b>Periphere sensorische Neuropathie</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	23 (8,3)	1,94 [0,94; 3,98]	1,86 [0,95; 3,67]	0,04 [0,00; 0,08]	1,19 [0,59; 2,40]; 0,619	n. b. [n. b.; n. b.]	1,50 [0,75; 3,03]; 0,254
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	12 (4,4)					n. b. [n. b.; n. b.]	
<b>Synkope</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	16 (5,8)	1,59 [0,71; 3,56]	1,55 [0,72; 3,36]	0,02 [-0,01; 0,06]	0,97 [0,44; 2,14]; 0,940	n. b. [n. b.; n. b.]	1,34 [0,61; 2,96]; 0,471
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	10 (3,7)					n. b. [n. b.; n. b.]	

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

Studie/ Studienarm	Teilnehmer mit mind. einem UE CTCAE ≥ Grad 3 nach PT n (%)	Gesamtinzidenzrate			Expositionszeit- adjustierte Inzidenzrate <sup>d</sup>	Time-to-Event-Analyse <sup>f</sup>	
		OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>c</sup> [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	Rate Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Median (Wochen) [95 %-KI]	HR <sup>g</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>h</sup>
<b>Diarrhö</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	21 (7,6)	2,12 [0,98; 4,60]	2,04 [0,98; 4,25]	0,04 [0,00; 0,08]	1,26 [0,59; 2,68]; 0,548	n. b. [n. b.; n. b.]	1,46 [0,68; 3,11]; 0,332
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	10 (3,7)					n. b. [n. b.; n. b.]	
<b>Thrombozytopenie</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	78 (28,1)	0,94 [0,65; 1,37]	0,96 [0,74; 1,25]	-0,01 [-0,09; 0,06]	0,57 [0,42; 0,79]; < 0,001	n. b. [150,7; n. b.]	0,94 [0,68; 1,28]; 0,685
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	79 (29,3)					n. b. [n. b.; n. b.]	
<b>Neutropenie</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	126 (45,3)	8,50 [5,25; 13,75]	5,10 [3,41; 7,63]	0,36 [0,30; 0,43]	4,46 [2,88; 6,91]; < 0,001	78,1 [62,3; 111,1]	5,27 [3,40; 8,17]; < 0,001
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	24 (8,9)					n. b. [n. b.; n. b.]	
<b>Anämie</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	40 (14,4)	1,00 [0,62; 1,60]	1,00 [0,66; 1,50]	0,00 [-0,06; 0,06]	0,61 [0,39; 0,95]; 0,030	n. b. [169,0; n. b.]	0,90 [0,58; 1,40]; 0,640
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	39 (14,4)					n. b. [n. b.; n. b.]	

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

Studie/ Studienarm	Teilnehmer mit mind. einem UE CTCAE ≥ Grad 3 nach PT n (%)	Gesamtinzidenzrate			Expositionszeit- adjustierte Inzidenzrate <sup>d</sup>	Time-to-Event-Analyse <sup>f</sup>	
		OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>c</sup> [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	Rate Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Median (Wochen) [95 %-KI]	HR <sup>g</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>h</sup>
<b>Leukopenie</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	15 (5,4)	3,02 [1,08; 8,44]	2,91 [1,07; 7,91]	0,04 [0,00; 0,07]	1,87 [0,68; 5,16]; 0,225	n. b. [n. b.; n. b.]	2,56 [0,93; 7,09]; 0,070
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	5 (1,9)					n. b. [n. b.; n. b.]	
<b>Hypokaliämie</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	18 (6,5)	1,63 [0,76; 3,52]	1,59 [0,76; 3,30]	0,02 [-0,01; 0,06]	0,99 [0,47; 2,10]; 0,982	n. b. [n. b.; n. b.]	1,18 [0,55; 2,52]; 0,665
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	11 (4,1)					n. b. [n. b.; n. b.]	

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

Studie/ Studienarm	Teilnehmer mit mind. einem UE CTCAE ≥ Grad 3 nach PT n (%)	Gesamtinzidenzrate			Expositionszeit- adjustierte Inzidenzrate <sup>d</sup>	Time-to-Event-Analyse <sup>f</sup>	
		OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>c</sup> [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	Rate Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Median (Wochen) [95 %-KI]	HR <sup>g</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>h</sup>
<b>Hyperglykämie</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	26 (9,4)	2,04 [1,03; 4,06]	1,94 [1,02; 3,70]	0,05 [0,00; 0,09]	1,18 [0,60; 2,30]; 0,629	n. b. [n. b.; n. b.]	1,69 [0,86; 3,30]; 0,125
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	13 (4,8)					n. b. [n. b.; n. b.]	
<p>a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population).                      b: OR (inkl. 95 %-KI) basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit dem Term für die Behandlungsgruppe. Beim Auftreten von Nullzellen wurde kein OR berechnet.                      c: RR (inkl. 95 %-KI) basierend auf einer Annahme der Standard-Normalverteilung. Beim Auftreten von einer Nullzelle wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.                      d: Die Expositionszeit in Jahren wurde berechnet als Unterschied zwischen dem Zeitpunkt der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt des ersten Ereignisses, der letzten Studienmedikation +28 Tage, Zeitpunkt des Todes oder dem Zeitpunkt des Studienabbruchs (je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat).                      e: Rate Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) basierend auf einer Poisson-Regression adjustiert nach Behandlungsgruppe.                      f: Die Zeit bis zum Ereignis war definiert als die Zeit von der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt des ersten Ereignisses. Studienteilnehmer, die vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind oder nicht mehr nachverfolgt werden konnten (Lost-to-follow-up) und bis zum Zeitpunkt der Datenauswertung kein Ereignis aufwiesen, wurden zum letzten verfügbaren Erhebungszeitpunkt zensiert. Studienteilnehmer ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Studienmedikation +28 Tage, Zeitpunkt des Todes oder dem Zeitpunkt des Studienabbruchs (je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat) zensiert.                      g: HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem Term für die Behandlungsgruppe.                      h: p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test.                      i: Der präspezifizierte 1. Datenschnitt erfolgte zum 26.10.2017. Im Rahmen der Zulassungserweiterung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte zum 15.09.2018 ein nicht präspezifizierter 2. Datenschnitt.                      Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.                      Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)</p>							



### ***Hauptanalyse***

Die unerwünschten Ereignisse mit einem CTCAE  $\geq$  Grad 3, die in mindestens einer Behandlungsgruppe bei mehr als 5 % der Studienteilnehmer auftraten, sind in Tabelle 4-43 zusammengefasst. Zwischen den Behandlungsgruppen zeigten sich in der Hauptanalyse für die meisten der unerwünschten Ereignisse zu beiden Datenschnitten keine statistisch signifikanten Unterschiede.

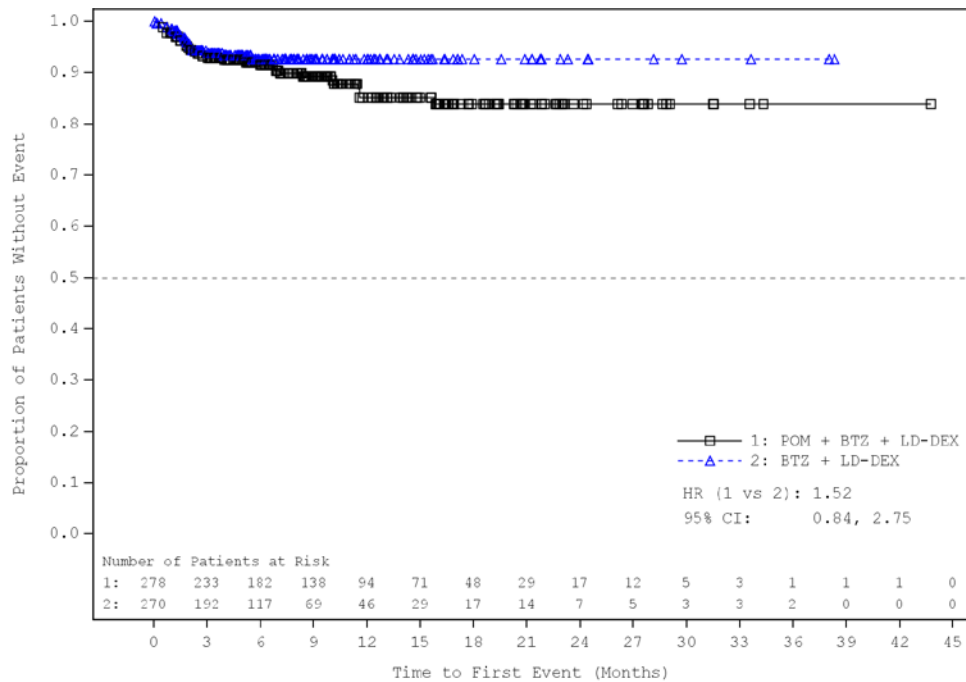
Zum 1. Datenschnitt zeigte sich gegenüber Vd ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von PVd für das unerwünschte Ereignis Thrombozytopenie (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,59 [0,43; 0,81]; p-Wert = 0,001). Dieses Ergebnis wurde im 2. Datenschnitt bestätigt (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,57 [0,42; 0,79]; p-Wert < 0,001).

Für das unerwünschte Ereignis Anämie zeigte sich zum 1. Datenschnitt ein numerischer Unterschied zugunsten von PVd (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,65 [0,42; 1,02]; p-Wert = 0,063). Zum 2. Datenschnitt war der Unterschied statistisch signifikant zugunsten von PVd (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,61 [0,39; 0,95]; p-Wert = 0,030).

Die Rate aufgetretener Neutropenien war zu beiden Datenschnitten im PVd-Arm signifikant höher als im Vd-Arm (1. Datenschnitt: Rate Ratio [95 %-KI]: 4,40 [2,81; 6,89]; p-Wert < 0,001; 2. Datenschnitt: Rate Ratio [95 %-KI]: 4,46 [2,88; 6,91]; p-Wert < 0,001).

### ***Ergänzende Analyse***

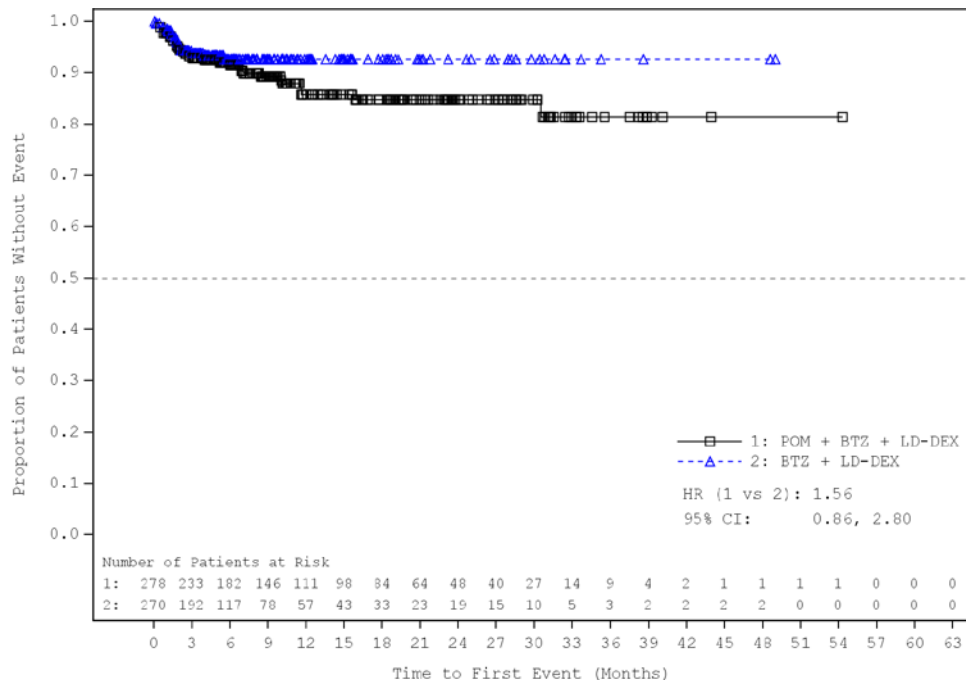
Bei der ergänzenden Time-to-Event-Analyse zeigten sich in der Kategorie unerwünschte Ereignisse mit CTCAE  $\geq$  Grad 3, die in mindestens einem der Studienarme mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % auftraten, bei den unerwünschten Ereignissen Thrombozytopenie und Anämie keine statistisch signifikanten Unterschiede zum 2. Datenschnitt. Da die Time-to-Event-Analyse nur die Dauer bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses untersucht und die Tatsache vernachlässigt, dass das unerwünschte Ereignis auch im weiteren Verlauf der Studie wieder auftreten kann, sollte das Ergebnis der Time-to-Event-Analyse mit Vorsicht interpretiert werden. Daher werden die Ergebnisse nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurven für das unerwünschte Ereignis Pneumonie mit CTCAE  $\geq$  Grad 3 zum 1. Datenschnitt

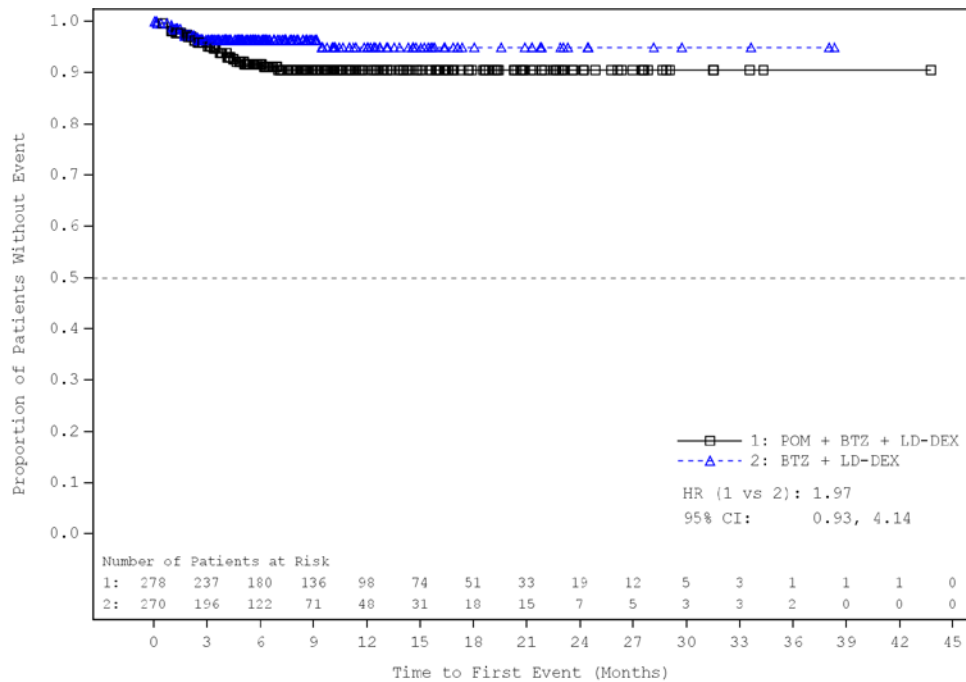
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurven für das unerwünschte Ereignis Pneumonie mit CTCAE  $\geq$  Grad 3 zum 2. Datenschnitt

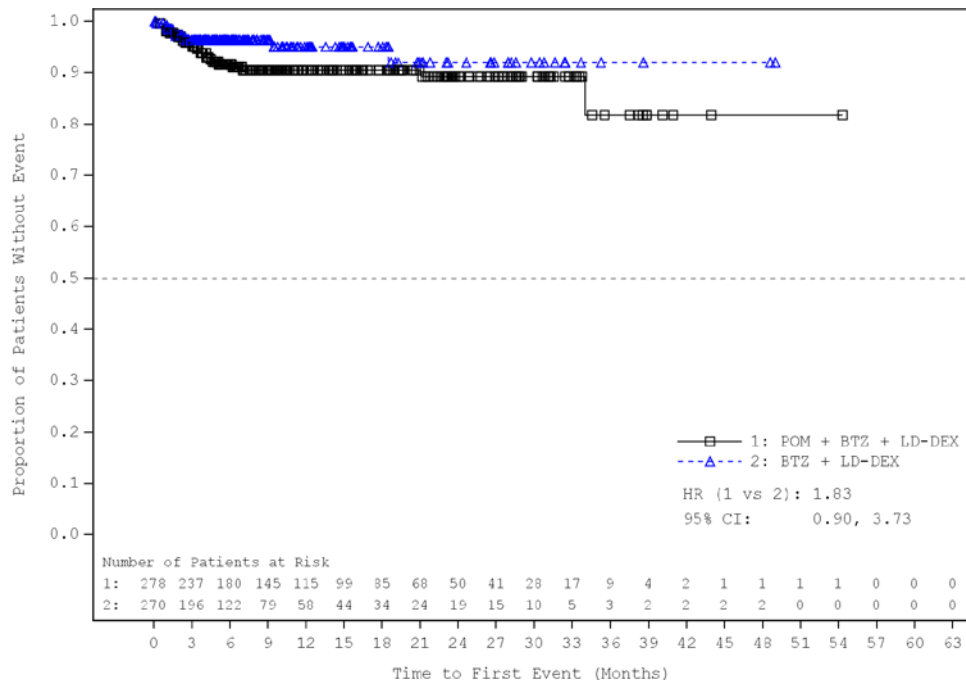
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurven für das unerwünschte Ereignis Fatigue mit CTCAE  $\geq$  Grad 3 zum 1. Datenschnitt

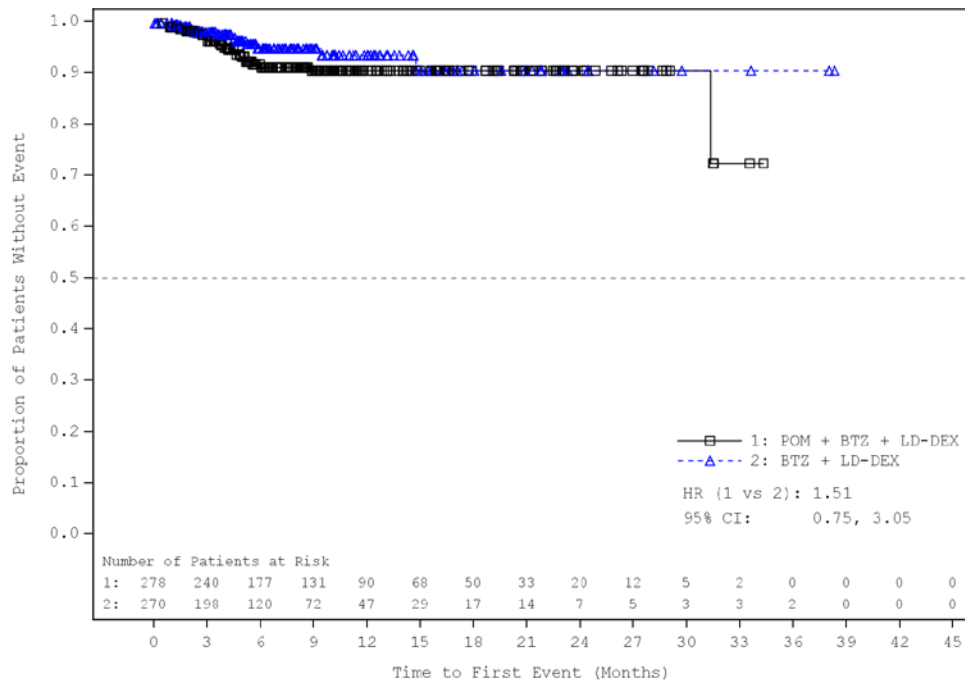
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

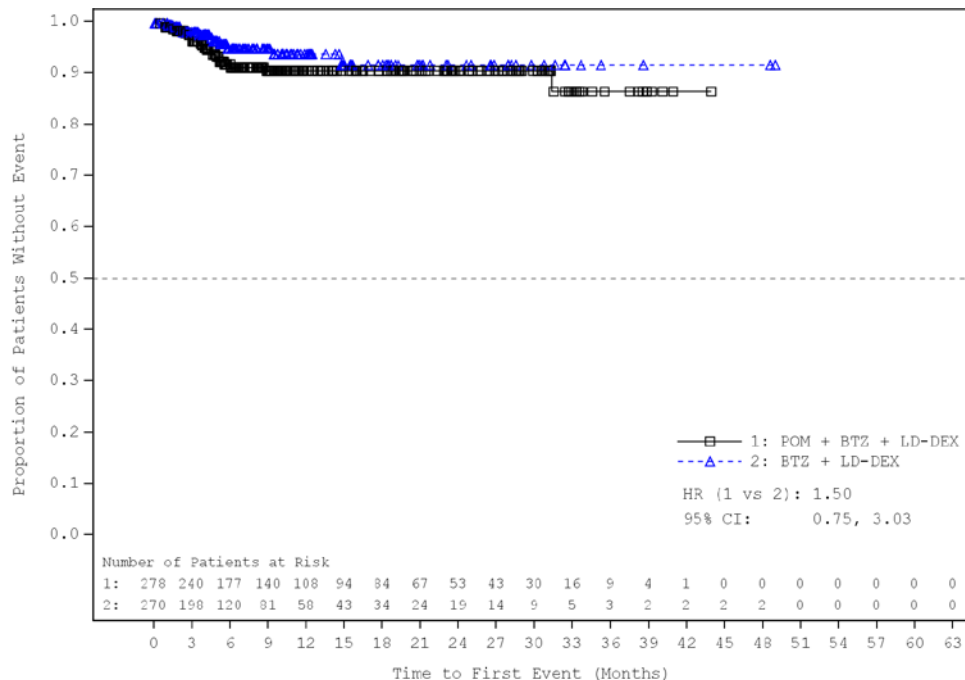
Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurven für das unerwünschte Ereignis Fatigue mit CTCAE  $\geq$  Grad 3 zum 2. Datenschnitt

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



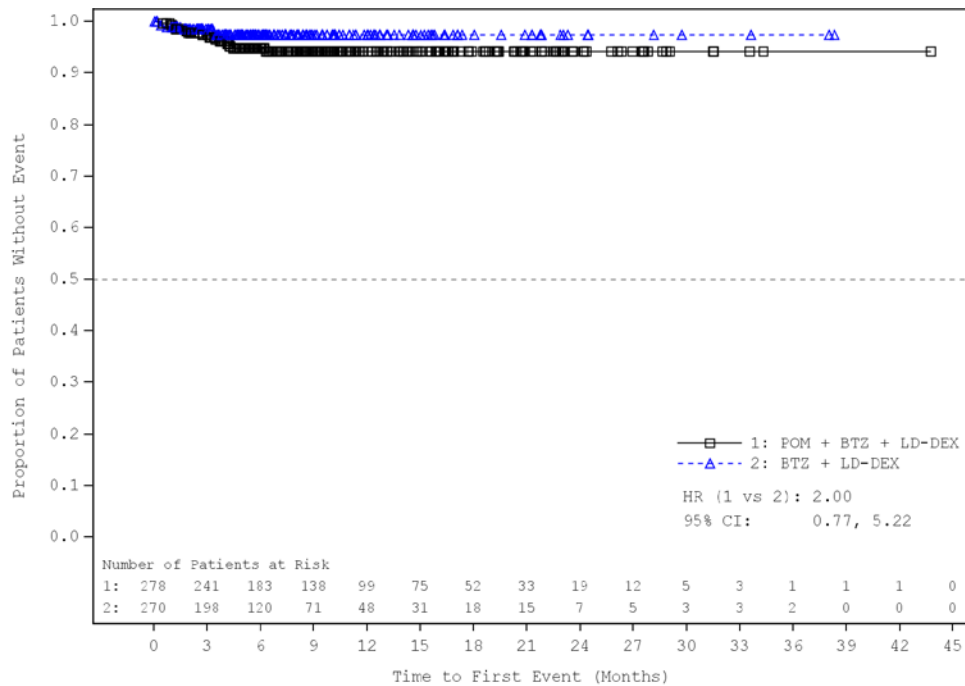
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurven für das unerwünschte Ereignis Periphere sensorische Neuropathie mit CTCAE  $\geq$  Grad 3 zum 1. Datenschnitt  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

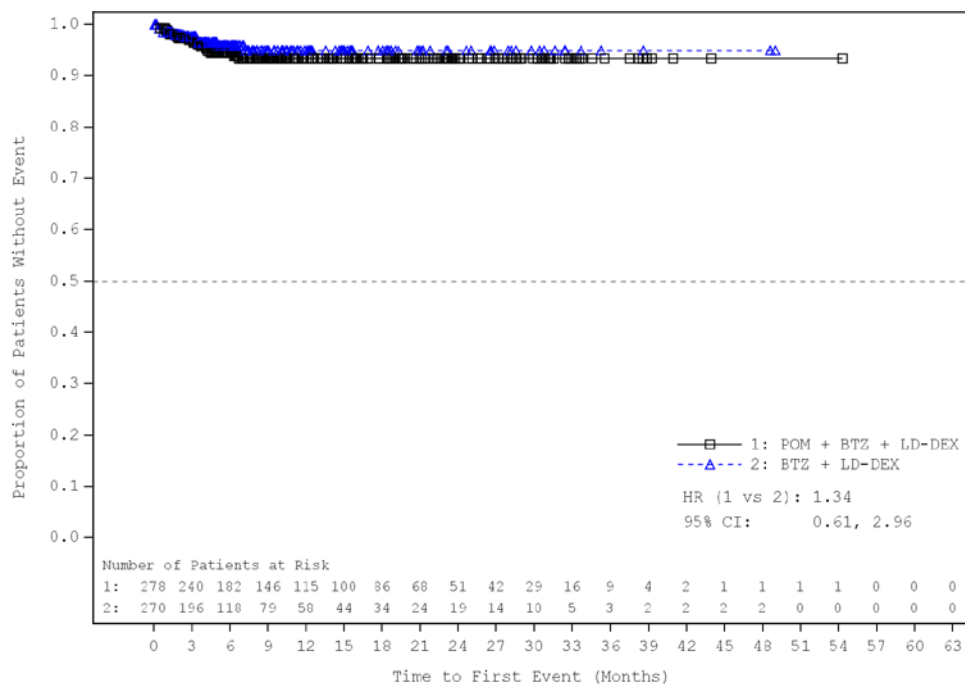
Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurven für das unerwünschte Ereignis Periphere sensorische Neuropathie mit CTCAE  $\geq$  Grad 3 zum 2. Datenschnitt  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurven für das unerwünschte Ereignis Synkope mit CTCAE  $\geq$  Grad 3 zum 1. Datenschnitt

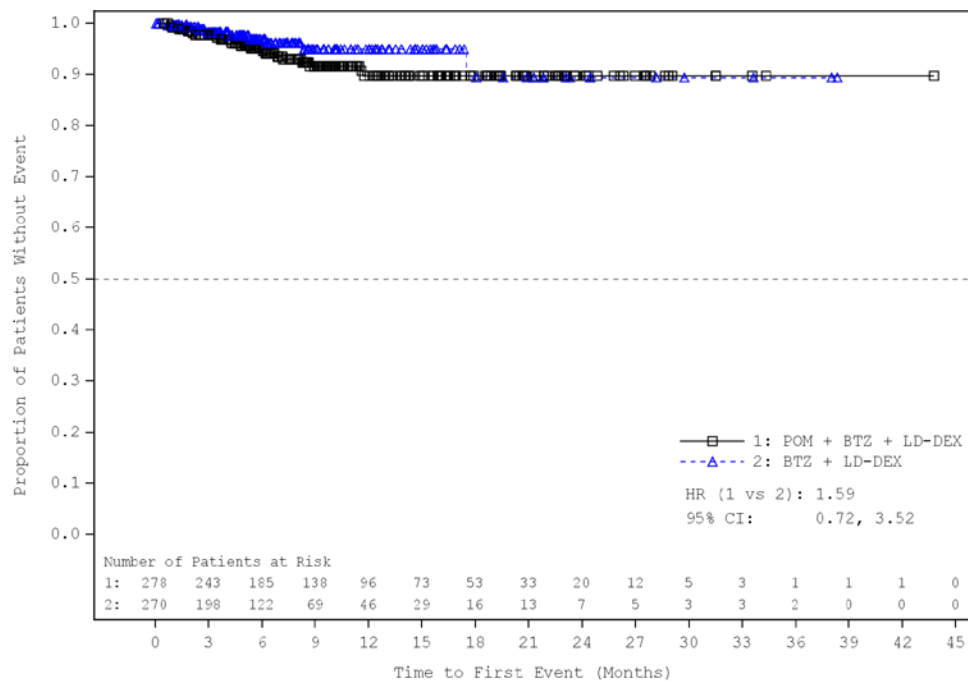
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurven für das unerwünschte Ereignis Synkope mit CTCAE  $\geq$  Grad 3 zum 2. Datenschnitt

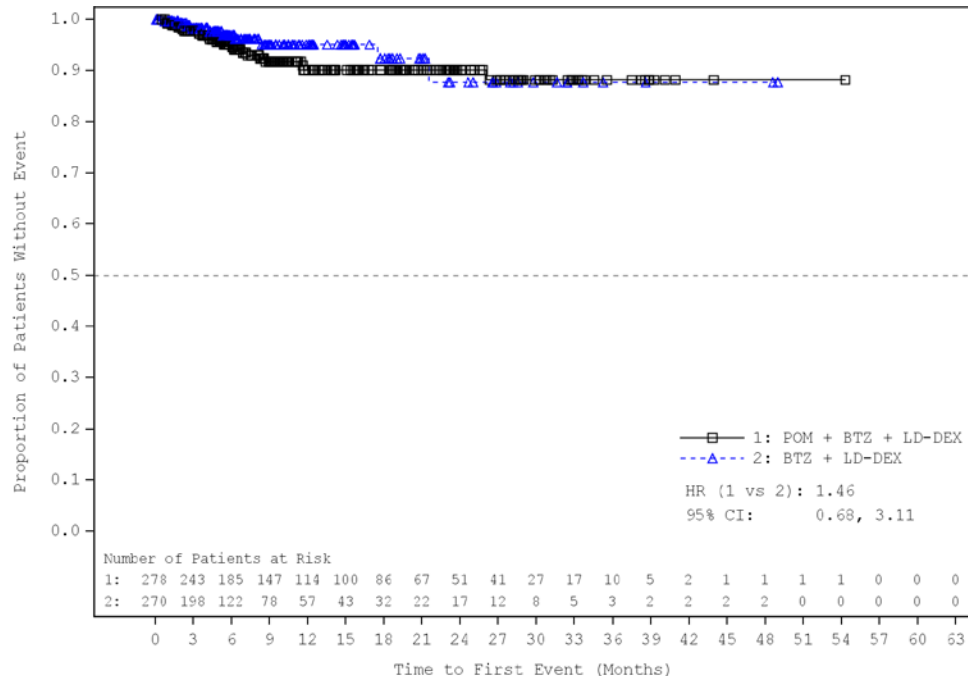
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurven für das unerwünschte Ereignis Diarrhö mit CTCAE  $\geq$  Grad 3 zum 1. Datenschnitt

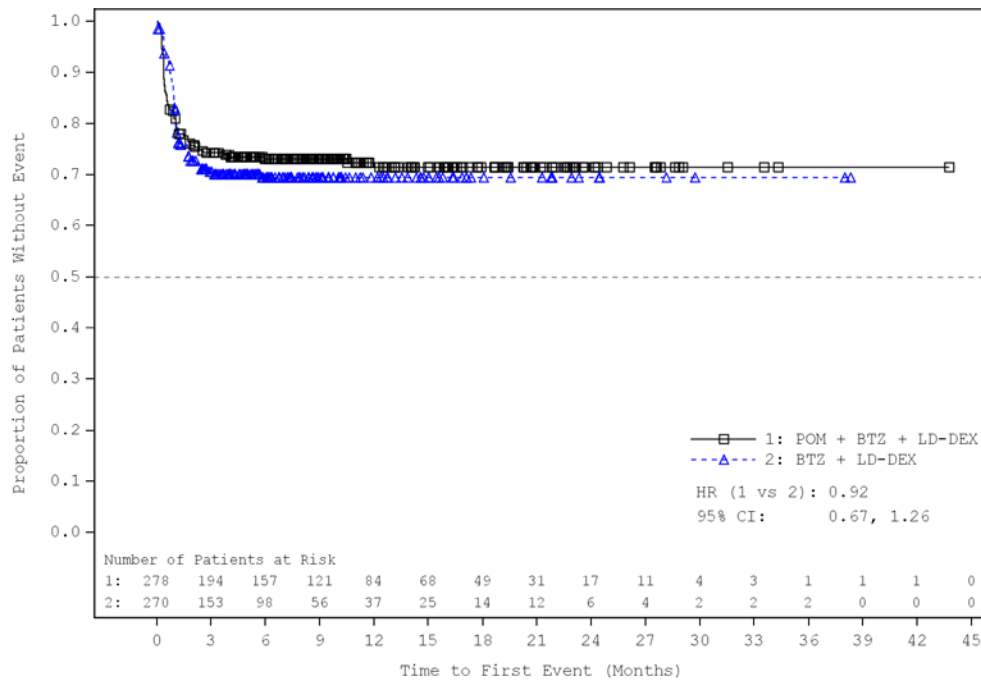
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurven für das unerwünschte Ereignis Diarrhö mit CTCAE  $\geq$  Grad 3 zum 2. Datenschnitt

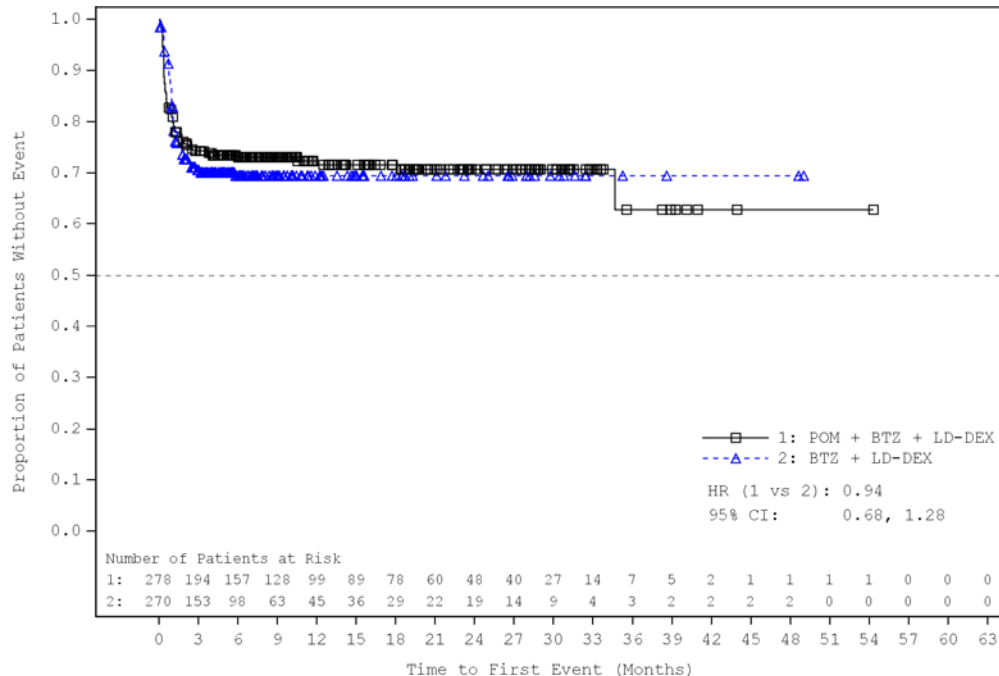
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurven für das unerwünschte Ereignis Thrombozytopenie mit CTCAE ≥ Grad 3 zum 1. Datenschnitt

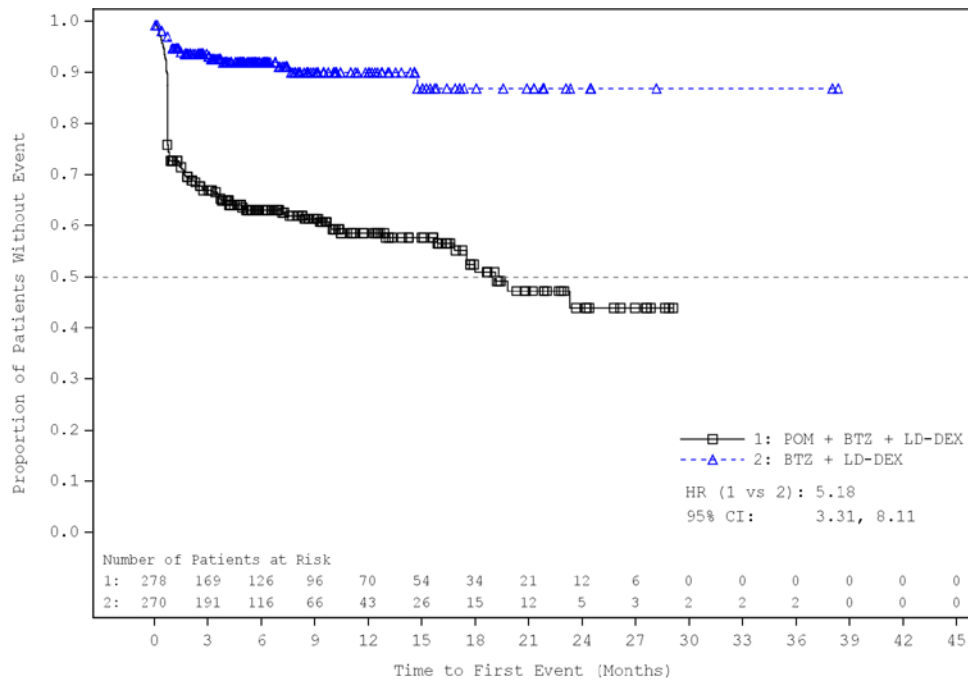
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurven für das unerwünschte Ereignis Thrombozytopenie mit CTCAE ≥ Grad 3 zum 2. Datenschnitt

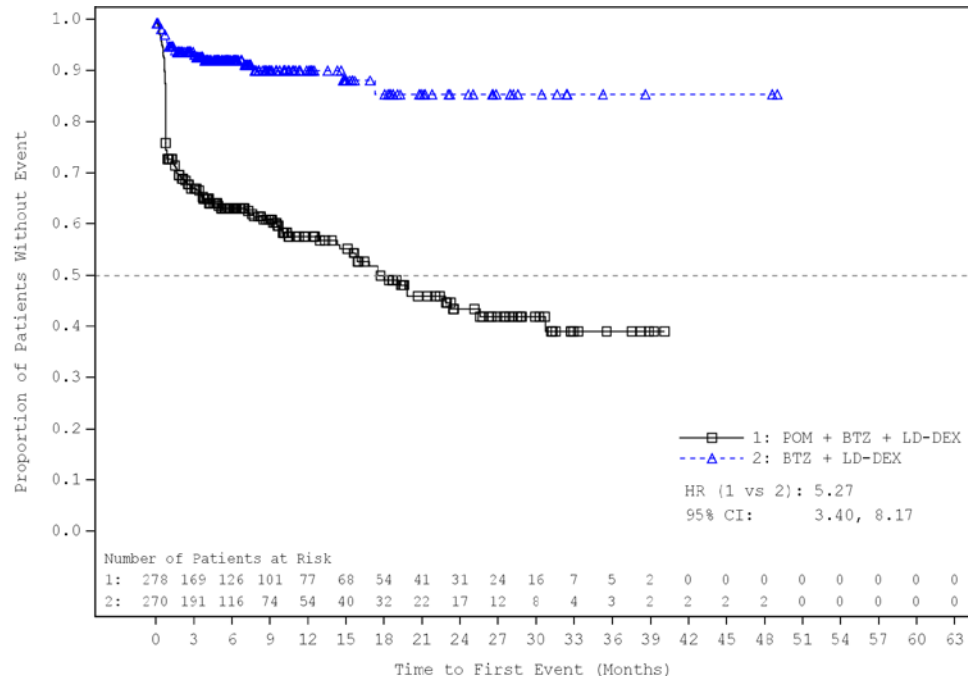
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurven für das unerwünschte Ereignis Neutropenie mit CTCAE  $\geq$  Grad 3 zum 1. Datenschnitt

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

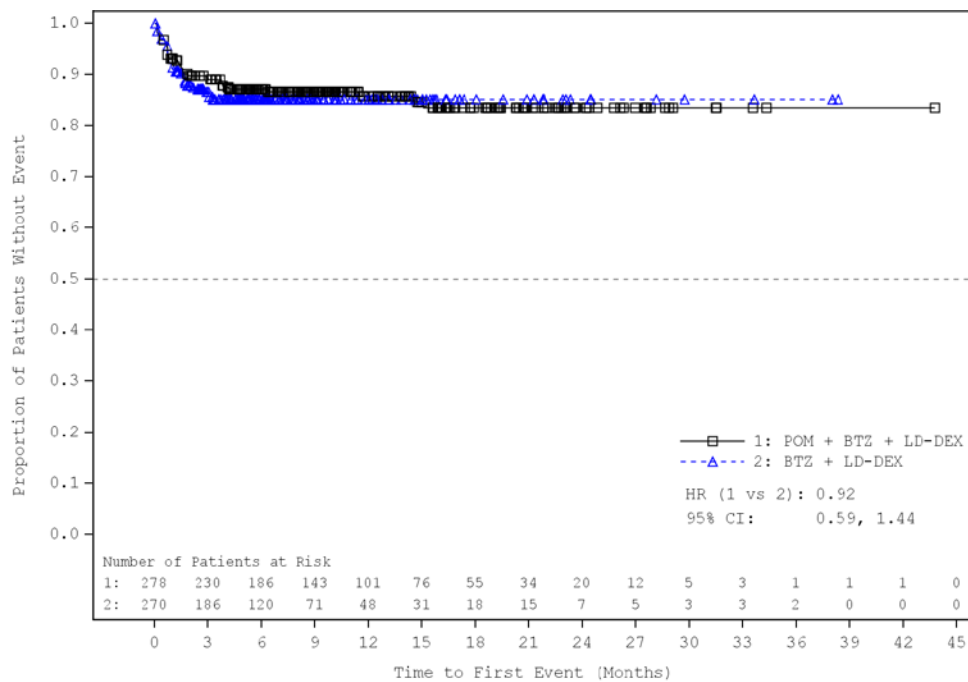


Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurven für das unerwünschte Ereignis Neutropenie mit CTCAE  $\geq$  Grad 3 zum 2. Datenschnitt

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

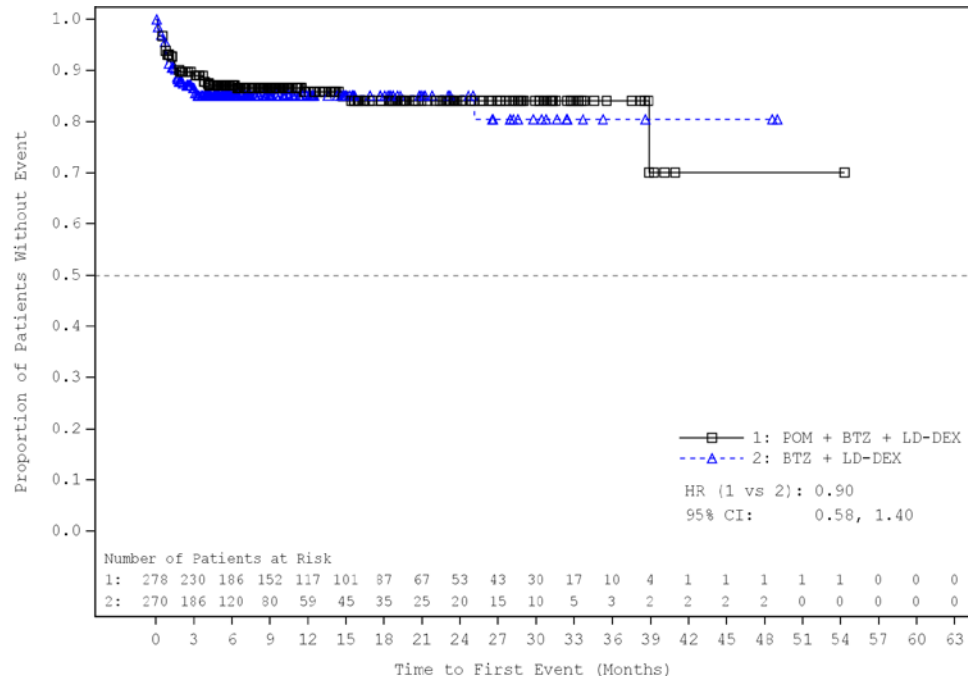




Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurven für das unerwünschte Ereignis Anämie mit CTCAE  $\geq$  Grad 3 zum 1. Datenschnitt

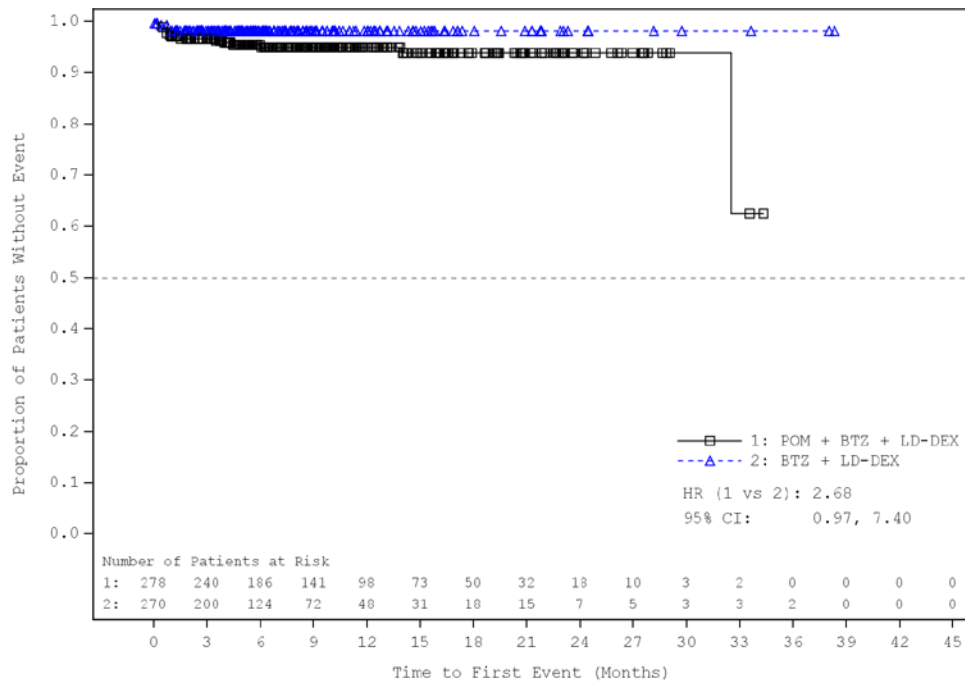
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Kurven für das unerwünschte Ereignis Anämie mit CTCAE  $\geq$  Grad 3 zum 2. Datenschnitt

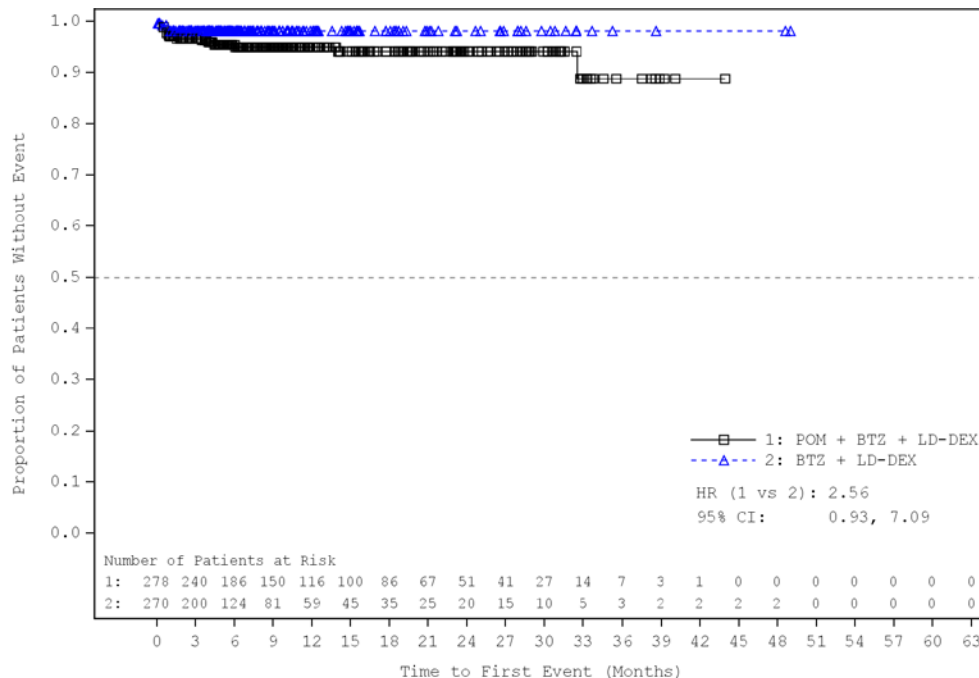
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Kurven für das unerwünschte Ereignis Leukopenie mit CTCAE  $\geq$  Grad 3 zum 1. Datenschnitt

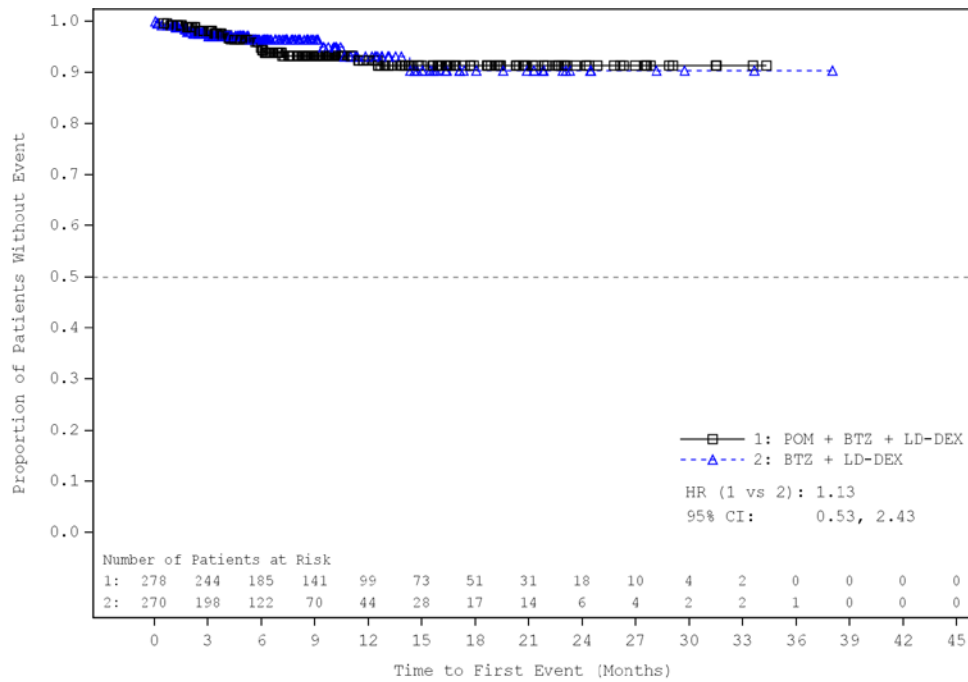
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Kurven für das unerwünschte Ereignis Leukopenie mit CTCAE  $\geq$  Grad 3 zum 2. Datenschnitt

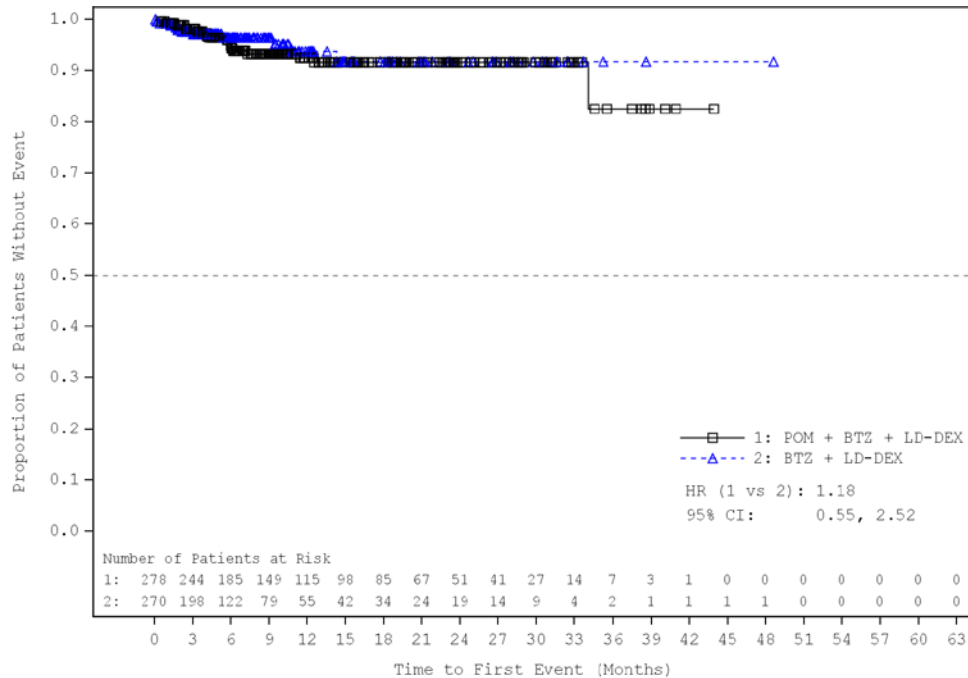
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Kurven für das unerwünschte Ereignis Hypokaliämie mit CTCAE  $\geq$  Grad 3 zum 1. Datenschnitt

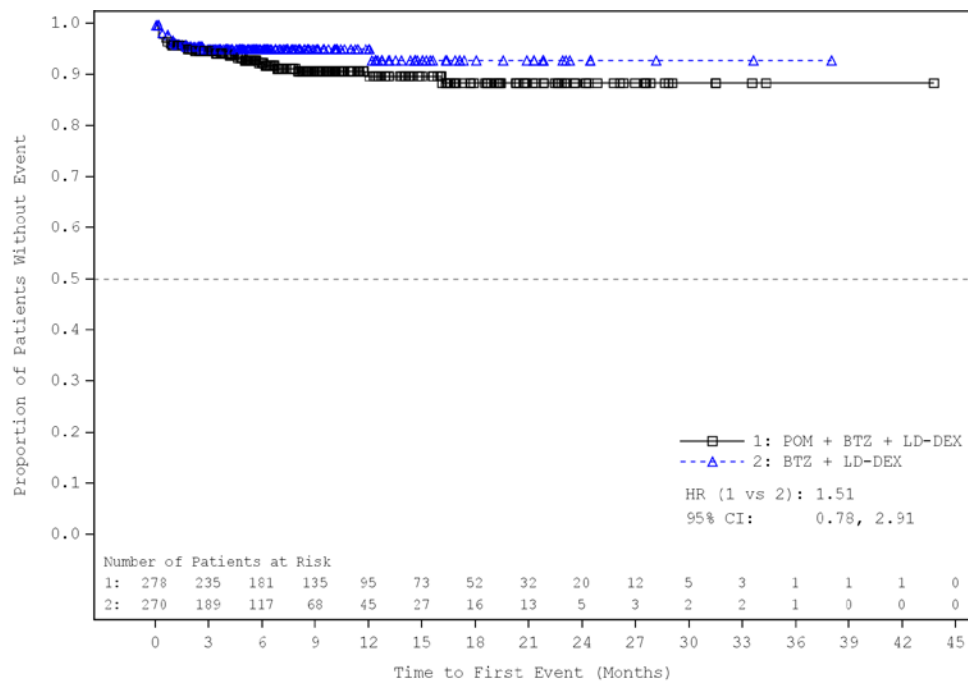
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Kurven für das unerwünschte Ereignis Hypokaliämie mit CTCAE  $\geq$  Grad 3 zum 2. Datenschnitt

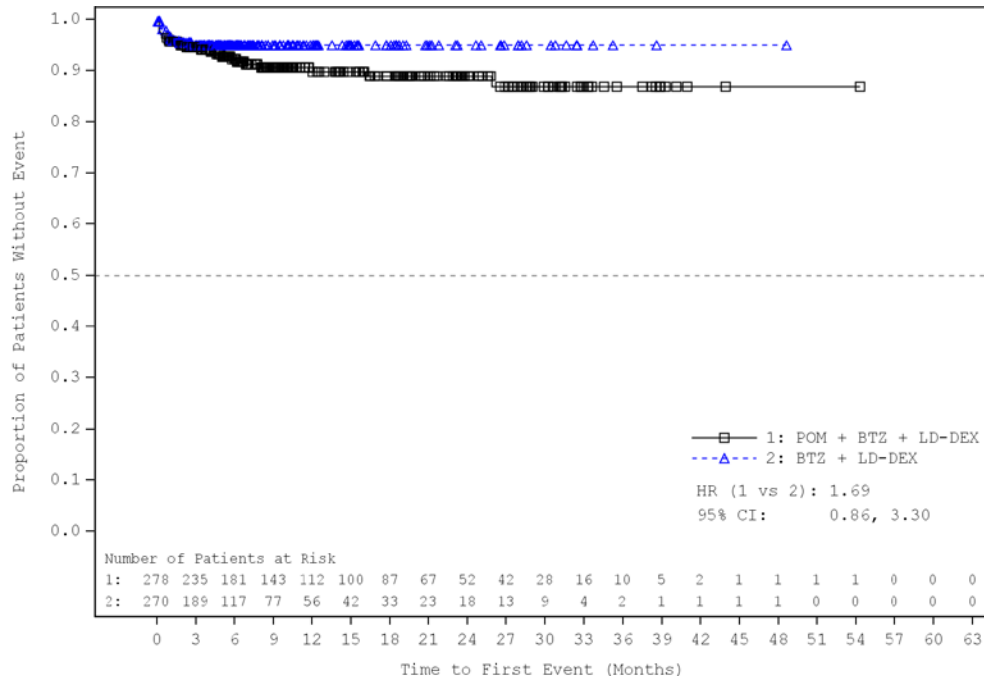
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Kurven für das unerwünschte Ereignis Hyperglykämie mit CTCAE  $\geq$  Grad 3 zum 1. Datenschnitt

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Kurven für das unerwünschte Ereignis Hyperglykämie mit CTCAE  $\geq$  Grad 3 zum 2. Datenschnitt

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit  $\geq 2\%$  in mindestens einer Behandlungsgruppe**

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Nebenwirkungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Preferred Term mit einer Häufigkeit  $\geq 2\%$  in mind. einer Behandlungsgruppe

Studie/ Studienarm	Teilnehmer mit mind. einem SUE nach PT n (%)	Gesamtinzidenzrate			Expositionszeit- adjustierte Inzidenzrate <sup>d</sup>	Time-to-Event-Analyse <sup>f</sup>	
		OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>c</sup> [95 %-KI]	RD [95 %-KI]		Rate Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Median (Wochen) [95 %-KI]
<b>MM-007</b>							
<b>1. Datenschnitt<sup>i</sup></b>							
<b>Pneumonie</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	32 (11,5)	1,94 [1,05; 3,58]	1,83 [1,04; 3,21]	0,05 [0,00; 0,10]	1,26 [0,70; 2,28]; 0,439	n. b. [n. b.; n. b.]	1,49 [0,82; 2,69]; 0,188
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	17 (6,3)					n. b. [n. b.; n. b.]	
<b>Influenza</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	8 (2,9)	1,97 [0,59; 6,62]	1,94 [0,59; 6,38]	0,01 [-0,01; 0,04]	1,26 [0,38; 4,21]; 0,702	n. b. [n. b.; n. b.]	1,59 [0,48; 5,32]; 0,451
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	4 (1,5)					n. b. [n. b.; n. b.]	
<b>Infektion der unteren Atemwege</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	8 (2,9)	3,97 [0,84; 18,87]	3,88 [0,83; 18,13]	0,02 [0,00; 0,04]	2,60 [0,55; 12,27]; 0,228	n. b. [n. b.; n. b.]	3,01 [0,63; 14,31]; 0,166
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	2 (0,7)					n. b. [n. b.; n. b.]	

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

Studie/ Studienarm	Teilnehmer mit mind. einem SUE nach PT n (%)	Gesamtinzidenzrate			Expositionszeit- adjustierte Inzidenzrate <sup>d</sup>	Time-to-Event-Analyse <sup>f</sup>	
		OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>c</sup> [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	Rate Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Median (Wochen) [95 %-KI]	HR <sup>g</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>h</sup>
<b>Infektion der Atemwege</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	6 (2,2)	n. b.	12,63 [0,71; 223,07]	0,02 [0,00; 0,04]	n. b.	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	0 (0,0)					n. b. [n. b.; n. b.]	
<b>Septischer Schock</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	6 (2,2)	n. b.	12,63 [0,71; 223,07]	0,02 [0,00; 0,04]	n. b.	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	0 (0,0)					n. b. [n. b.; n. b.]	
<b>Pyrexie</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	11 (4,0)	2,18 [0,75; 6,37]	2,14 [0,75; 6,07]	0,02 [-0,01; 0,05]	1,43 [0,50; 4,14]; 0,505	n. b. [n. b.; n. b.]	1,72 [0,59; 4,97]; 0,319
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	5 (1,9)					n. b. [n. b.; n. b.]	
<b>Allgemeine Gesundheitsverschlechterung</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	5 (1,8)	0,53 [0,18; 1,61]	0,54 [0,18; 1,59]	-0,02 [-0,04; 0,01]	0,35 [0,12; 1,06]; 0,064	n. b. [n. b.; n. b.]	0,45 [0,15; 1,36]; 0,159
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	9 (3,3)					n. b. [n. b.; n. b.]	

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

Studie/ Studienarm	Teilnehmer mit mind. einem SUE nach PT n (%)	Gesamtinzidenzrate			Expositionszeit- adjustierte Inzidenzrate <sup>d</sup>	Time-to-Event-Analyse <sup>f</sup>	
		OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>c</sup> [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	Rate Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Median (Wochen) [95 %-KI]	HR <sup>g</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>h</sup>
<b>Synkope</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	6 (2,2)	1,17 [0,35; 3,88]	1,17 [0,36; 3,77]	0,00 [-0,02; 0,03]	0,77 [0,23; 2,52]; 0,664	n. b. [n. b.; n. b.]	1,00 [0,30; 3,29]; 0,999
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	5 (1,9)					n. b. [n. b.; n. b.]	
<b>Vorhofflimmern</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	7 (2,5)	3,46 [0,71; 16,81]	3,40 [0,71; 16,22]	0,02 [0,00; 0,04]	2,25 [0,46; 10,85]; 0,313	n. b. [n. b.; n. b.]	2,57 [0,53; 12,44]; 0,242
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	2 (0,7)					n. b. [n. b.; n. b.]	
<b>Diarrhö</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	5 (1,8)	0,81 [0,24; 2,67]	0,81 [0,25; 2,62]	0,00 [-0,03; 0,02]	0,53 [0,16; 1,74]; 0,294	n. b. [n. b.; n. b.]	0,66 [0,20; 2,17]; 0,494
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	6 (2,2)					n. b. [n. b.; n. b.]	
<b>Lungenembolie</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	8 (2,9)	7,97 [0,99; 64,16]	7,77 [0,98; 61,71]	0,03 [0,00; 0,05]	5,17 [0,64; 41,55]; 0,122	n. b. [n. b.; n. b.]	5,97 [0,74; 48,10]; 0,093
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	1 (0,4)					n. b. [n. b.; n. b.]	

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

Studie/ Studienarm	Teilnehmer mit mind. einem SUE nach PT n (%)	Gesamtinzidenzrate			Expositionszeit- adjustierte Inzidenzrate <sup>d</sup>	Time-to-Event-Analyse <sup>f</sup>	
		OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>c</sup> [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	Rate Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Median (Wochen) [95 %-KI]	HR <sup>g</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>h</sup>
<b>Akute Nierenschädigung</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	8 (2,9)	1,30 [0,45; 3,81]	1,29 [0,46; 3,68]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,86 [0,30; 2,47]; 0,772	n. b. [n. b.; n. b.]	1,00 [0,34; 2,91]; 0,998
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	6 (2,2)					n. b. [n. b.; n. b.]	
<b>2. Datenschnitt<sup>i</sup></b>							
<b>Pneumonie</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	33 (11,9)	2,00 [1,09; 3,69]	1,89 [1,08; 3,30]	0,06 [0,01; 0,10]	1,21 [0,67; 2,17]; 0,532	n. b. [n. b.; n. b.]	1,53 [0,85; 2,76]; 0,156
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	17 (6,3)					n. b. [n. b.; n. b.]	
<b>Influenza</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	10 (3,6)	2,48 [0,77; 8,01]	2,43 [0,77; 7,65]	0,02 [-0,01; 0,05]	1,48 [0,46; 4,72]; 0,510	n. b. [n. b.; n. b.]	1,88 [0,59; 6,05]; 0,288
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	4 (1,5)					n. b. [n. b.; n. b.]	
<b>Infektion der unteren Atemwege</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	10 (3,6)	2,48 [0,77; 8,01]	2,43 [0,77; 7,65]	0,02 [-0,01; 0,05]	1,51 [0,47; 4,82]; 0,487	n. b. [n. b.; n. b.]	1,63 [0,50; 5,26]; 0,416
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	4 (1,5)					n. b. [n. b.; n. b.]	



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

Studie/ Studienarm	Teilnehmer mit mind. einem SUE nach PT n (%)	Gesamtinzidenzrate			Expositionszeit- adjustierte Inzidenzrate <sup>d</sup>	Time-to-Event-Analyse <sup>f</sup>	
		OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>c</sup> [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	Rate Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Median (Wochen) [95 %-KI]	HR <sup>g</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>h</sup>
<b>Infektion der Atemwege</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	5 (1,8)	n. b.	10,68 [0,59; 192,31]	0,02 [0,00; 0,03]	n. b.	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	0 (0,0)					n. b. [n. b.; n. b.]	
<b>Septischer Schock</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	6 (2,2)	n. b.	12,63 [0,71; 223,07]	0,02 [0,00; 0,04]	n. b.	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b.
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	0 (0,0)					n. b. [n. b.; n. b.]	
<b>Pyrexie</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	11 (4,0)	2,18 [0,75; 6,37]	2,14 [0,75; 6,07]	0,02 [-0,01; 0,05]	1,33 [0,46; 3,83]; 0,598	n. b. [n. b.; n. b.]	1,71 [0,59; 4,97]; 0,320
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	5 (1,9)					n. b. [n. b.; n. b.]	
<b>Allgemeine Gesundheitsverschlechterung</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	5 (1,8)	0,53 [0,18; 1,61]	0,54 [0,18; 1,59]	-0,02 [-0,04; 0,01]	0,33 [0,11; 0,99]; 0,047	n. b. [n. b.; n. b.]	0,45 [0,15; 1,36]; 0,157
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	9 (3,3)					n. b. [n. b.; n. b.]	

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

Studie/ Studienarm	Teilnehmer mit mind. einem SUE nach PT n (%)	Gesamtinzidenzrate			Expositionszeit- adjustierte Inzidenzrate <sup>d</sup>	Time-to-Event-Analyse <sup>f</sup>	
		OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>c</sup> [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	Rate Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Median (Wochen) [95 %-KI]	HR <sup>g</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>h</sup>
<b>Synkope</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	6 (2,2)	1,17 [0,35; 3,88]	1,17 [0,36; 3,77]	0,00 [-0,02; 0,03]	0,71 [0,22; 2,35]; 0,580	n. b. [n. b.; n. b.]	1,00 [0,30; 3,29]; 1,000
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	5 (1,9)					n. b. [n. b.; n. b.]	
<b>Vorhofflimmern</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	8 (2,9)	3,97 [0,84; 18,87]	3,88 [0,83; 18,13]	0,02 [0,00; 0,04]	2,38 [0,50; 11,25]; 0,273	n. b. [n. b.; n. b.]	2,80 [0,59; 13,29]; 0,195
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	2 (0,7)					n. b. [n. b.; n. b.]	
<b>Diarrhö</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	5 (1,8)	0,81 [0,24; 2,67]	0,81 [0,25; 2,62]	0,00 [-0,03; 0,02]	0,49 [0,15; 1,62]; 0,242	n. b. [n. b.; n. b.]	0,66 [0,20; 2,17]; 0,493
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	6 (2,2)					n. b. [n. b.; n. b.]	
<b>Lungenembolie</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	8 (2,9)	7,97 [0,99; 64,16]	7,77 [0,98; 61,71]	0,03 [0,00; 0,05]	4,80 [0,60; 38,59]; 0,139	n. b. [n. b.; n. b.]	6,04 [0,75; 48,63]; 0,091
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	1 (0,4)					n. b. [n. b.; n. b.]	

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

Studie/ Studienarm	Teilnehmer mit mind. einem SUE nach PT n (%)	Gesamtinzidenzrate			Expositionszeit- adjustierte Inzidenzrate <sup>d</sup>	Time-to-Event-Analyse <sup>f</sup>	
		OR <sup>b</sup> [95 %-KI]	RR <sup>c</sup> [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	Rate Ratio <sup>e</sup> [95 %-KI]; p-Wert	Median (Wochen) [95 %-KI]	HR <sup>g</sup> [95 %-KI]; p-Wert <sup>h</sup>
<b>Akute Nierenschädigung</b>							
PVd (n = 278) <sup>a</sup>	8 (2,9)	1,30 [0,45; 3,81]	1,29 [0,46; 3,68]	0,01 [-0,02; 0,03]	0,80 [0,28; 2,30]; 0,673	n. b. [n. b.; n. b.]	1,00 [0,34; 2,90]; 0,997
Vd (n = 270) <sup>a</sup>	6 (2,2)					n. b. [n. b.; n. b.]	
<p>a: Anzahl analysierter Studienteilnehmer (Safety-Population).                      b: OR (inkl. 95 %-KI) basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit dem Term für die Behandlungsgruppe. Beim Auftreten von Nullzellen wurde kein OR berechnet.                      c: RR (inkl. 95 %-KI) basierend auf einer Annahme der Standard-Normalverteilung. Beim Auftreten von einer Nullzelle wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zelloberhäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.                      d: Die Expositionszeit in Jahren wurde berechnet als Unterschied zwischen dem Zeitpunkt der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt des ersten Ereignisses, der letzten Studienmedikation +28 Tage, Zeitpunkt des Todes oder dem Zeitpunkt des Studienabbruchs (je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat).                      e: Rate Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) basierend auf einer Poisson-Regression adjustiert nach Behandlungsgruppe.                      f: Die Zeit bis zum Ereignis war definiert als die Zeit von der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt des ersten Ereignisses. Studienteilnehmer, die vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind oder nicht mehr nachverfolgt werden konnten (Lost-to-follow-up) und bis zum Zeitpunkt der Datenauswertung kein Ereignis aufwiesen, wurden zum letzten verfügbaren Erhebungszeitpunkt zensiert. Studienteilnehmer ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Studienmedikation +28 Tage, Zeitpunkt des Todes oder dem Zeitpunkt des Studienabbruchs (je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat) zensiert.                      g: HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem Term für die Behandlungsgruppe.                      h: p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test.                      i: Der präspezifizierte 1. Datenschnitt erfolgte zum 26.10.2017. Im Rahmen der Zulassungserweiterung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte zum 15.09.2018 ein nicht präspezifizierter 2. Datenschnitt.                      Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.                      Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)</p>							

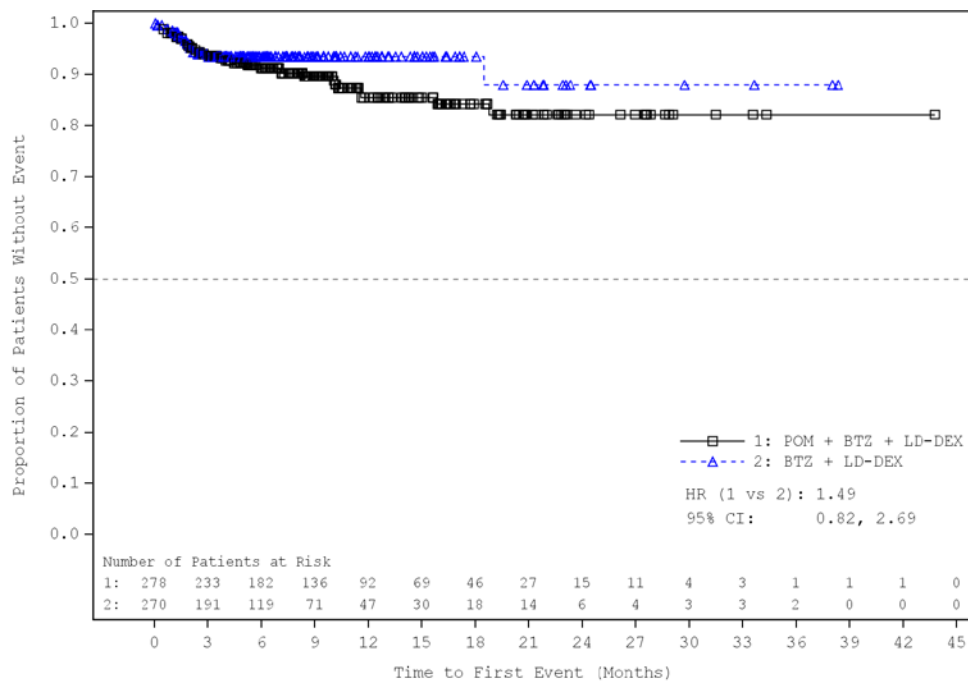
### ***Hauptanalyse***

Die Übersicht über die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die in mindestens einer Behandlungsgruppe bei mindestens 2 % der Teilnehmer auftraten, ist in Tabelle 4-44 dargestellt.

Zum 1. Datenschnitt ergab sich für keines der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für keines der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich zum 2. Datenschnitt ein statistisch signifikanter Unterschied, ausgenommen die Allgemeine Gesundheitsverschlechterung. Für dieses schwerwiegende unerwünschte Ereignis wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von PVd festgestellt (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,33 [0,11; 0,99]; p-Wert = 0,047).

### ***Ergänzende Analyse***

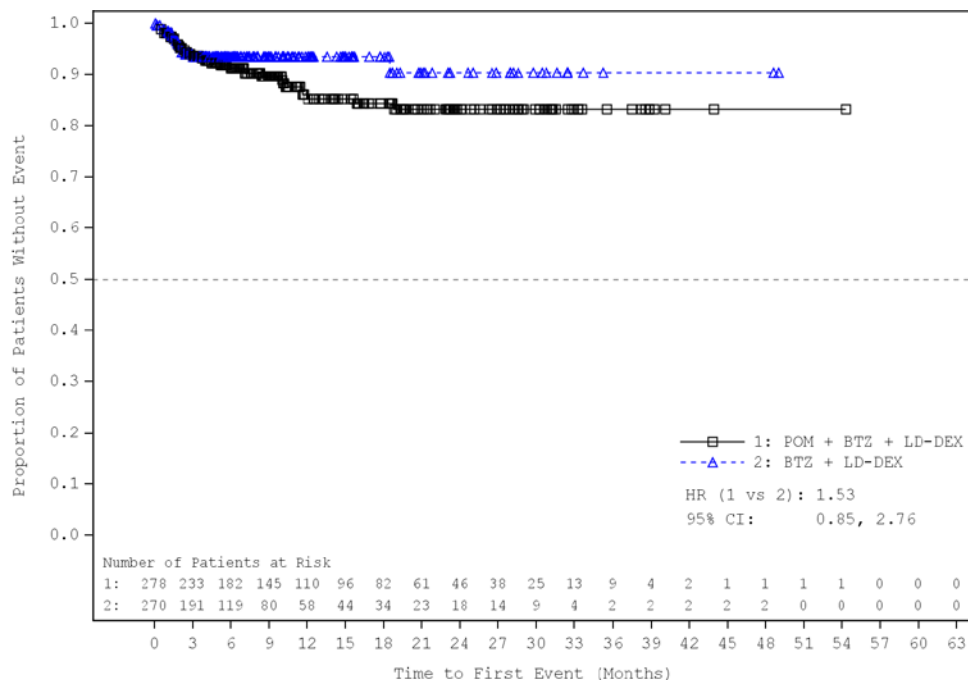
Bei der ergänzenden Time-to-Event-Analyse zeigten sich in der Kategorie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die in mindestens einem der Studienarme mit einer Häufigkeit von mindestens 2 % auftraten, beim schwerwiegenden unerwünschten Ereignis allgemeine Gesundheitsverschlechterung keine statistisch signifikanten Unterschiede zum 2. Datenschnitt. Da die Time-to-Event-Analyse nur die Dauer bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses untersucht und die Tatsache vernachlässigt, dass das unerwünschte Ereignis auch im weiteren Verlauf der Studie wieder auftreten kann, sollte das Ergebnis der Time-to-Event-Analyse mit Vorsicht interpretiert werden. Daher werden die Ergebnisse nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Pneumonie zum 1. Datenschnitt

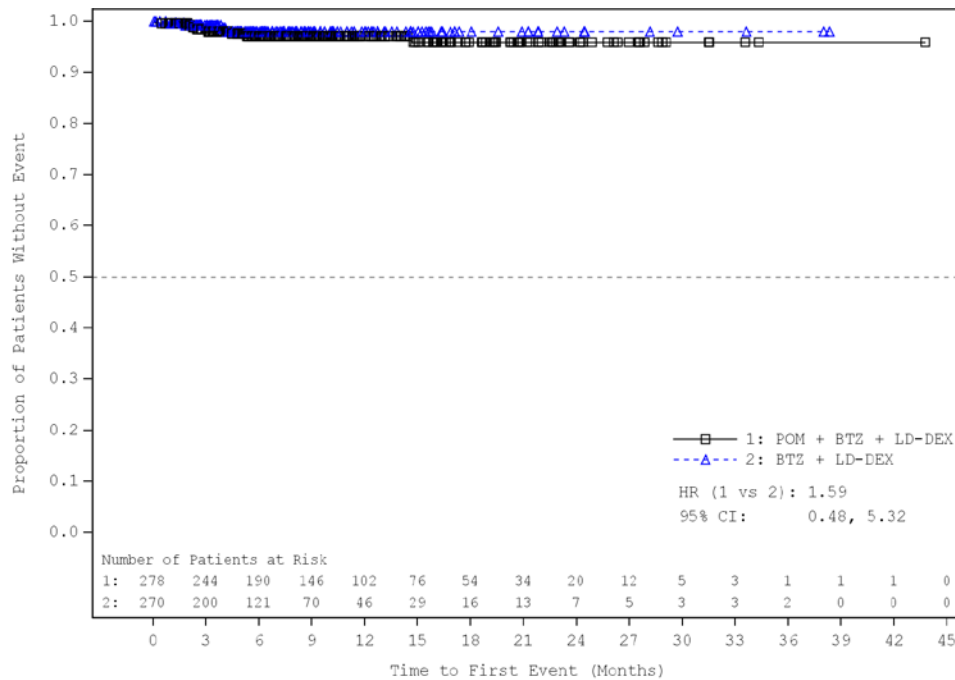
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Pneumonie zum 2. Datenschnitt

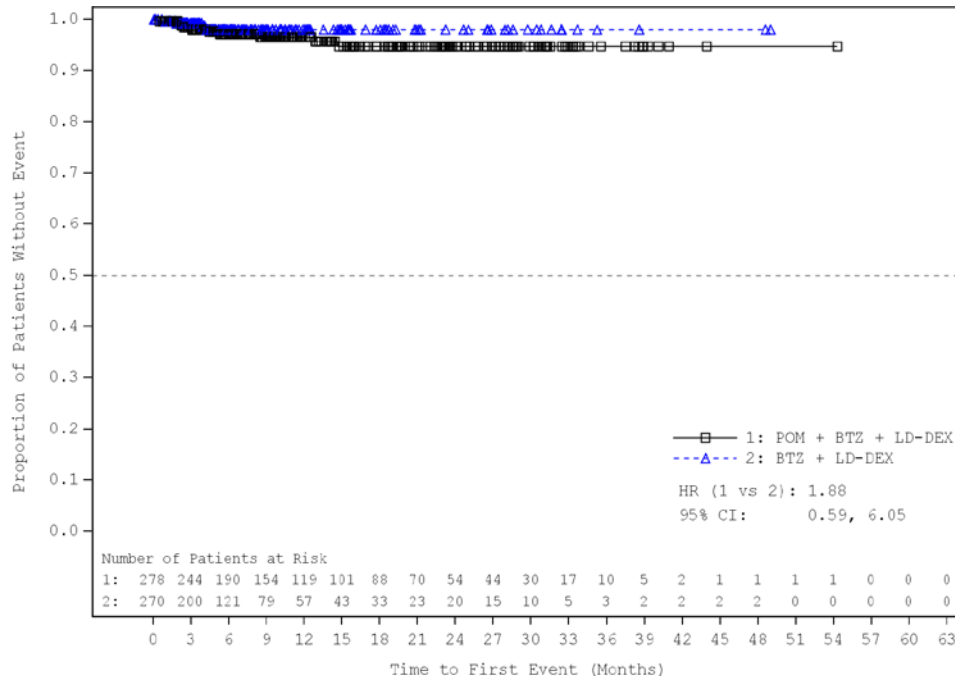
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Influenza zum 1. Datenschnitt

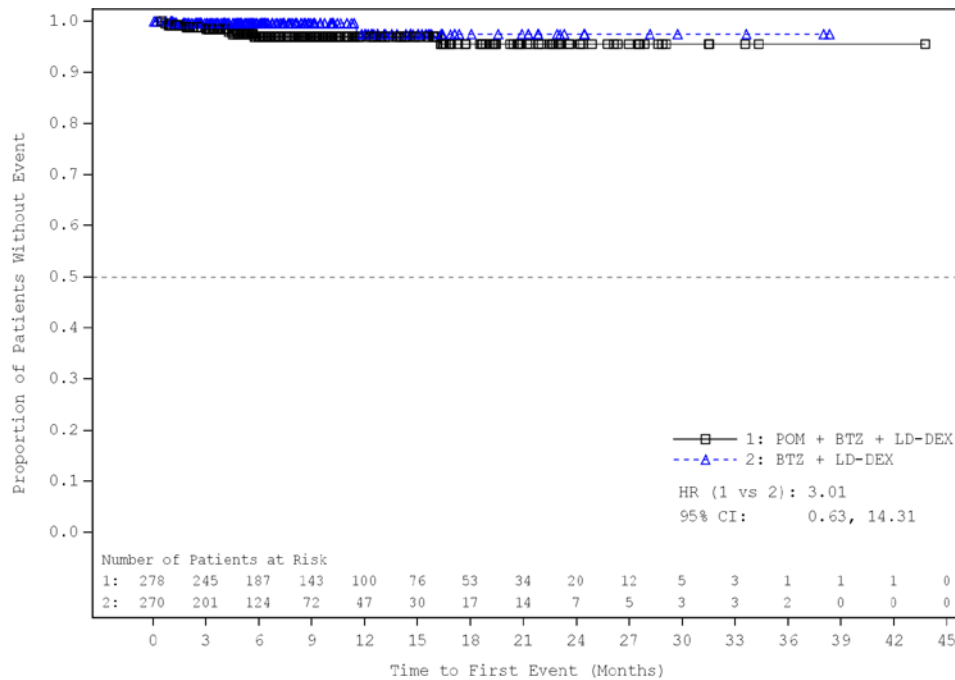
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

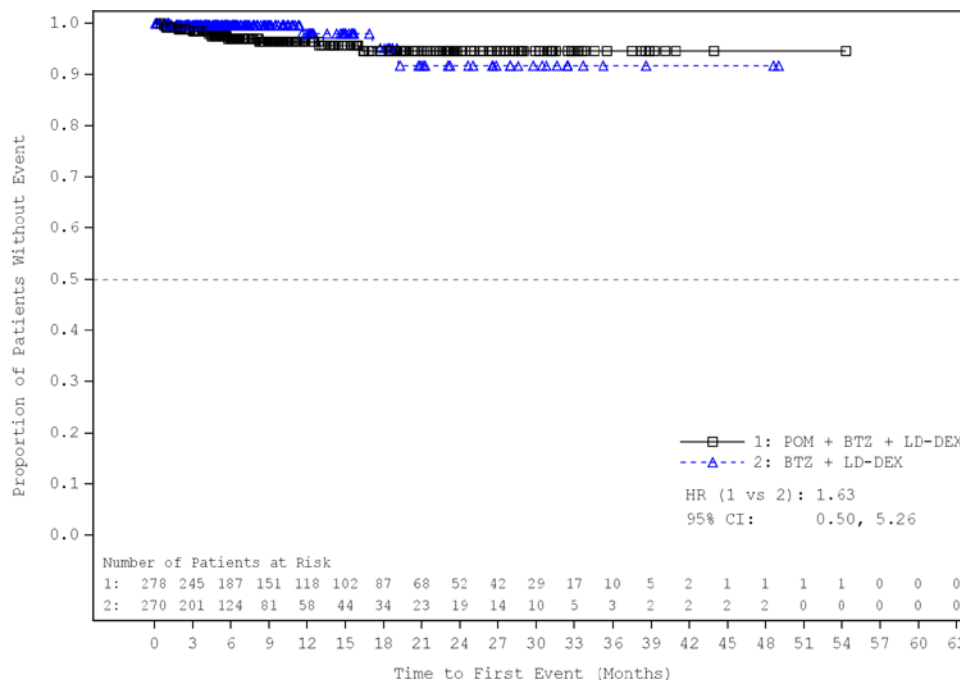
Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Influenza zum 2. Datenschnitt

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



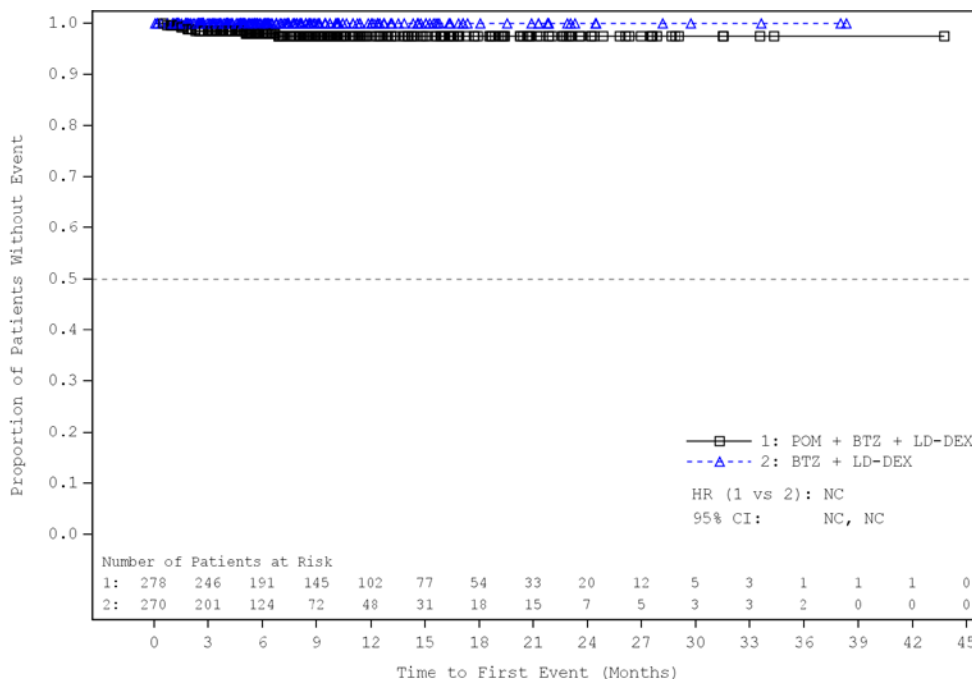
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Infektion der unteren Atemwege zum 1. Datenschnitt  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



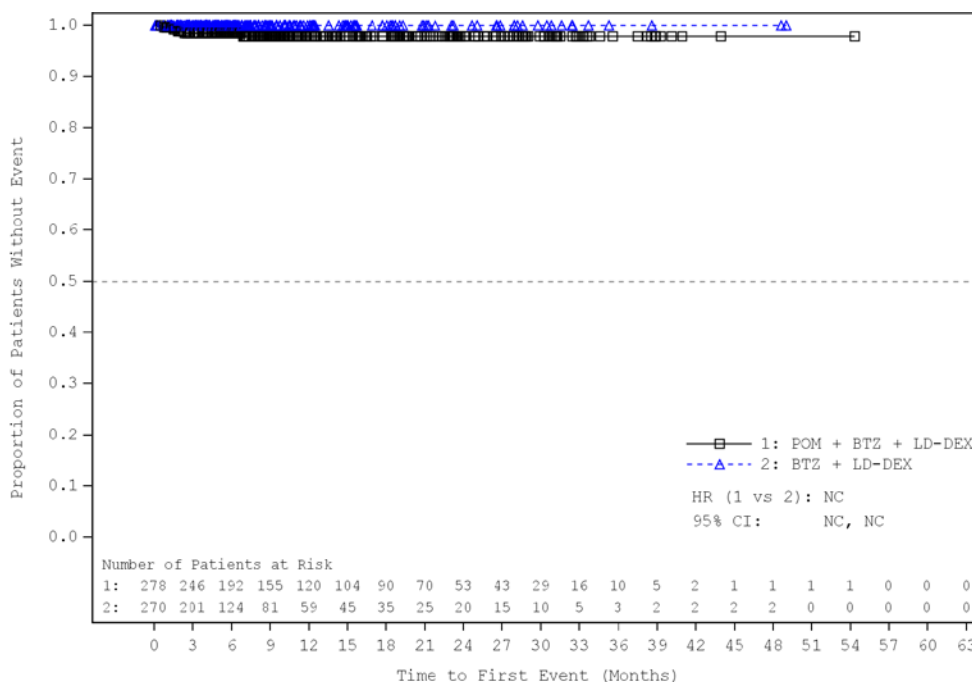
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Infektion der unteren Atemwege zum 2. Datenschnitt  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

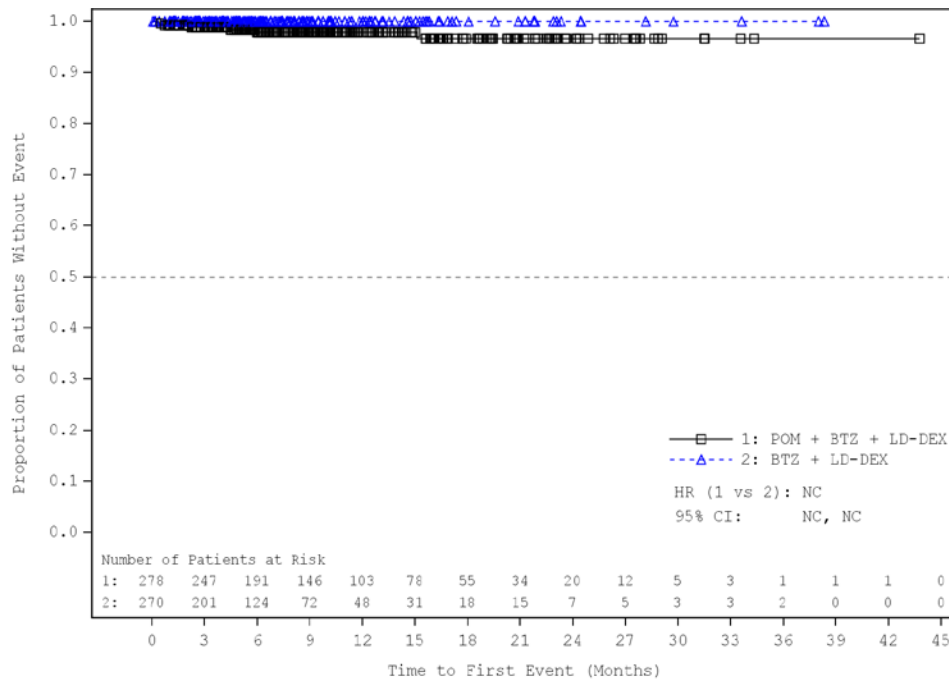
Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Infektion der Atemwege zum 1. Datenschnitt  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Infektion der Atemwege zum 2. Datenschnitt  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

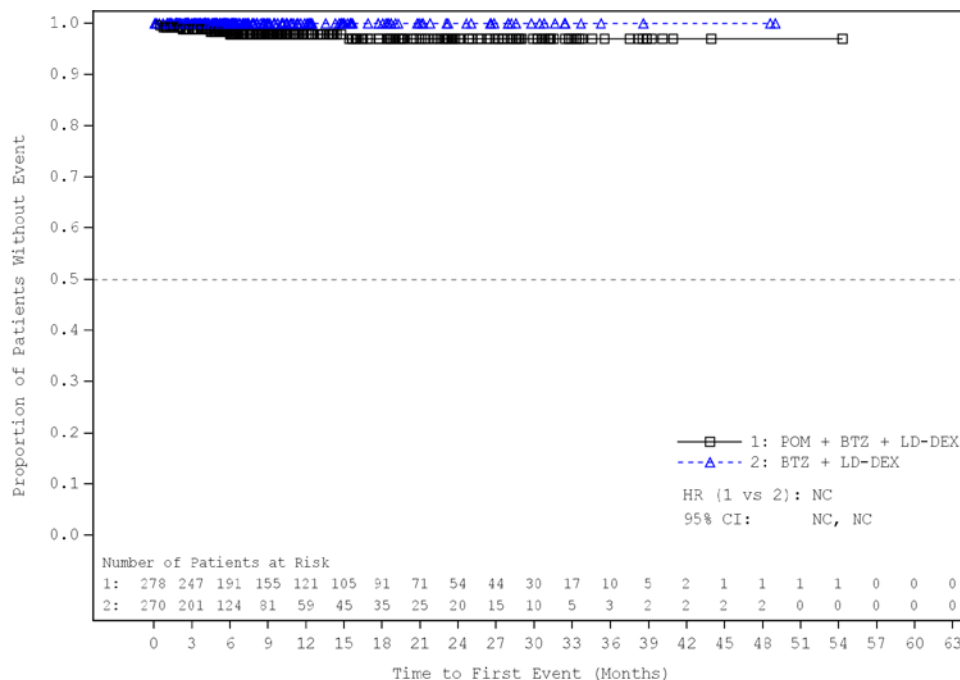




Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Septischer Schock zum 1. Datenschnitt

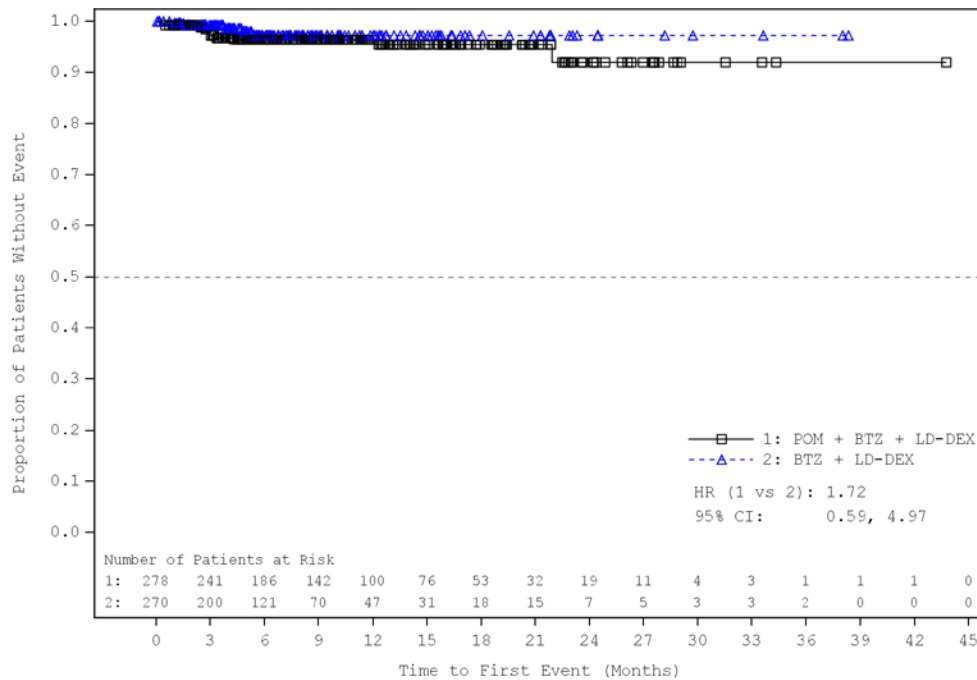
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Septischer Schock zum 2. Datenschnitt

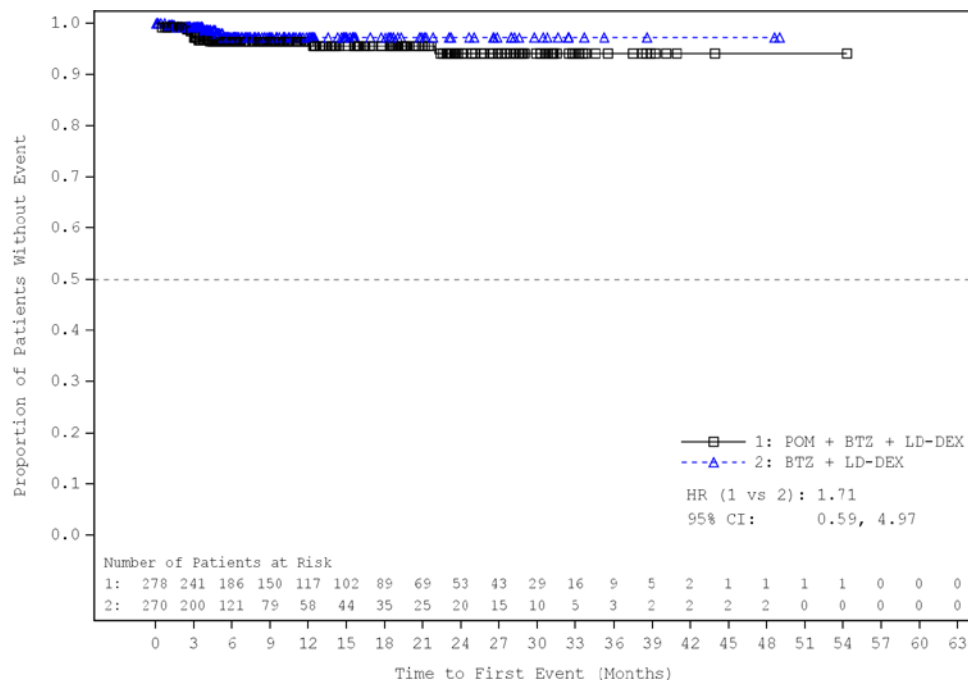
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Pyrexie zum 1. Datenschnitt

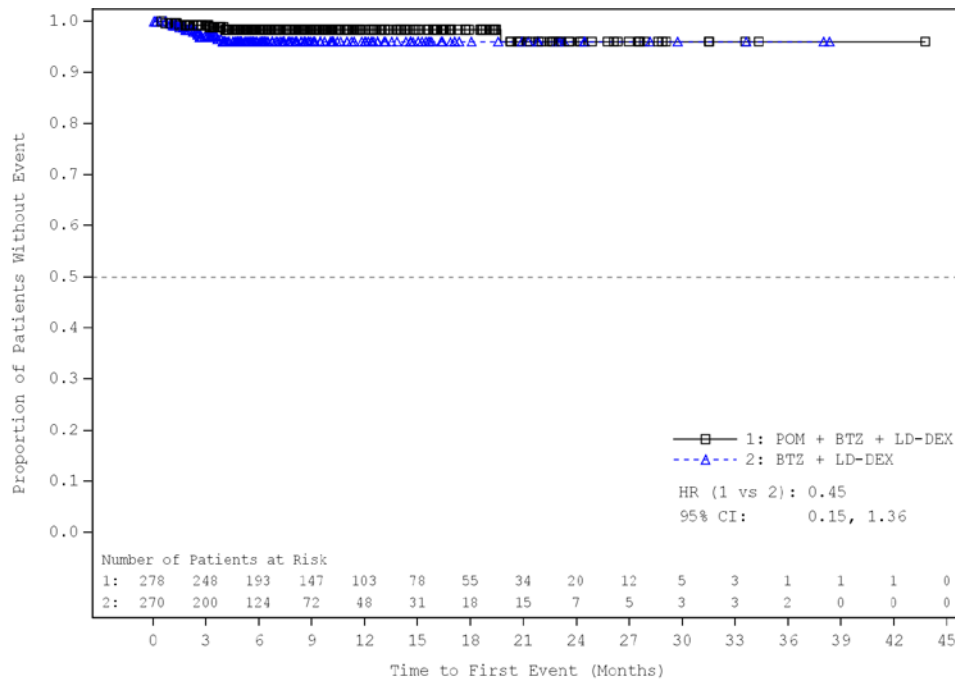
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

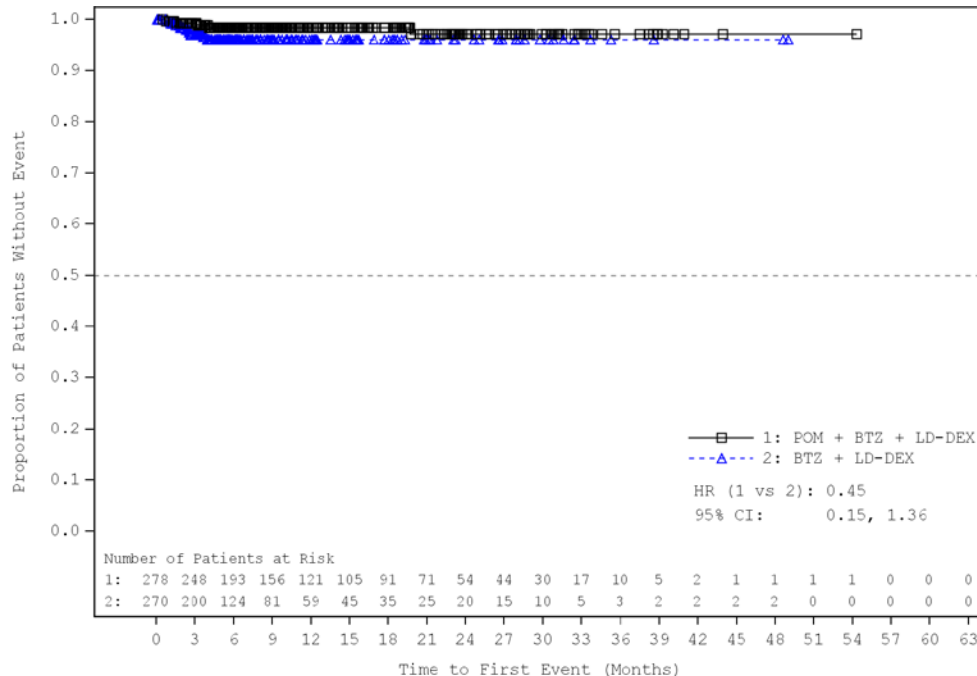
Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Pyrexie zum 2. Datenschnitt

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



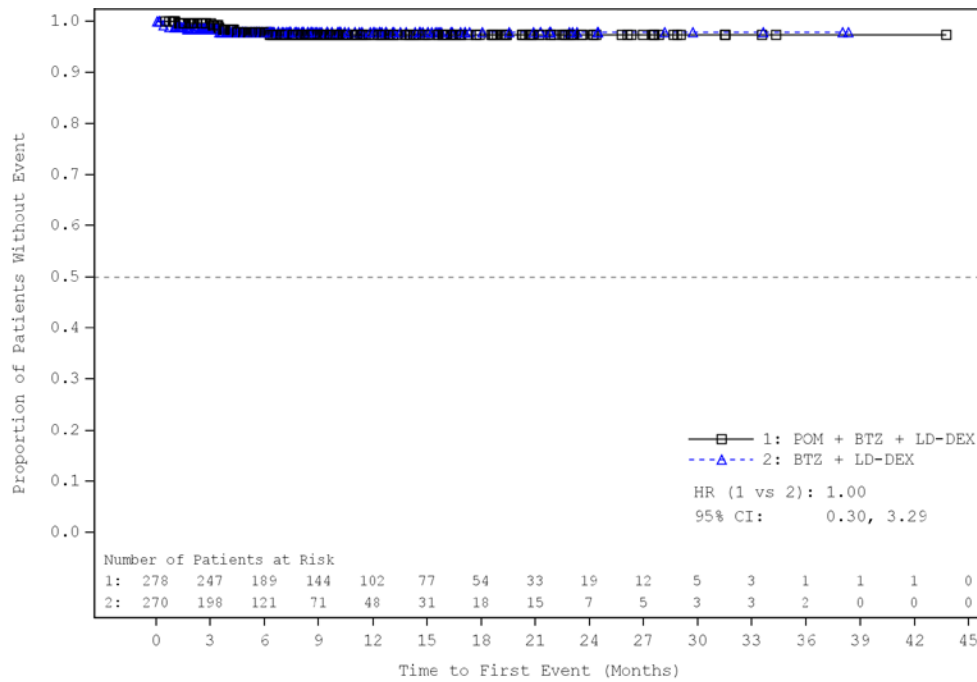
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Allgemeine Gesundheitsverschlechterung zum 1. Datenschnitt  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



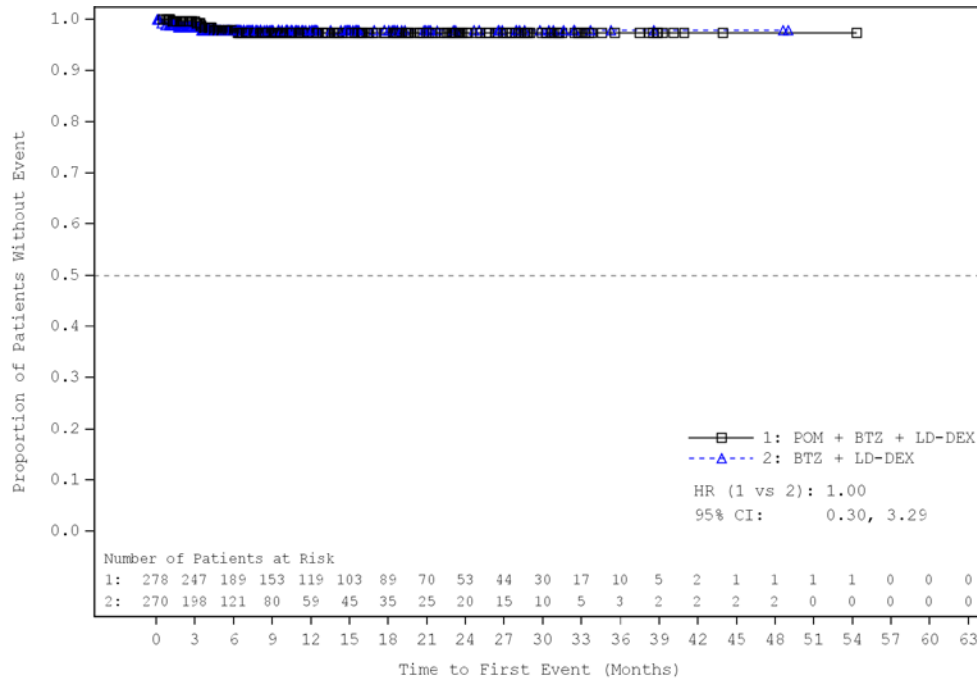
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Allgemeine Gesundheitsverschlechterung zum 2. Datenschnitt  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



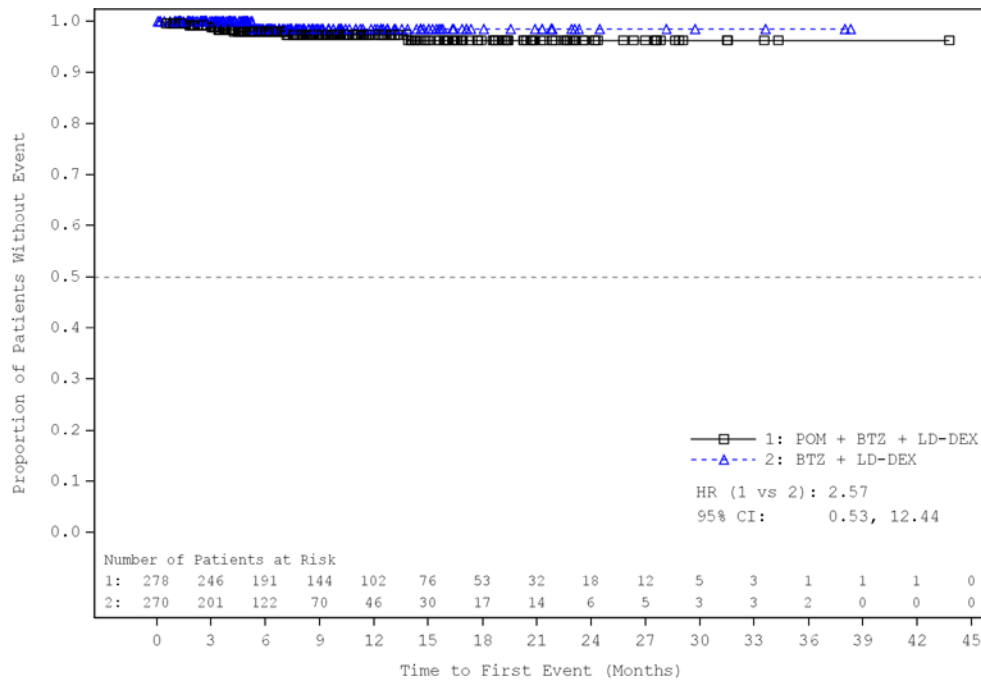
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Synkope zum 1. Datenschnitt  
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



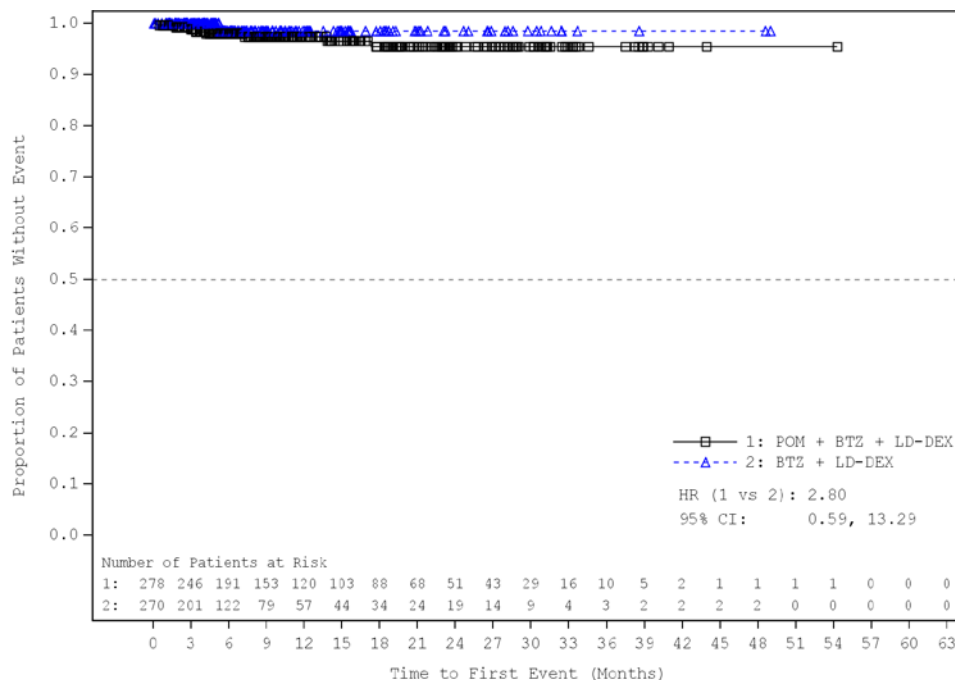
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Synkope zum 2. Datenschnitt  
 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



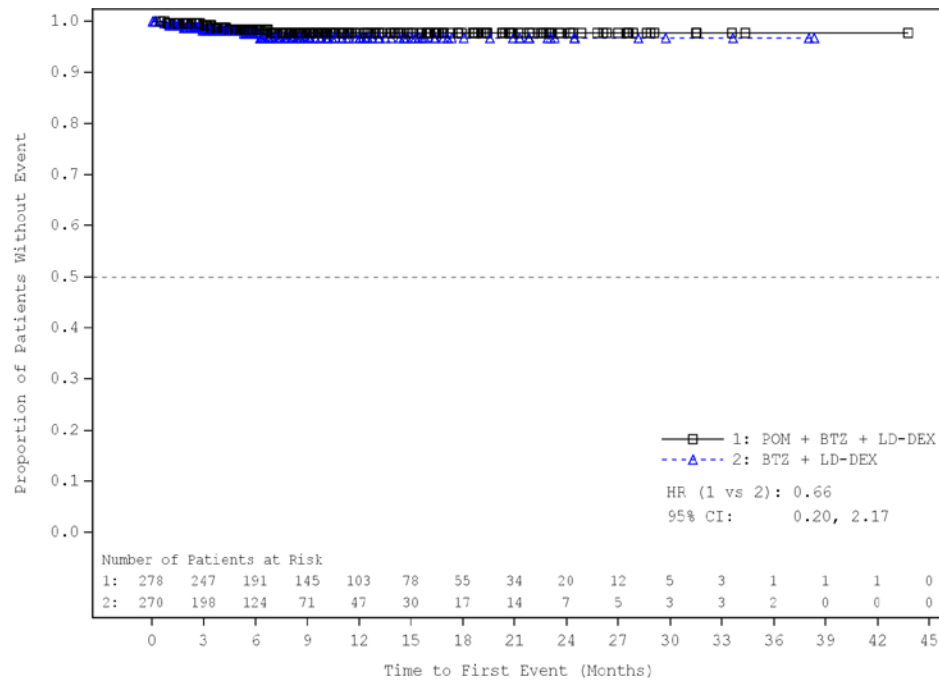
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Vorhofflimmern zum 1. Datenschnitt  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

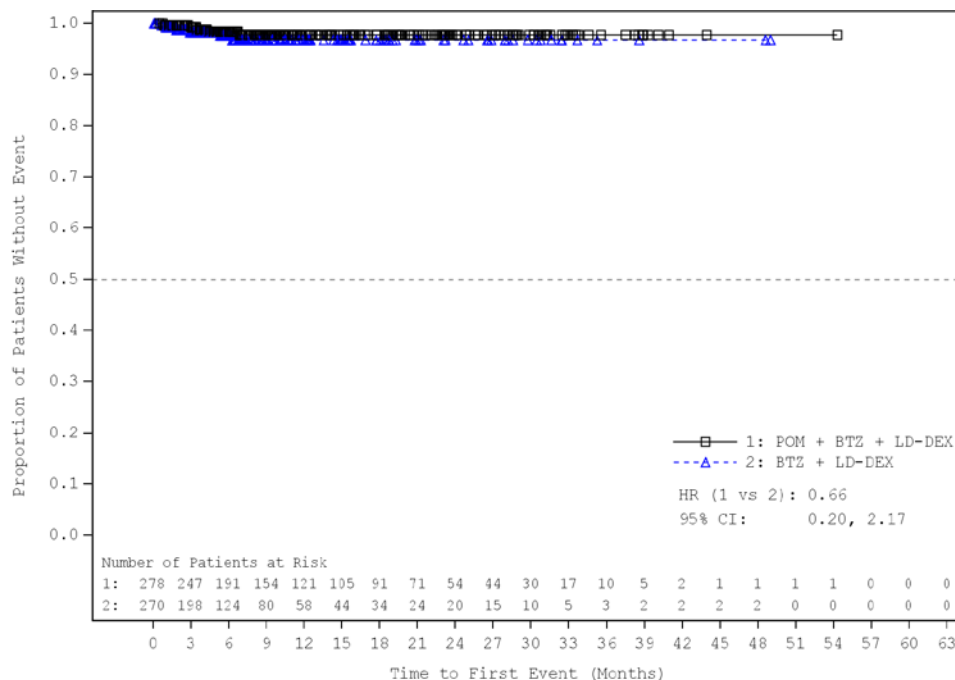
Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Vorhofflimmern zum 2. Datenschnitt  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Diarrhö zum 1. Datenschnitt

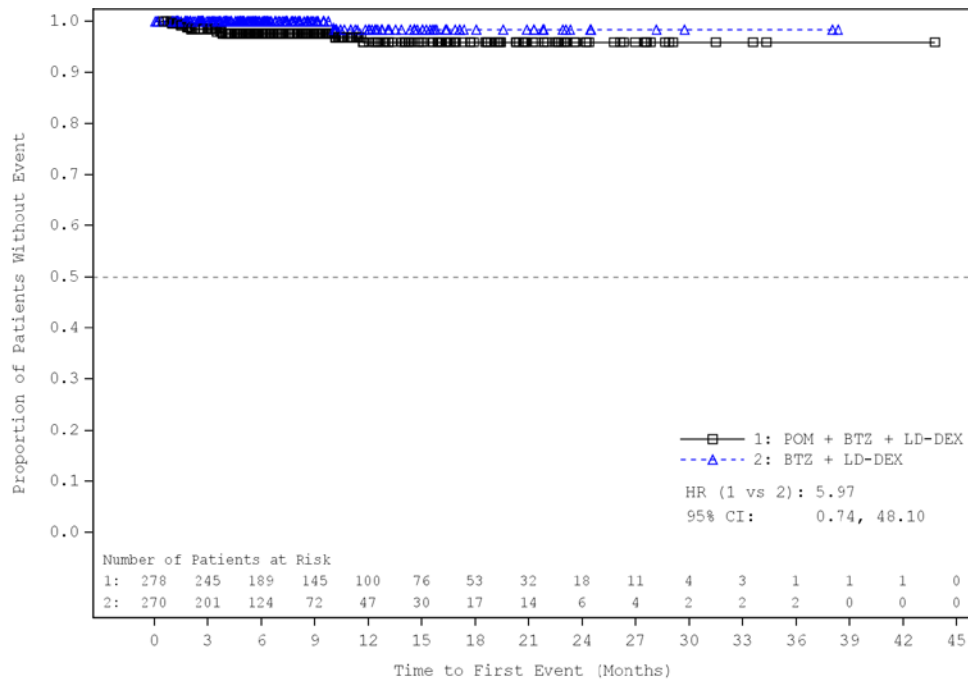
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

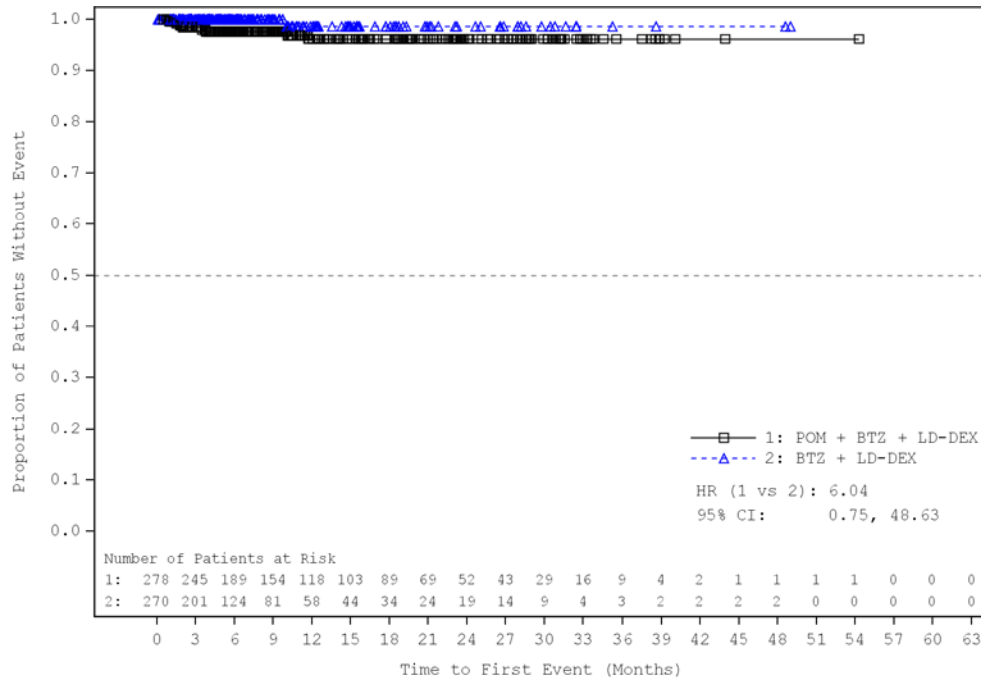
Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Diarrhö zum 2. Datenschnitt

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



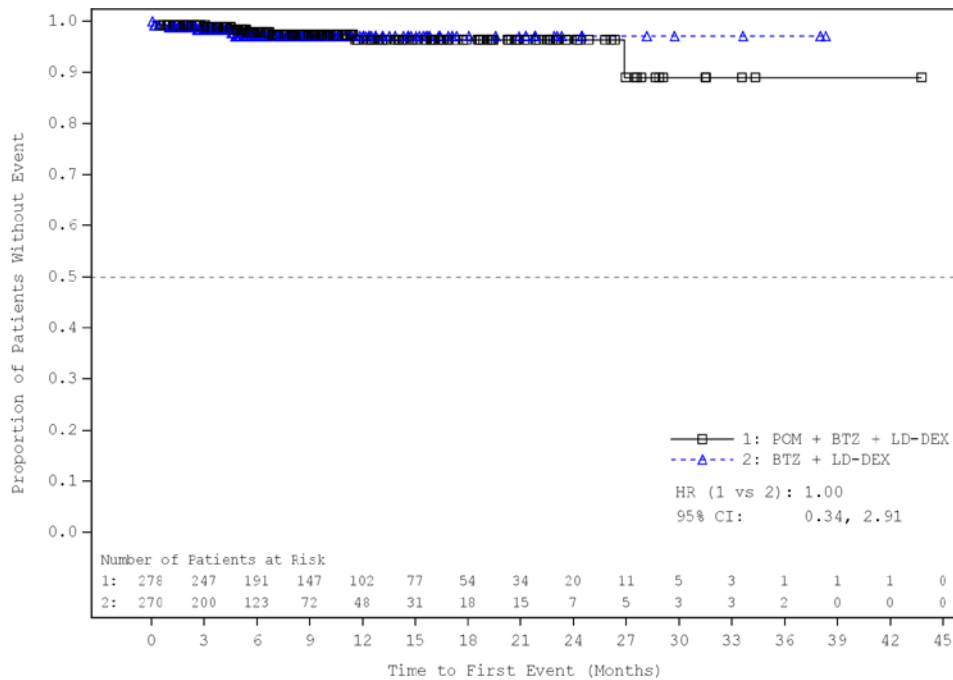
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Lungenembolie zum 1. Datenschnitt  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



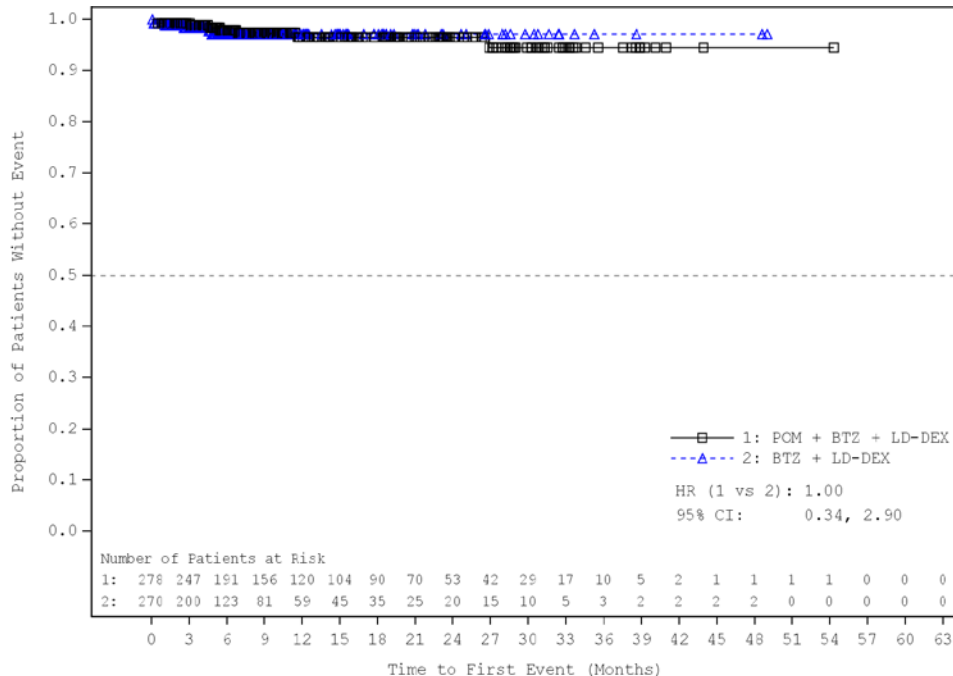
Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Lungenembolie zum 2. Datenschnitt  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Akute Nierenschädigung zum 1. Datenschnitt  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)

Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Kurven für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Akute Nierenschädigung zum 2. Datenschnitt  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



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

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

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

#### **4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT**

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

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

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

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

Für die in Modul 4 A dargestellten Endpunkte wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Diese Endpunkte wurden sowohl für die im Studienprotokoll a priori spezifizierten Subgruppenmerkmale Region, Geschlecht, Alter, ECOG PS zur Baseline, zytogenetische Risikogruppe zur Baseline, Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime,  $\beta$ 2-Mikroglobulinspiegel bei Screening und vorausgegangene Stammzelltransplantation analysiert, als auch für die nicht im Studienprotokoll a priori spezifizierten Subgruppenmerkmale Herkunft, Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapielinien, ISS-Stadium, Kreatinin-Clearance zur Baseline, Refraktärität auf Lenalidomid im letzten Lenalidomid-haltigen Therapieregime, Refraktärität auf die letzte Myelom-Therapie vor Beginn der Studienmedikation und vorausgegangene Therapie mit Proteasominhibitoren. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-45 und Tabelle 4-46 bzw. Abschnitt 4.2.5.5. Die Trennpunkte der Merkmale wurden für die a priori spezifizierten Subgruppen entsprechend der Definitionen im Studienprotokoll gewählt.

Die Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-45 und Tabelle 4-46 präsentiert. In Tabelle 4-47 und Tabelle 4-48 sind die Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt dargestellt.

Im vorliegenden Modul 4 A wurden unter Berücksichtigung der Aussagekraft der Nachweise sowie der Datenverfügbarkeit für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur Progression, Gesamtansprechen, Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (siehe auch Abschnitt 4.4.1) die Ergebnisse des 1. Datenschnitts und für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie die Endpunkte der Nebenwirkungen die Ergebnisse des 2. Datenschnitts herangezogen.

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

Tabelle 4-45: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Tabelle 1 von 2)

Endpunkt Studie	Region (US vs. Nicht-US)	Geschlecht (m vs. w)	Alter (≤ 75 J vs. > 75 J)	Herkunft (weiß vs. nicht-weiß)	ECOG PS zur Baseline (0 vs. > 0)	Zytogen. Risikogr. zur Baseline (High Risk vs. Non- high Risk)	Anzahl vorausge- gangener Myelom- Therapie regime (1 vs. > 1)	Anzahl vorausge- gangener Myelom- Therapielinien (1 vs. > 1)
MM-007								
Gesamtüberleben	●	●	●	○	●	●	●	○
Progressionsfreies Überleben	●	●	●	○	●	●	●	○
Zeit bis zur Progression	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtansprechen (IMWG-Kriterien)	●	●	●	○	●	●	●	○
Symptomatik <sup>a</sup>	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität <sup>a</sup>	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse CTCAE ≥ Grad 3	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	○	○	○	○	○	○	○	○
Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	○	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad 5	○	○	○	○	○	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalysen; ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalysen a: Erhoben anhand von EORTC QLQ-C30 und -MY20. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Celgene Europe B.V. 2018, Celgene Europe B.V. 2019b)								

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

Tabelle 4-46: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Tabelle 2 von 2)

Endpunkt Studie	<b>β2-Mikroglobulin- spiegel bei Screening</b> (< 3,5 mg/l vs. ≥ 3,5- 5,5 mg/l vs. > 5,5 mg/l)	<b>ISS-Stadium</b> (I vs. II vs. III)	<b>Vorausgegangene Stammzelltrans- plantation</b> (ja vs. nein)	<b>Kreatinin-Clearance zur Baseline</b> (< 60 vs. ≥ 60 ml/min)	<b>Refraktärität auf Len- im letzten Len- haltigen Therapie- regime</b> (ja vs. nein)	<b>Refraktärität auf letzte Myelom-Thera- pie vor Beginn der Studienmedikation</b> (ja vs. nein)	<b>Vorausgegangene Therapie mit Proteasominhibitoren</b> (ja vs. nein)
<b>MM-007</b>							
Gesamtüberleben	●	○	●	○	○	○	○
Progressionsfreies Überleben	●	○	●	○	○	○	○
Zeit bis zur Progression	○	○	○	○	○	○	○
Gesamtansprechen (IMWG-Kriterien)	●	○	●	○	○	○	○
Symptomatik <sup>a</sup>	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität <sup>a</sup>	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse CTCAE ≥ Grad 3	○	○	○	○	○	○	○
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	○	○	○	○	○	○	○
Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	○	○	○	○	○	○	○
Unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad 5	○	○	○	○	○	○	○
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalysen; ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalysen                      a: Erhoben anhand von EORTC QLQ-C30 und -MY20.                      Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.                      Quelle: (Celgene Europe B.V. 2018, Celgene Europe B.V. 2019b)</p>							

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

Tabelle 4-47: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie MM-007 (Tabelle 1 von 2)

<b>Endpunkt<sup>a</sup></b> Studie	<b>Region</b> (US vs. nicht-US)	<b>Geschlecht</b> (m vs. w)	<b>Alter</b> (≤ 75 J vs. > 75 J)	<b>Herkunft</b> (weiß vs. nicht-weiß)	<b>ECOG PS zur Baseline</b> (0 vs. > 0)	<b>Zytoген. Risikogr. zur Baseline</b> (High Risk vs. Non-high Risk)	<b>Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime</b> (1 vs. > 1)	<b>Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapielinien</b> (1 vs. > 1)
<b>MM-007</b>								
Gesamtüberleben	0,752	0,175	0,613	0,872	0,830	0,330	0,683	0,699
Progressionsfreies Überleben	0,842	0,630	0,322	0,384	0,906	0,885	0,632	0,967
Zeit bis zur Progression	0,857	0,434	0,883	0,320	0,863	0,837	0,267	0,307
Gesamtansprechen (IMWG-Kriterien)	0,503	0,610	0,874	0,438	0,710	0,570	0,282	0,122
<b>Symptomatik<sup>b</sup></b>								
Fatigue	0,739	0,381	0,375	0,688	0,818	0,001	0,914	0,984
Übelkeit und Erbrechen	0,692	0,054	0,374	0,269	0,391	0,783	0,615	0,491
Schmerz	0,803	0,417	0,236	0,613	0,601	0,552	0,232	0,120
Dyspnoe	0,137	0,680	0,120	0,840	0,868	0,113	0,936	0,870
Insomnie	0,310	0,196	0,573	0,360	0,413	0,300	0,573	0,781
Appetitlosigkeit	0,601	0,300	0,669	0,696	0,506	0,054	0,991	0,709
Obstipation	0,511	0,662	0,930	0,761	0,549	0,636	0,900	0,347
Diarrhö	0,271	0,352	0,043	0,325	0,127	0,849	0,677	0,566
Finanzielle Schwierigkeiten	0,017	0,122	0,917	0,766	0,642	0,226	0,359	0,471
Krankheitssymptome	0,851	0,910	1,000	0,725	0,518	0,755	0,073	0,208
Nebenwirkungen	0,829	0,612	0,293	0,436	0,140	0,560	0,388	0,825

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

<b>Endpunkt<sup>a</sup></b> Studie	<b>Region</b> (US vs. nicht-US)	<b>Geschlecht</b> (m vs. w)	<b>Alter</b> (≤ 75 J vs. > 75 J)	<b>Herkunft</b> (weiß vs. nicht-weiß)	<b>ECOG PS zur Baseline</b> (0 vs. > 0)	<b>Zytogen. Risikogr. zur Baseline</b> (High Risk vs. Non-high Risk)	<b>Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime</b> (1 vs. > 1)	<b>Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapielinien</b> (1 vs. > 1)
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität<sup>b</sup></b>								
Allgemeiner Gesundheitszustand	0,145	0,419	0,490	0,888	0,894	0,288	0,230	0,148
Physische Funktion	0,120	0,415	0,348	0,586	0,334	0,265	0,718	0,563
Rollenfunktion	0,663	0,907	0,257	0,212	0,563	0,875	0,500	0,172
Kognitive Funktion	0,138	0,348	0,886	0,340	0,285	0,537	0,401	0,736
Emotionale Funktion	0,870	0,116	0,835	0,768	0,249	0,014	0,734	0,885
Soziale Funktion	0,451	0,829	0,171	0,053	0,738	0,035	0,012	0,003
Zukunftsperspektiven	0,373	0,017	0,232	0,690	0,821	0,209	0,932	0,914
Körperbild	0,235	0,095	0,620	0,619	0,843	0,489	0,773	0,233
Unerwünschte Ereignisse	0,183	0,172	0,532	0,077	0,468	0,771	0,875	0,672
Unerwünschte Ereignisse CTCAE ≥ Grad 3	0,785	0,833	0,013	0,234	< 0,001	0,200	0,056	0,242
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,474	0,266	0,368	0,426	0,010	0,651	0,162	0,063
Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	0,542	0,891	0,415	0,553	0,651	0,981	0,574	0,958
Unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad 5	0,938	0,695	0,261	n. b.	0,245	0,251	n. b.	n. b.
<p>a: Für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur Progression, Gesamtansprechen, Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde im vorliegenden Nutzendossier für die Subgruppenanalysen der 1. Datenschnitt und für den Endpunkt Gesamtüberleben und die Endpunkte der Nebenwirkungen der 2. Datenschnitt zugrunde gelegt.</p> <p>b: Erhoben anhand von EORTC QLQ-C30 und -MY20.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)</p>								

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

Tabelle 4-48: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie MM-007 (Tabelle 2 von 2)

<b>Endpunkt<sup>a</sup></b> Studie	<b>β2-Mikroglobulin- spiegel bei Screening</b> (< 3,5 mg/l vs. ≥ 3,5- 5,5 mg/l vs. > 5,5 mg/l)	<b>ISS-Stadium</b> (I vs. II vs. III)	<b>Vorausgegangene Stammzelltrans- plantation</b> (ja vs. nein)	<b>Kreatinin-Clearance zur Baseline</b> (< 60 vs. ≥ 60 ml/min)	<b>Refraktärität auf Len im letzten Len- haltigen Therapie- regime</b> (ja vs. nein)	<b>Refraktärität auf letzte Myelom-Thera- pie vor Beginn der Studienmedikation</b> (ja vs. nein)	<b>Vorausgegangene Therapie mit Proteasominhibitoren</b> (ja vs. nein)
<b>MM-007</b>							
Gesamtüberleben	0,592	0,699	0,621	0,614	0,442	0,613	0,304
Progressionsfreies Überleben	0,913	0,781	0,462	0,177	0,434	0,753	0,163
Zeit bis zur Progression	0,862	0,555	0,470	0,138	0,058	0,575	0,620
Gesamtansprechen (IMWG-Kriterien)	0,869	0,447	0,832	0,918	0,287	0,317	0,330
<b>Symptomatik<sup>b</sup></b>							
Fatigue	0,191	0,228	0,340	0,914	0,063	0,042	0,917
Übelkeit und Erbrechen	0,736	0,519	0,691	0,333	0,309	0,135	0,948
Schmerz	0,764	0,612	0,137	0,369	0,630	0,965	0,463
Dyspnoe	0,249	0,286	0,531	0,539	0,391	0,181	0,791
Insomnie	0,810	0,927	0,866	0,372	0,466	0,872	0,527
Appetitlosigkeit	0,479	0,488	0,952	0,182	0,309	0,565	0,719
Obstipation	0,987	0,991	0,881	0,588	0,524	0,406	0,843
Diarrhö	0,343	0,366	0,502	0,269	0,160	0,193	0,307
Finanzielle Schwierigkeiten	0,543	0,569	0,974	0,288	0,489	0,993	0,179
Krankheitssymptome	0,638	0,621	0,545	0,463	0,013	0,003	0,843
Nebenwirkungen	0,500	0,351	0,485	0,979	0,150	0,307	0,969

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

<b>Endpunkt<sup>a</sup></b> Studie	<b>β2-Mikroglobulin- spiegel bei Screening</b> ( $< 3,5$ mg/l vs. $\geq 3,5$ - $5,5$ mg/l vs. $> 5,5$ mg/l)	<b>ISS-Stadium</b> (I vs. II vs. III)	<b>Vorausgegangene Stammzelltrans- plantation</b> (ja vs. nein)	<b>Kreatinin-Clearance zur Baseline</b> ( $< 60$ vs. $\geq 60$ ml/min)	<b>Refraktärität auf Len- im letzten Len- haltigen Therapie- regime</b> (ja vs. nein)	<b>Refraktärität auf letzte Myelom-Thera- pie vor Beginn der Studienmedikation</b> (ja vs. nein)	<b>Vorausgegangene Therapie mit Proteasominhibitoren</b> (ja vs. nein)
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität<sup>b</sup></b>							
Allgemeiner Gesundheitszustand	0,021	0,027	0,481	0,223	0,703	0,995	0,803
Physische Funktion	0,210	0,239	0,423	0,278	0,361	0,429	0,984
Rollenfunktion	0,283	0,283	0,229	0,703	0,760	0,852	0,372
Kognitive Funktion	0,670	0,877	0,831	0,751	0,066	0,357	0,415
Emotionale Funktion	0,949	0,835	0,579	0,614	0,288	0,404	0,985
Soziale Funktion	0,206	0,111	0,314	0,996	0,080	0,362	0,059
Zukunftsperspektiven	0,591	0,590	0,781	0,843	0,890	0,461	0,988
Körperbild	0,986	0,975	0,438	0,947	0,681	0,727	0,962
Unerwünschte Ereignisse	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	0,845	$< 0,001$	$< 0,001$	0,034
Unerwünschte Ereignisse CTCAE $\geq$ Grad 3	$< 0,001$	0,008	0,158	0,489	0,012	0,042	0,110
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,173	0,136	0,196	0,144	0,041	0,404	0,092
Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse	0,459	0,479	0,799	0,299	0,543	0,743	0,140
Unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad 5	0,417	n. b.	0,848	0,738	n. b.	n. b.	0,088
<p>a: Für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur Progression, Gesamtansprechen, Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde im vorliegenden Nutzendossier für die Subgruppenanalysen der 1. Datenschnitt und für den Endpunkt Gesamtüberleben und die Endpunkte der Nebenwirkungen der 2. Datenschnitt zugrunde gelegt.</p> <p>b: Erhoben anhand von EORTC QLQ-C30 und -MY20.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)</p>							



Für die herangezogene Studie MM-007 erfolgte der präspezifizierte 1. Datenschnitt zum 26.10.2017. Im Rahmen der Zulassungserweiterung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte zum 15.09.2018 ein nicht präspezifizierter 2. Datenschnitt, mit Ausnahme der Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Subgruppenanalysen wurden für beiden Datenschnitte, sofern verfügbar, durchgeführt. Für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur Progression, Gesamtansprechen, Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität werden im vorliegenden Modul 4 A unter Berücksichtigung der Aussagekraft der Nachweise (siehe auch Modul 4 A, Abschnitt 4.4.1) die Ergebnisse des 1. Datenschnitts und für den Endpunkt Gesamtüberleben und die Endpunkte der Nebenwirkungen die Ergebnisse des 2. Datenschnitts dargestellt.

Die Interaktionstests lieferten für verschiedene Endpunkte Belege ( $p$ -Wert  $< 0,05$ ) für eine Interaktion zwischen der Subgruppe und der Behandlung. Diese werden nachfolgend zusammengefasst.

### **Region**

Die Interaktionstests lieferten für die Subgruppe Region für den Endpunkt Symptomatik gemessen anhand von EORTC QLQ-C30 in der Skala Finanzielle Schwierigkeiten ( $p$ -Wert = 0,017) einen Beleg für eine Effektmodifikation.

### **Geschlecht**

Für die Subgruppe Geschlecht ergab der Interaktionstest bei dem Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand von EORTC QLQ-C30 in der Skala Zukunftsperspektiven ( $p$ -Wert = 0,017) einen Beleg für eine Effektmodifikation.

### **Alter**

Für die Subgruppe Alter lieferte der Interaktionstest bei dem Endpunkt Symptomatik gemessen anhand von EORTC QLQ-C30 in der Skala Diarrhö ( $p$ -Wert = 0,043) und für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse mit CTCAE  $\geq$  Grad 3 ( $p$ -Wert = 0,013) Belege für eine Interaktion zwischen der Subgruppe und der Behandlung.

### **Herkunft**

Die Interaktionstests ergaben für die Subgruppe Herkunft bei keinem Endpunkt einen Beleg für eine Effektmodifikation.

### **ECOG PS zur Baseline**

Für die Subgruppe ECOG PS zur Baseline ergab der Interaktionstest bei den Endpunkten unerwünschte Ereignisse mit CTCAE  $\geq$  Grad 3 ( $p$ -Wert  $< 0,001$ ) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ( $p$ -Wert = 0,010) Belege für eine Interaktion zwischen der Subgruppe und der Behandlung.

**Zytogenetische Risikogruppe zur Baseline**

Für die Subgruppe zytogenetische Risikogruppe zur Baseline lieferte der Interaktionstest bei dem Endpunkt Symptomatik gemessen anhand von EORTC QLQ-C30 für die Skala Fatigue (p-Wert = 0,001) einen Beleg für eine Effektmodifikation. Beim Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand von EORTC QLQ-C30 wurden für die Skalen Emotionale Funktion (p-Wert = 0,014) und Soziale Funktion (p-Wert = 0,035) Belege für eine Interaktion zwischen der Subgruppe und der Behandlung beobachtet.

**Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime**

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand von EORTC QLQ-C30 zeigte der Interaktionstest für die Skala Soziale Funktion (p-Wert = 0,012) einen Beleg für eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime.

**Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapielinien**

Die Interaktionstests ergaben für die Subgruppe Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapielinien beim Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand von EORTC QLQ-C30 für die Skala Soziale Funktion (p-Wert = 0,003) einen Beleg für eine Effektmodifikation.

 **$\beta$ 2-Mikroglobulinspiegel bei Screening**

Die Interaktionstests lieferten für die Subgruppe  $\beta$ 2-Mikroglobulinspiegel bei Screening für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand von EORTC QLQ-C30 in der Skala Allgemeiner Gesundheitszustand (p-Wert = 0,021) und die Endpunkte unerwünschte Ereignisse (p-Wert < 0,001) und unerwünschte Ereignisse mit CTCAE  $\geq$  Grad 3 (p-Wert < 0,001) einen Beleg für eine Effektmodifikation.

**ISS-Stadium**

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand von EORTC QLQ-C30 zeigte der Interaktionstest in der Skala Allgemeiner Gesundheitszustand (p-Wert = 0,027) und für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse (p-Wert < 0,001) und unerwünschte Ereignisse mit CTCAE  $\geq$  Grad 3 (p-Wert = 0,008) einen Beleg für eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe ISS-Stadium.

**Vorausgegangene Stammzelltransplantation**

Für die Subgruppe vorausgegangene Stammzelltransplantation ergab der Interaktionstest bei dem Endpunkt unerwünschte Ereignisse (p-Wert < 0,001) einen Beleg für eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe.

**Kreatinin-Clearance zur Baseline**

Die Interaktionstests ergaben für die Subgruppe Kreatinin-Clearance zur Baseline bei keinem Endpunkt einen Beleg für eine Effektmodifikation.

**Refraktärität auf Lenalidomid im letzten Lenalidomid-haltigem Therapieregime**

Die Interaktionstests lieferten fur die Subgruppe Refraktärität auf Lenalidomid im letzten Lenalidomid-haltigem Therapieregime fur den Endpunkt Symptomatik gemessen anhand von EORTC QLQ-MY20 in der Skala Krankheitssymptome (p-Wert = 0,013) und fur die Endpunkte unerwunschte Ereignisse (p-Wert < 0,001), unerwunschte Ereignisse mit CTCAE  $\geq$  Grad 3 (p-Wert = 0,012) und schwerwiegende unerwunschte Ereignisse (p-Wert = 0,041) Belege fur eine Effektmodifikation.

**Refraktärität auf die letzte Myelom-Therapie vor Beginn der Studienmedikation**

Fur die Subgruppe Refraktärität auf die letzte Myelom-Therapie vor Beginn der Studienmedikation ergab der Interaktionstest fur den Endpunkt Symptomatik gemessen anhand von EORTC QLQ-C30 und -MY20 in den Skalen Fatigue (p-Wert = 0,042) und Krankheitssymptome (p-Wert = 0,003) und die Endpunkte unerwunschte Ereignisse (p-Wert < 0,001) und unerwunschte Ereignisse mit CTCAE  $\geq$  Grad 3 (p-Wert = 0,042) Belege fur eine Interaktion zwischen der Behandlung und der genannten Subgruppe.

**Vorausgegangene Therapie mit Proteasominhibitoren**

Fur den Endpunkt unerwunschte Ereignisse (p-Wert = 0,034) zeigte der Interaktionstest einen Beleg fur eine Interaktion zwischen der Behandlung und der Subgruppe vorausgegangene Therapie mit Proteasominhibitoren.

Fur die Subgruppen, fur die ein Beleg auf eine Effektmodifikation vorliegt, werden die Detailergebnisse im Folgenden berichtet.

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

Tabelle 4-49: Detaildarstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen von EORTC QLQ-C30 und -MY20

Studie/ Endpunkt/ Subgruppe	Pvd (N = 281) <sup>a</sup>		Vd (N = 278) <sup>a</sup>		HR <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert
	Anzahl Studien- teilnehmer mit Ereignis n (%)/N <sup>b</sup>	Median (Monate); [95 %-KI]	Anzahl Studien- teilnehmer mit Ereignis n (%)/N <sup>b</sup>	Median (Monate); [95 %-KI]	
<b>MM-007</b>					
<b>EORTC QLQ-C30 (1. Datenschnitt<sup>d</sup>)</b>					
<b>Fatigue</b>					
Zytogenetische Risikogruppe zur Baseline					
High Risk	39 (76,5)/ 51	1,87 [1,41; 2,83]	29 (80,6)/ 36	0,82 [0,76; 1,41]	0,48 [0,30; 0,78]; 0,003
Non-high Risk	104 (87,4)/ 119	1,64 [1,45; 2,20]	77 (73,3)/ 105	2,14 [1,45; 2,79]	1,26 [0,94; 1,70]; 0,121
Refraktärität auf die letzte Myelom-Therapie vor Beginn der Studienmedikation					
Ja	139 (82,7)/ 168	1,58 [1,45; 2,10]	94 (70,7)/ 133	2,23 [1,64; 2,83]	1,22 [0,94; 1,59]; 0,136
Nein	65 (90,3)/ 72	2,14 [1,41; 2,43]	62 (81,6)/ 76	1,41 [0,95; 1,58]	0,78 [0,55; 1,10]; 0,156

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

Studie/ Endpunkt/ Subgruppe	Pvd (N = 281) <sup>a</sup>		Vd (N = 278) <sup>a</sup>		HR <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert
	Anzahl Studien- teilnehmer mit Ereignis n (%)/N <sup>b</sup>	Median (Monate); [95 %-KI]	Anzahl Studien- teilnehmer mit Ereignis n (%)/N <sup>b</sup>	Median (Monate); [95 %-KI]	
<b>Diarrhö</b>					
Alter					
≤ 75 Jahre	93 (46,3)/ 201	12,02 [7,62; 17,45]	73 (41,5)/ 176	6,97 [4,40; 12,55]	0,81 [0,60; 1,11]; 0,188
> 75 Jahre	25 (65,8)/ 38	4,21 [2,10; 6,21]	17 (51,5)/ 33	5,13 [3,94; 14,46]	1,66 [0,89; 3,07]; 0,109
<b>Finanzielle Schwierigkeiten</b>					
Region					
US	11 (33,3)/ 33	30,32 [9,49; n. b.]	13 (37,1)/ 35	n. b. [2,83; n. b.]	0,51 [0,22; 1,16]; 0,107
Nicht-US	80 (38,8)/ 206	n. b. [8,08; n. b.]	41 (23,6)/ 174	16,56 [15,80; n. b.]	1,53 [1,05; 2,24]; 0,026
<b>EORTC QLQ-MY20 (1. Datenschnitt<sup>d</sup>)</b>					
<b>Krankheitssymptome</b>					
Refraktärität auf Lenalidomid im letzten Lenalidomid-haltigen Therapieregime					
Ja	78 (45,9)/ 170	9,26 [6,34; 15,64]	65 (46,1)/ 141	6,51 [4,21; 13,24]	0,81 [0,58; 1,13]; 0,214
Nein	45 (66,2)/ 68	5,03 [2,96; 8,31]	23 (34,8)/ 66	15,24 [4,11; n. b.]	1,74 [1,05; 2,87]; 0,032

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

Studie/ Endpunkt/ Subgruppe	PVd (N = 281) <sup>a</sup>		Vd (N = 278) <sup>a</sup>		HR <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert
	Anzahl Studien- teilnehmer mit Ereignis n (%) / N <sup>b</sup>	Median (Monate); [95 %-KI]	Anzahl Studien- teilnehmer mit Ereignis n (%) / N <sup>b</sup>	Median (Monate); [95 %-KI]	
Refraktärität auf die letzte Myelom-Therapie vor Beginn der Studienmedikation					
Ja	74 (44,6)/ 166	10,15 [6,70; n. b.]	62 (47,0)/ 132	6,51 [4,21; 13,24]	0,76 [0,54; 1,07]; 0,115
Nein	49 (68,1)/ 72	4,50 [2,83; 6,21]	26 (34,7)/ 75	15,24 [4,11; n. b.]	1,83 [1,13; 2,94]; 0,013
<p>a: Anzahl randomisierter Studienteilnehmer (ITT-Population).</p> <p>b: Anzahl Studienteilnehmer in der Subgruppe in der HRQoL-Evaluable-Population (Studienteilnehmer der ITT-Population, die eine Erhebung zur Baseline und mindestens einen Wert im Studienverlauf aufweisen).</p> <p>c: HR (inkl. 95 %-KI) und p-Wert basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsarm und Score zur Baseline als Kovariaten, adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren Alter, Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime und <math>\beta</math>2-Mikroglobulinspiegel bei Screening.</p> <p>d: Der präspezifizierte 1. Datenschnitt erfolgte zum 26.10.2017.</p> <p>Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)</p>					

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

Tabelle 4-50: Detaildarstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen von EORTC QLQ-C30 und -MY20

Studie/ Endpunkt/ Subgruppe	Pvd (N = 281) <sup>a</sup>		Vd (N = 278) <sup>a</sup>		HR <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert
	Anzahl Studien- teilnehmer mit Ereignis n (%)/N <sup>b</sup>	Median (Monate); [95 %-KI]	Anzahl Studien- teilnehmer mit Ereignis n (%)/N <sup>b</sup>	Median (Monate); [95 %-KI]	
<b>MM-007</b>					
<b>EORTC QLQ-C30 (1. Datenschnitt<sup>d</sup>)</b>					
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand</b>					
β2-Mikroglobulinspiegel bei Screening					
< 3,5 mg/l	97 (72,9)/ 133	2,37 [2,10; 3,15]	69 (59,5)/ 116	3,55 [2,79; 3,15]	1,24 [0,91; 1,69]; 0,172
≥ 3,5-5,5 mg/l	43 (62,3)/ 69	3,52 [1,84; 7,85]	32 (53,3)/ 60	3,29 [1,51; n. b.]	1,02 [0,64; 1,61]; 0,945
> 5,5 mg/l	19 (50,0)/ 38	5,32 [3,81; n. b.]	23 (69,7)/ 33	1,51 [0,89; 4,17]	0,47 [0,26; 0,87]; 0,015
<b>ISS-Stadium</b>					
Stadium I	92 (71,9)/ 128	2,40 [2,10; 3,32]	66 (60,6)/ 109	3,55 [2,79; 4,96]	1,19 [0,87; 1,64]; 0,278
Stadium II	48 (64,9)/ 74	2,79 [1,64; 5,55]	35 (52,2)/ 67	3,29 [2,10; n. b.]	1,11 [0,72; 1,71]; 0,647
Stadium III	19 (50,0)/ 38	5,32 [3,81; n. b.]	23 (69,7)/ 33	1,51 [0,89; 4,17]	0,47 [0,26; 0,87]; 0,015

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

Studie/ Endpunkt/ Subgruppe	Pvd (N = 281) <sup>a</sup>		Vd (N = 278) <sup>a</sup>		HR <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert
	Anzahl Studien- teilnehmer mit Ereignis n (%)/N <sup>b</sup>	Median (Monate); [95 %-KI]	Anzahl Studien- teilnehmer mit Ereignis n (%)/N <sup>b</sup>	Median (Monate); [95 %-KI]	
<b>Emotionale Funktion</b>					
Zytogenetische Risikogruppe zur Baseline					
High Risk	34 (66,7)/ 51	5,13 [2,20; 10,58]	22 (61,1)/ 36	2,14 [1,54; 3,42]	0,62 [0,36; 1,06]; 0,082
Non-high Risk	79 (66,4)/ 119	3,71 [2,89; 4,90]	51 (48,6)/ 105	6,21 [4,93; 10,38]	1,39 [0,97; 1,97]; 0,070
<b>Soziale Funktion</b>					
Zytogenetische Risikogruppe zur Baseline					
High Risk	36 (70,6)/ 51	2,99 [1,91; 5,22]	24 (66,7)/ 36	1,45 [0,82; 3,94]	0,67 [0,40; 1,12]; 0,125
Non-high Risk	90 (75,6)/ 119	2,83 [2,23; 3,81]	61 (58,1)/ 105	3,84 [2,43; 5,82]	1,29 [0,93; 1,78]; 0,127
Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime					
1	69 (80,2)/ 86	2,83 [2,17; 4,70]	37 (52,1)/ 71	5,45 [2,79; 12,98]	1,63 [1,09; 2,43]; 0,016
> 1	109 (70,8)/ 154	2,79 [2,23; 3,71]	94 (68,1)/ 138	2,23 [1,64; 2,96]	0,88 [0,66; 1,16]; 0,351



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

Studie/ Endpunkt/ Subgruppe	PVd (N = 281) <sup>a</sup>		Vd (N = 278) <sup>a</sup>		HR <sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert
	Anzahl Studien- teilnehmer mit Ereignis n (%) / N <sup>b</sup>	Median (Monate); [95 %-KI]	Anzahl Studien- teilnehmer mit Ereignis n (%) / N <sup>b</sup>	Median (Monate); [95 %-KI]	
Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapielinien					
1	78 (78,8)/ 99	2,99 [2,23; 4,76]	42 (50,0)/ 84	7,89 [4,11; 12,98]	1,65 [1,14; 2,41]; 0,009
> 1	100 (70,9)/ 141	2,79 [2,17; 3,32]	89 (71,2)/ 125	2,14 [1,54; 2,79]	0,82 [0,61; 1,09]; 0,165
<b>EORTC QLQ-MY20 (1. Datenschnitt<sup>d</sup>)</b>					
<b>Zukunftsperspektiven</b>					
Geschlecht					
Männlich	75 (55,6)/ 135	7,20 [4,17; 10,35]	59 (54,6)/ 108	3,55 [2,79; 5,45]	0,75 [0,53; 1,05]; 0,095
Weiblich	68 (66,0)/ 103	2,96 [2,14; 4,86]	49 (49,5)/ 99	6,83 [3,55; n. b.]	1,38 [0,95; 1,99]; 0,087
<p>a: Anzahl randomisierter Studienteilnehmer (ITT-Population).                      b: Anzahl Studienteilnehmer in der Subgruppe in der HRQoL-Evaluable-Population (Studienteilnehmer der ITT-Population, die eine Erhebung zur Baseline und mindestens einen Wert im Studienverlauf aufweisen).                      c: HR (inkl. 95 %-KI) und p-Wert basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlungsarm und Score zur Baseline als Kovariaten, adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren Alter, Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime und <math>\beta</math>2-Mikroglobulinspiegel bei Screening.                      d: Der präspezifizierte 1. Datenschnitt erfolgte zum 26.10.2017.</p> <p>Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)</p>					

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

Tabelle 4-51: Detaildarstellung der Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Nebenwirkungen

Studie/ Endpunkt/ Subgruppe	Teilnehmer mit mind. einem UE n (%) / N <sup>a</sup>		Gesamtinzidenzrate			Expositionszeit- adjustierte Inzidenzrate <sup>e</sup>
	PVd (N = 278) <sup>b</sup>	Vd (N = 270) <sup>b</sup>	OR <sup>c</sup> [95 %-KI]	RR <sup>d</sup> [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	Rate Ratio <sup>f</sup> [95 %-KI]; p-Wert
<b>MM-007</b>						
<b>Unerwünschte Ereignisse (2. Datenschnitt<sup>g</sup>)</b>						
β2-Mikroglobulinspiegel bei Screening						
< 3,5 mg/ml	154 (100,0)/ 154	141 (97,9)/ 144	n. b.	1,02 [1,00; 1,05]	0,02 [0,00; 0,04]	1,91 [1,52; 2,40]; < 0,001
≥ 3,5-5,5 mg/ml	78 (100,0)/ 78	76 (97,4)/ 78	n. b.	1,03 [0,99; 1,06]	0,03 [-0,01; 0,06]	0,82 [0,60; 1,13]; 0,232
> 5,5 mg/ml	46 (100,0)/ 46	47 (97,9)/ 48	n. b.	1,02 [0,98; 1,06]	0,02 [-0,02; 0,06]	1,47 [0,98; 2,21]; 0,063
ISS-Stadium						
Stadium I	147 (100,0)/ 147	134 (98,5)/ 136	n. b.	1,01 [0,99; 1,04]	0,01 [-0,01; 0,03]	1,93 [1,53; 2,44]; < 0,001
Stadium II	85 (100,0)/ 85	83 (96,5)/ 86	n. b.	1,04 [1,00; 1,08]	0,03 [0,00; 0,07]	0,83 [0,61; 1,12]; 0,217
Stadium III	46 (100,0)/ 46	47 (97,9)/ 48	n. b.	1,02 [0,98; 1,06]	0,02 [-0,02; 0,06]	1,47 [0,98; 2,21]; 0,063

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

Studie/ Endpunkt/ Subgruppe	Teilnehmer mit mind. einem UE n (%) / N <sup>a</sup>		Gesamtinzidenzrate			Expositionszeit- adjustierte Inzidenzrate <sup>e</sup>
	PVd (N = 278) <sup>b</sup>	Vd (N = 270) <sup>b</sup>	OR <sup>c</sup> [95 %-KI]	RR <sup>d</sup> [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	Rate Ratio <sup>f</sup> [95 %-KI]; p-Wert
Vorausgegangene Stammzelltransplantation						
Ja	159 (100,0)/ 159	155 (96,9)/ 160	n. b.	1,03 [1,00; 1,06]	0,03 [0,00; 0,06]	1,86 [1,49; 2,32]; < 0,001
Nein	119 (100,0)/ 119	109 (99,1)/ 110	n. b.	1,01 [0,99; 1,03]	0,01 [-0,01; 0,03]	0,99 [0,76; 1,28]; 0,916
Refraktärität auf Lenalidomid im letzten Lenalidomid-haltigen Therapieregime						
Ja	197 (100,0)/ 197	183 (98,4)/ 186	n. b.	1,02 [1,00; 1,04]	0,02 [0,00; 0,03]	1,08 [0,88; 1,32]; 0,448
Nein	81 (100,0)/ 81	81 (96,4)/ 84	n. b.	1,04 [1,00; 1,08]	0,04 [0,00; 0,08]	2,49 [1,83; 3,39]; < 0,001
Refraktärität auf die letzte Myelom-Therapie vor Beginn der Studienmedikation						
Ja	193 (100,0)/ 193	175 (97,8)/ 179	n. b.	1,02 [1,00; 1,05]	0,02 [0,00; 0,04]	1,07 [0,87; 1,32]; 0,503
Nein	85 (100,0)/ 85	89 (97,8)/ 91	n. b.	1,02 [0,99; 1,05]	0,02 [-0,01; 0,05]	2,49 [1,85; 3,36]; < 0,001

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

Studie/ Endpunkt/ Subgruppe	Teilnehmer mit mind. einem UE n (%) / N <sup>a</sup>		Gesamtinzidenzrate			Expositionszeit- adjustierte Inzidenzrate <sup>e</sup>
	PVd (N = 278) <sup>b</sup>	Vd (N = 270) <sup>b</sup>	OR <sup>c</sup> [95 %-KI]	RR <sup>d</sup> [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	Rate Ratio <sup>f</sup> [95 %-KI]; p-Wert
Vorausgegangene Therapie mit Proteasominhibitoren						
Ja	211 (100,0)/ 211	200 (97,1)/ 206	n. b.	1,03 [1,01; 1,05]	0,03 [0,01; 0,05]	1,73 [1,43; 2,11]; < 0,001
Nein	67 (100,0)/ 67	64 (100,0)/ 64	n. b.	1,00 [n. b.; n. b.]	n. b.	1,01 [0,72; 1,42]; 0,953
<b>Unerwünschte Ereignisse CTCAE ≥ Grad 3 (2. Datenschnitt<sup>g</sup>)</b>						
Alter						
≤ 75 J	213 (91,8)/ 232	156 (69,6)/ 224	4,89 [2,82; 8,46]	1,32 [1,20; 1,45]	0,22 [0,15; 0,29]	1,51 [1,23; 1,86]; < 0,001
> 75 J	45 (97,8)/ 46	37 (80,4)/ 46	10,95 [1,33; 90,40]	1,22 [1,05; 1,41]	0,17 [0,05; 0,30]	2,78 [1,80; 4,29]; < 0,001
ECOG PS zur Baseline						
0	132 (89,8)/ 147	80 (59,3)/ 135	6,05 [3,21; 11,42]	1,52 [1,30; 1,76]	0,31 [0,21; 0,40]	2,33 [1,76; 3,08]; < 0,001
> 0	126 (96,2)/ 131	113 (83,7)/ 135	4,91 [1,80; 13,39]	1,15 [1,06; 1,25]	0,12 [0,05; 0,20]	1,01 [0,79; 1,31]; 0,910

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

Studie/ Endpunkt/ Subgruppe	Teilnehmer mit mind. einem UE n (%) / N <sup>a</sup>		Gesamtinzidenzrate			Expositionszeit- adjustierte Inzidenzrate <sup>e</sup>
	PVd (N = 278) <sup>b</sup>	Vd (N = 270) <sup>b</sup>	OR <sup>c</sup> [95 %-KI]	RR <sup>d</sup> [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	Rate Ratio <sup>f</sup> [95 %-KI]; p-Wert
<b>β2-Mikroglobulinspiegel bei Screening</b>						
< 3,5 mg/ml	144 (93,5)/ 154	86 (59,7)/ 144	9,71 [4,72; 20,00]	1,57 [1,36; 1,80]	0,34 [0,25; 0,43]	2,26 [1,73; 2,95]; < 0,001
≥ 3,5-5,5 mg/ml	70 (89,7)/ 78	64 (82,1)/ 78	1,91 [0,75; 4,86]	1,09 [0,96; 1,24]	0,08 [-0,03; 0,19]	1,04 [0,74; 1,46]; 0,820
> 5,5 mg/ml	44 (95,7)/ 46	43 (89,6)/ 48	2,56 [0,47; 13,90]	1,07 [0,95; 1,20]	0,06 [-0,04; 0,17]	1,17 [0,77; 1,78]; 0,463
<b>ISS-Stadium</b>						
Stadium I	137 (93,2)/ 147	82 (60,3)/ 136	9,02 [4,36; 18,69]	1,55 [1,34; 1,78]	0,33 [0,24; 0,42]	2,16 [1,65; 2,85]; < 0,001
Stadium II	77 (90,6)/ 85	68 (79,1)/ 86	2,55 [1,04; 6,23]	1,15 [1,01; 1,30]	0,12 [0,01; 0,22]	1,21 [0,87; 1,67]; 0,262
Stadium III	44 (95,7)/ 46	43 (89,6)/ 48	2,56 [0,47; 13,90]	1,07 [0,95; 1,20]	0,06 [-0,04; 0,17]	1,17 [0,77; 1,78]; 0,463

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

Studie/ Endpunkt/ Subgruppe	Teilnehmer mit mind. einem UE n (%)/N <sup>a</sup>		Gesamtinzidenzrate			Expositionszeit- adjustierte Inzidenzrate <sup>e</sup>
	PVd (N = 278) <sup>b</sup>	Vd (N = 270) <sup>b</sup>	OR <sup>c</sup> [95 %-KI]	RR <sup>d</sup> [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	Rate Ratio <sup>f</sup> [95 %-KI]; p-Wert
Refraktärität auf Lenalidomid im letzten Lenalidomid-haltigen Therapieregime						
Ja	180 (91,4)/ 197	139 (74,7)/ 186	3,58 [1,97; 6,51]	1,22 [1,11; 1,34]	0,17 [0,09; 0,24]	1,36 [1,09; 1,70]; 0,007
Nein	78 (96,3)/ 81	54 (64,3)/ 84	14,44 [4,19; 49,74]	1,50 [1,27; 1,77]	0,32 [0,21; 0,43]	2,31 [1,63; 3,28]; < 0,001
Refraktärität auf letzte Myelom-Therapie vor Beginn der Studienmedikation						
Ja	177 (91,7)/ 193	132 (73,7)/ 179	3,94 [2,14; 7,25]	1,24 [1,13; 1,37]	0,18 [0,10; 0,25]	1,41 [1,12; 1,76]; 0,003
Nein	81 (95,3)/ 85	61 (67,0)/ 91	9,96 [3,33; 29,77]	1,42 [1,22; 1,65]	0,28 [0,18; 0,39]	2,13 [1,53; 2,98]; < 0,001
Vorausgegangene Therapie mit Proteasominhibitoren						
Ja	211 (100,0)/ 211	200 (97,1)/ 206	n. b.	1,03 [1,01; 1,05]	0,03 [0,01; 0,05]	1,55 [1,27; 1,88]; < 0,001
Nein	67 (100,0)/ 67	64 (100,0)/ 64	n. b.	n. b.	n. b.	1,01 [0,72; 1,42]; 0,953

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

Studie/ Endpunkt/ Subgruppe	Teilnehmer mit mind. einem UE n (%) / N <sup>a</sup>		Gesamtinzidenzrate			Expositionszeit- adjustierte Inzidenzrate <sup>e</sup>
	PVd (N = 278) <sup>b</sup>	Vd (N = 270) <sup>b</sup>	OR <sup>c</sup> [95 %-KI]	RR <sup>d</sup> [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	Rate Ratio <sup>f</sup> [95 %-KI]; p-Wert
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (2. Datenschnitt<sup>g</sup>)</b>						
ECOG PS zur Baseline						
0	76 (51,7)/ 147	39 (28,9)/ 135	2,63 [1,61; 4,31]	1,79 [1,32; 2,43]	0,23 [0,12; 0,34]	1,54 [1,05; 2,27]; 0,029
> 0	93 (71,0)/ 131	77 (57,0)/ 135	1,84 [1,11; 3,07]	1,24 [1,04; 1,49]	0,14 [0,03; 0,25]	0,80 [0,59; 1,09]; 0,156

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

Studie/ Endpunkt/ Subgruppe	Teilnehmer mit mind. einem UE n (%) / N <sup>a</sup>		Gesamtinzidenzrate			Expositionszeit- adjustierte Inzidenzrate <sup>e</sup>
	PVd (N = 278) <sup>b</sup>	Vd (N = 270) <sup>b</sup>	OR <sup>c</sup> [95 %-KI]	RR <sup>d</sup> [95 %-KI]	RD [95 %-KI]	Rate Ratio <sup>f</sup> [95 %-KI]; p-Wert
Refraktärität auf Lenalidomid im letzten Lenalidomid-haltigen Therapieregime						
Ja	116 (58,9)/ 197	90 (48,4)/ 186	1,53 [1,02; 2,29]	1,22 [1,01; 1,47]	0,10 [0,01; 0,20]	0,92 [0,70; 1,22]; 0,564
Nein	53 (65,4)/ 81	26 (31,0)/ 84	4,22 [2,20; 8,10]	2,11 [1,48; 3,02]	0,34 [0,20; 0,49]	1,63 [1,02; 2,61]; 0,042

a: Anzahl Studienteilnehmer in der Subgruppe.

b: Anzahl Studienteilnehmer in der Safety-Population.

c: OR (inkl. 95 %-KI) basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit den Termen für die Subgruppe, die Behandlungsgruppe und die Subgruppen-Behandlungs-Interaktion.

d: RR (inkl. 95 %-KI) basierend auf einer Annahme der Standard-Normalverteilung. Beim Auftreten von einer Nullzelle wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.

e: Die Expositionszeit in Jahren wurde berechnet als Unterschied zwischen dem Zeitpunkt der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt des ersten Ereignisses, der letzten Studienmedikation, Zeitpunkt des Todes oder dem Zeitpunkt des Studienabbruchs (je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat).

f: Rate Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) basierend auf einer Poisson-Regression mit den Termen für die Subgruppe, die Behandlungsgruppe und die Subgruppen-Behandlungs-Interaktion.

g: Im Rahmen der Zulassungserweiterung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte zum 15.09.2018 ein nicht präspezifizierter 2. Datenschnitt.

Alle Abkrzigungen sind im Abkrzigungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (Celgene Europe B.V. 2019b)



Anhand der Subgruppenanalysen sollte untersucht werden, ob sich die Ergebnisse der Studie MM-007 zwischen verschiedenen Teilpopulationen dieser Studie unterscheiden. Die Untersuchung auf potenzielle Effektmodifikation erfolgte mithilfe von Interaktionstermen. Für die Endpunkte Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur Progression und Gesamtansprechen wurden keine Belege (Interaktions-p-Wert < 0,05) für eine Effektmodifikation beobachtet. Für die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Symptom- bzw. Funktionsskalen von EORTC QLQ-C30 und -MY20 sowie den Endpunkten der Nebenwirkungen ergaben sich insgesamt 27 Belege für Effektmodifikationen. Es ist jedoch kein Muster der Belege bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen. Zudem ist bei der Interpretation der Subgruppenanalysen zu beachten, dass es sich zum Teil um posthoc durchgeführte Analysen handelt und demzufolge die statistische Power für die gegebene Stichprobengröße in den Subgruppen ggf. nicht ausreichend war. Darüber hinaus erfolgte die Randomisierung nicht stratifiziert nach jedem betrachteten Subgruppenmerkmal. Dadurch besteht die Möglichkeit, dass sich die Behandlungsgruppen in prognostischen Faktoren bzw. in der Verteilung der Risiken unterscheiden. Zusammenfassend lässt sich keine Effektmodifikation durch eine der untersuchten Subgruppen ableiten.

#### 4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

#### **Mortalität**

Zum 1. Datenschnitt, nach einer medianen Beobachtungszeit von 15,9 Monaten, waren 87 Studienteilnehmer des PVd-Arms (31,0 %) und 89 Studienteilnehmer des Vd-Arms (32,0 %) verstorben. Im PVd-Arm war das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht, wohingegen für die Studienteilnehmer unter Vd-Behandlung ein medianes Gesamtüberleben von 31,2 Monaten beobachtet wurde. Das Sterberisiko war für Studienteilnehmer beider Studienarme nicht statistisch signifikant unterschiedlich (HR [95 %-KI]: 0,98 [0,73; 1,32]; p-Wert = 0,894).

Die finale Analyse des Gesamtüberlebens ist vorgesehen, wenn 379 Ereignisse aufgetreten sind. Auch zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts war diese präspezifizierte Ereigniszahl noch nicht erreicht. Da allerdings zum 2. Datenschnitt ein längerer Beobachtungszeitraum in die Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben einging, handelt es sich im Vergleich zum 1. Datenschnitt um belastbarere Daten und damit die aussagekräftigere Abschätzung des Behandlungseffekts.

Nach einer medianen Beobachtungszeit von 26,2 Monaten zum 2. Datenschnitt waren insgesamt 116 Studienteilnehmer im PVd-Arm (41,3 %) und 126 Studienteilnehmer im Vd-Arm (45,3 %) verstorben. Im PVd-Arm wurde ein medianes Gesamtüberleben von 40,54 Monaten und im Vd-Arm von 30,46 Monaten beobachtet. Für das Sterberisiko zeigte sich in der Hauptanalyse der ITT-Population zwischen den Studienarmen ein numerischer Unterschied zugunsten von PVd (HR [95 %-KI]: 0,91 [0,70; 1,18]; p-Wert = 0,476). Dieser Unterschied von PVd gegenüber Vd ließ sich ebenfalls in den Überlebensraten erkennen (12-Monats-Überlebensrate [PVd vs. Vd]: 75,90 vs. 75,19 %; 24-Monats-Überlebensrate [PVd vs. Vd]: 60,76 vs. 57,69 %; 36-Monats-Überlebensrate [PVd vs. Vd]: 52,21 vs. 41,97 %).

Mit 163 von 278 Studienteilnehmern wurde über die Hälfte der Studienteilnehmer des Vd-Arms (58,6 %) mit mindestens einer nachfolgenden Myelom-Therapie behandelt (vgl. 105 von 281 Studienteilnehmern im PVd-Arm, 37,4 %). Zum 2. Datenschnitt wurden 198 von 278 Studienteilnehmern des Vd-Arms (71,2 %) mit mindestens einer der Studienmedikation nachfolgenden Myelom-Therapie behandelt. Der Anteil der Studienteilnehmer des PVd-Arms, der mindestens eine nachfolgende Myelom-Therapie erhielt, war mit 53,7 % (151 von 281 Studienteilnehmern) geringer als im Vd-Arm. Darüber hinaus wurden nicht nur mehr Studienteilnehmer des Vd-Arms mit mindestens einer der Studienmedikation nachfolgenden Myelom-Therapie behandelt, die Behandlung erfolgte im Vd-Arm auch zu beiden Datenschnitten früher als im PVd-Arm (TTNT - 1. Datenschnitt [PVd vs. Vd]: 22,24 vs. 8,51 Monate; HR [95 %-KI]: 0,42 [0,33; 0,54]; p-Wert < 0,001 bzw. 2. Datenschnitt [PVd vs. Vd]: 19,12 vs. 8,48 Monate; HR [95 %-KI]: 0,47 [0,37; 0,58]; p-Wert < 0,001) (Celgene Europe B.V. 2018, Celgene Europe B.V. 2019b).

### ***Two-Stage-Modell***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde zusätzlich eine explorative Analyse mithilfe des Two-Stage-Modells durchgeführt, um die Verzerrung der Ergebnisse des Gesamtüberlebens aufgrund der nachfolgenden Myelom-Therapien näher zu untersuchen und diese zu adjustieren. Hierfür wurden für den 1. und 2. Datenschnitt Beschleunigungsfaktoren berechnet. Zu den beiden Datenschnitten lagen die Beschleunigungsfaktoren im PVd- und Vd-Arm unter 1. Dies bedeutet, dass das Gesamtüberleben bei den Studienteilnehmern mit mindestens einer der Studienmedikation nachfolgenden Myelom-Therapie infolge einer Krankheitsprogression verlängert wurde. Insbesondere profitierten die Patienten im Vd-Arm von den nachfolgenden Myelom-Therapien, da deren Gesamtüberleben aufgrund der nachfolgenden Myelom-Therapien zum 1. Datenschnitt um das Vierfache und zum 2. Datenschnitt um ca. das Siebenfache verlängert wurde. Wohingegen das Gesamtüberleben der Studienteilnehmer im PVd-Arm mit mindestens einer der Studienmedikation nachfolgenden Myelom-Therapie infolge einer Krankheitsprogression zum 1. Datenschnitt um ca. das Zwei- und zum 2. Datenschnitt um ca. das Dreifache verlängert wurde.

Nach Adjustierung der Ergebnisse des 1. Datenschnitts mithilfe des Two-Stage-Modells zeigte die explorative Analyse des Gesamtüberlebens ein HR von 0,74 (HR [95 %-KI]: 0,74 [0,54; 1,00]; p-Wert = 0,050) und damit eine stärkere Reduktion des Sterberisikos unter der Behandlung mit PVd.

Die Ergebnisse der explorativen Analyse zum 2. Datenschnitt dokumentieren eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um nahezu 20 Monate (medianes Gesamtüberleben im PVd-Arm 34,4 Monate vs. 15,0 Monate im Vd-Arm). Dies ging mit einer signifikanten Risikoreduktion um 34 % von PVd gegenüber Vd einher (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,51; 0,86]; p-Wert = 0,002). Der Vorteil von PVd gegenüber Vd zeichnete sich ebenfalls in den Überlebensraten ab (12-Monats-Überlebensrate [PVd vs. Vd]: 71,79 vs. 54,73 %; 24-Monats-Überlebensrate [PVd vs. Vd]: 55,97 vs. 44,07 %; 36-Monats-Überlebensrate [PVd vs. Vd]: 49,11 vs. 39,67 %).

## Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben*

In der Hauptanalyse zum 1. Datenschnitt war das durch das IRAC gemäß IMWG-Kriterien bewertete mediane Progressionsfreie Überleben im PVd-Arm mit 11,20 Monaten länger als im Vd-Arm mit 7,10 Monaten (Tabelle 4-22). Patienten im PVd-Arm hatten demzufolge ein um 4,10 Monate verlängertes medianes Progressionsfreies Überleben im Vergleich zum Vd-Arm. Die hiermit assoziierte Risikoreduktion für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod für den PVd-Arm betrug 39 % und war statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,49; 0,77]; p-Wert < 0,0001).

Die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt auf Basis der Prüfarzt-Bewertung sind mit einem HR von 0,58 (HR [95 %-KI]: 0,58 [0,47; 0,71]; p-Wert < 0,001) konsistent und bestätigen den signifikanten Vorteil von PVd der Hauptanalyse des 1. Datenschnitts. Die Risikoreduktion für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod lag bei 42 % und das mediane Progressionsfreie Überleben bei 11,70 Monaten im PVd-Arm gegenüber 6,87 Monaten im Vd-Arm.

Der beim Endpunkt Progressionsfreies Überleben beobachtete, signifikante Vorteil für die Studienteilnehmer des PVd-Arms äußerte sich auch in einer signifikant längeren Zeit bis zur nachfolgenden Therapie im PVd-Arm (TTNT, siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1) sowie in einem längeren Progressionsfreien Überleben bis zur zweiten objektiven Progression oder Tod (PFS2), welches durch den Prüfarzt bewertet wurde. Die Zeit bis zur zweiten objektiven Progression oder Tod betrug zum 1. Datenschnitt im PVd-Arm 22,44 Monate gegenüber 16,95 Monaten im Vd-Arm und war mit einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos einer Krankheitsprogression oder des Versterbens zugunsten von PVd um 24 % assoziiert (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,59; 0,99]; p-Wert < 0,041) (Celgene Europe B.V. 2018). Auch im 2. Datenschnitt konnten diese Ergebnisse bestätigt werden (HR [95 %-KI]: 0,78 [0,62; 0,97]; p-Wert = 0,026). Der Vorteil zugunsten von PVd im Progressionsfreien Überleben blieb folglich auch bei einer der Studienmedikation nachfolgenden Myelom-Therapie erhalten, scheint daher keine Resistenzen zu induzieren und zeigte sich trotz der Verzerrung, die durch die nachfolgenden Myelom-Therapien hervorgerufen wurde.

Um die Robustheit der Ergebnisse zum Endpunkt Progressionsfreies Überleben zu untersuchen, wurden die in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 beschriebenen Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Da die Analyse zum 1. Datenschnitt zeigte, dass die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen konsistent zur Hauptanalyse sind, ist die Robustheit dieses Endpunktes nachgewiesen.

### ***Zeit bis zur Progression***

In der Hauptanalyse zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts hatten 136 Studienteilnehmer des PVd-Arms (48,4 %) und 150 Studienteilnehmer des Vd-Arms (54,0 %) eine Progression (IMWG-Kriterien, IRAC-Bewertung). Die mediane Zeit bis zur Progression war mit 13,14 Monaten im PVd-Arm gegenüber 7,79 Monaten im Vd-Arm deutlich verlängert. Die Risikoreduktion für das Eintreten einer Progression betrug 43 % (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,45; 0,72]; p-Wert < 0,001) und war statistisch signifikant.

Die Ergebnisse des 2. Datenschnitts auf Basis der Prüfarzt-Bewertung bestätigen das Ergebnis des 1. Datenschnitts. Die relative Risikoreduktion für das Eintreten einer Progression lag bei 47 % (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,43; 0,66]; p-Wert < 0,001) und war statistisch signifikant.

Um die Robustheit der Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur Progression zu untersuchen, wurde die in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebene Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Die Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Prüfarzt-Bewertung gemäß IMWG-Kriterien bestätigt die Ergebnisse der Hauptanalyse zum 1. Datenschnitt.

### ***Ansprechen gemäß IMWG-Kriterien***

Das Gesamtansprechen gemäß den IMWG-Kriterien (ORR:  $\geq$  PR (sCR+CR+VGPR+PR)) lag in der Hauptanalyse zum 1. Datenschnitt bei 82,2 % (n = 231) im PVd-Arm und bei 50,0 % (n = 139) im Vd-Arm. Damit zeigte sich mit einem RR von 1,57 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten von PVd (RR [95 %-KI]: 1,57 [1,39; 1,77]; p-Wert < 0,001) (Tabelle 4-28). Die Behandlung mit PVd führte im Vergleich zur Vd-Behandlung zu einer deutlich größeren Anzahl von Studienteilnehmern mit einem stringenten kompletten Ansprechen (sCR [PVd vs. Vd]: 3,2 vs. 0,7 %), einem kompletten Ansprechen (CR [PVd vs. Vd]: 12,5 vs. 3,2 %) oder einem sehr guten partiellen Ansprechen (VGPR [PVd vs. Vd]: 37,0 vs. 14,4 %) (Tabelle 4-29).

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen (IRAC-Bewertung, IMWG-Kriterien) betrug zum 1. Datenschnitt für Studienteilnehmer unter Behandlung mit PVd 0,90 Monate. Im Vergleich dazu erreichten Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Vd erhielten, ein Ansprechen im Median nach 1,40 Monaten. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten von PVd (p-Wert < 0,001) (Celgene Europe B.V. 2018). Die mediane Dauer des Ansprechens (IRAC-Bewertung, IMWG-Kriterien) betrug 13,70 Monate im PVd-Arm gegenüber 10,94 Monaten im Vd-Arm zum 1. Datenschnitt. Es zeigte sich eine numerische Verlängerung der Dauer des Ansprechens durch die Behandlung mit PVd (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,56; 1,02]; p-Wert = 0,064) (Celgene Europe B.V. 2019b).

Der Vorteil der PVd-Behandlung im Ansprechen blieb auch zum 2. Datenschnitt erhalten. Die Ergebnisse zum Gesamtansprechen gemäß IMWG-Kriterien auf Basis der Prüfarzt-Bewertung bestätigen mit einem RR von 1,62 den statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von PVd (RR [95 %-KI]: 1,62 [1,42; 1,83]; p-Wert < 0,001). Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 0,90 Monate im PVd-Arm gegenüber 1,40 Monaten im Vd-Arm (p-Wert = 0,032). Für die Dauer des Ansprechens zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für PVd (HR [95 %-KI]: 0,74 [0,56; 0,96]; p-Wert = 0,026) (Celgene Europe B.V. 2019b).

Um die Robustheit der Ergebnisse zum Ansprechen gemäß IMWG-Kriterien zu untersuchen, wurden die in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Da die Analyse zum 1. Datenschnitt zeigte, dass die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen konsistent zur Hauptanalyse sind, ist die Robustheit dieses Endpunktes nachgewiesen.

### ***Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen von EORTC QLQ-C30 und -MY20***

Die Symptomatik wurde anhand des etablierten und validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des ebenfalls etablierten Myelom-spezifischen EORTC QLQ-MY20-Fragebogens jeweils an Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus à 21 Tage sowie zum Zeitpunkt des Behandlungsabbruchs erhoben.

Die Adhärenz der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Studie befindlichen Studienteilnehmer war für beide Erhebungsinstrumente hoch und in beiden Gruppen vergleichbar. Die Rücklaufquote lag bis einschließlich Zyklus 20 über 80 %.

Die Responderanalysen mit einer klinischen Relevanzschwelle (MCID) von zehn Punkten zeigten bei den Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen zum 1. Datenschnitt, mit der Ausnahme Obstipation, wobei es sich hierbei um einen geringfügigen Nachteil gemäß IQWiG-Methodenpapier handelt (IQWiG 2017).

Die Ergebnisse der ergänzenden AUC-Analysen sind konsistent zur Hauptanalyse.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen von EORTC QLQ-C30 und -MY20***

Der Effekt der Dreifach-Kombinationstherapie PVd auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde im Vergleich zur Zweifach-Kombinationstherapie Vd anhand des etablierten und validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des ebenfalls etablierten Myelom-spezifischen EORTC QLQ-MY20-Fragebogens erhoben.

Die Adhärenz der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Studie befindlichen Studienteilnehmer war für beide Erhebungsinstrumente hoch und in beiden Gruppen vergleichbar. Die Rücklaufquote lag bis einschließlich Zyklus 20 über 80 %.

Die Responderanalysen zum 1. Datenschnitt zeigten bei einer MCID von zehn Punkten in der Studie MM-007 zwischen den beiden Studienarmen in keiner der acht Skalen einen statistisch signifikanten Unterschied für die Zeit bis zur Verschlechterung der einzelnen Kategorien.

In der ergänzenden AUC-Analyse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, mit Ausnahme der Skala Emotionale Funktion. Für die Skala Emotionale Funktion trat ein Unterschied zwischen den Studienarmen zuungunsten von PVd auf (Standardisierte mittlere Differenz [95 %-KI]: -0,20 [-0,39; -0,01]; p-Wert = 0,039). Die klinische Relevanz kann jedoch ausgeschlossen werden, da das 95 %-KI der standardisierten mittleren Differenz nach Hedges' g den Schwellenwert von -0,2 nicht vollständig überschreitet.

## **Nebenwirkungen**

### ***Unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse***

Da die Studienteilnehmer des PVd-Arms im Median eine wesentlich längere Behandlungsdauer aufwiesen als Studienteilnehmer des Vd-Arms (2. Datenschnitt: 41,2 vs. 21,4 Wochen; mediane Zyklenzahl: 12,0 vs. 7,0), kann es zu einer Verzerrung bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von unerwünschten Ereignissen zuungunsten von PVd kommen. Daher wurde eine expositionszeitadjustierte Analyse, ergänzt durch die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des jeweiligen ersten unerwünschten Ereignisses, durchgeführt. Dies liegt darin begründet, dass die expositionszeitadjustierte Analyse das Auftreten der unerwünschten Ereignisse während des gesamten Zeitraums umfasst. Die Time-to-Event-Analyse untersucht dagegen nur die Dauer bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses und vernachlässigt die Tatsache, dass die unerwünschten Ereignisse auch im weiteren Verlauf der Studie wieder auftreten können. Daher werden die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert und nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Nachfolgend werden die Ergebnisse der expositionszeitadjustierten Inzidenzrate beschrieben.

In der Gesamtschau wurde zum 1. Datenschnitt bei nahezu allen Studienteilnehmern unabhängig vom Studienarm mindestens ein unerwünschtes Ereignis beobachtet (PVd vs. Vd: 99,6 vs. 97,8 %). Bei Berücksichtigung der Expositionszeit zeigte sich für die unerwünschten Ereignisse (Rate Ratio [95 %-KI]: 1,53 [1,29; 1,81]; p-Wert < 0,001) und die unerwünschten Ereignisse mit CTCAE  $\geq$  Grad 3 (Rate Ratio [95 %-KI]: 1,45 [1,20; 1,75]; p-Wert < 0,001) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der PVd-Behandlung. Auch zum 2. Datenschnitt zeigte sich für die unerwünschten Ereignisse (Rate Ratio [95 %-KI]: 1,41 [1,19; 1,67]; p-Wert < 0,001) und die unerwünschten Ereignisse mit CTCAE  $\geq$  Grad 3 (Rate Ratio [95 %-KI]: 1,62 [1,35; 1,96]; p-Wert < 0,001) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von PVd. In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass es sich im Interventionsarm um eine Add-on-Therapie zur Vergleichstherapie handelt. Eine aktuelle Meta-Analyse verschiedener Phase III-Studien in der Rezidivsituation des Multiplen Myeloms zeigte, dass generell bei Dreifach-Kombinationstherapien das Relative Risiko für die unerwünschten Ereignisse  $\geq$  Grad 3 (RR = 1,11; p-Wert = 0,001) im Vergleich zu Zweifach-Kombinationstherapien signifikant höher ist (Sun et al. 2017).

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich zum 1. Datenschnitt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Rate Ratio [95 %-KI]: 1,09 [0,86; 1,39]; p-Wert = 0,471). Auch die Ereignisraten von Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Rate Ratio [95 %-KI]: 1,15 [0,81; 1,63]; p-Wert = 0,437) und unerwünschten Ereignissen mit CTCAE Grad 5 (Rate Ratio [95 %-KI]: 1,44 [0,73; 2,85]; p-Wert = 0,294) unterschieden sich zwischen den Studienarmen nicht statistisch signifikant. Zum 2. Datenschnitt traten ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (Rate Ratio [95 %-KI]: 1,08 [0,85; 1,37]; p-Wert = 0,507), Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (Rate Ratio [95 %-KI]: 1,12 [0,79; 1,58]; p-Wert = 0,535) und unerwünschter Ereignisse mit CTCAE Grad 5 (Rate Ratio [95 %-KI]: 1,44 [0,73; 2,82]; p-Wert = 0,292) auf.

Sekundäre Primärmalignome traten zum 1. Datenschnitt bei 13 von 548 Studienteilnehmern auf, davon waren neun Studienteilnehmer im PVd-Arm und drei im Vd-Arm (PVd vs. Vd: 3,2 vs. 1,5 %). Für die Rate sekundärer Primärmalignome zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Rate Ratio [95 %-KI]: 2,21 [0,68; 7,19]; p-Wert = 0,186). Auch zum 2. Datenschnitt wurde zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt (PVd vs. Vd: 4,0 vs. 2,2 %; Rate Ratio [95 %-KI]: 1,76 [0,65; 4,76]; p-Wert = 0,265).

Bei der ergänzenden Time-to-Event-Analyse zeigte sich zusätzlich zur Hauptanalyse zum 2. Datenschnitt bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von PVd. Da die Time-to-Event-Analyse nur die Dauer bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses untersucht und die Tatsache vernachlässigt, dass das unerwünschte Ereignis auch im weiteren Verlauf der Studie wieder auftreten kann, sollte das Ergebnis der Time-to-Event-Analyse mit Vorsicht interpretiert werden. Daher werden die Ergebnisse nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

### ***Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse***

Zwischen den Behandlungsgruppen zeigten sich in der Hauptanalyse für die meisten der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse zu beiden Datenschnitten keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Für Thrombozytopenie wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der PVd-Behandlung beobachtet (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,59 [0,45; 0,78]; p-Wert < 0,001). Dieser Vorteil blieb auch zum 2. Datenschnitt erhalten (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,58 [0,44; 0,76]; p-Wert < 0,001).

Studienteilnehmer unter PVd-Behandlung erlitten zu beiden Datenschnitten statistisch signifikant häufiger eine Neutropenie als Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Vd erhielten (1. Datenschnitt: Rate Ratio [95 %-KI]: 3,85 [2,67; 5,56]; p-Wert < 0,001; 2. Datenschnitt: Rate Ratio [95 %-KI]: 4,16 [2,89; 5,98]; p-Wert < 0,001). Grundsätzlich sind Neutropenien durch Dosisunterbrechungen/-reduzierungen und/oder die Gabe von Wachstumsfaktoren gut handhabbar.

Für das unerwünschte Ereignis Herzrhythmusstörung ergab sich zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zuungunsten von PVd (Rate Ratio [95 %-KI]: 1,84 [1,04; 3,26]; p-Wert = 0,037). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war primär auf das Ereignis Vorhofflimmern zurückzuführen (PVd vs. Vd: 9,4 vs. 1,9 %). Bei den von diesem Ereignis betroffenen Studienteilnehmern waren Herzerkrankungen im PVd-Arm für 88,5 % und im Vd-Arm für 60,0 % bereits in der medizinischen Vorgeschichte dokumentiert (Celgene Europe B.V. 2018). Herzrhythmusstörungen führten nur selten zum Abbruch der Studienmedikation. Nach einer längeren Beobachtungsdauer zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts zeigte sich für dieses unerwünschte Ereignis kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (Rate Ratio [95 %-KI]: 1,67 [0,96; 2,91]; p-Wert = 0,072).

Die Rate venöser thromboembolischer Ereignisse war zum 1. Datenschnitt im PVd-Arm signifikant höher als im Vd-Arm (Rate Ratio [95 %-KI]: 3,05 [1,34; 6,92]; p-Wert = 0,008). Zum 2. Datenschnitt wurde ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von PVd beobachtet (Rate Ratio [95 %-KI]: 2,85 [1,26; 6,47]; p-Wert = 0,012). In keinem der beiden Studienarme führte diese Art von unerwünschtem Ereignis zum Tod (Celgene Europe B.V. 2018, Celgene Europe B.V. 2019b).

Für das unerwünschte Ereignis Katarakt war zum 1. Datenschnitt eine Berechnung der Effektschätzer aufgrund der fehlenden Ereignisse im Vd-Arm nicht möglich. Zum 2. Datenschnitt wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von PVd festgestellt (Rate Ratio [95 %-KI]: 5,58 [1,29; 24,11]; p-Wert = 0,022). Das Auftreten dieses Ereignisses führte nur selten zum Abbruch der Studienmedikation (Celgene Europe B.V. 2018, Celgene Europe B.V. 2019b). Aufgrund der insgesamt geringen Fallzahlen ist die Interpretation nur bedingt möglich.

Bei der ergänzenden Time-to-Event-Analyse zeigte sich zum 2. Datenschnitt beim unerwünschten Ereignis Thrombozytopenie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Beim unerwünschten Ereignis Herzrhythmusstörung lag zum 2. Datenschnitt zusätzlich zur Hauptanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von PVd vor. Da die Time-to-Event-Analyse nur die Dauer bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses untersucht und die Tatsache vernachlässigt, dass das unerwünschte Ereignis auch im weiteren Verlauf der Studie wieder auftreten kann, sollte das Ergebnis der Time-to-Event-Analyse mit Vorsicht interpretiert werden. Daher werden die Ergebnisse nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

***Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE  $\geq$  Grad 3 ( $\geq$  5 %) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von ( $\geq$  2 %) auf PT-Ebene***

Zwischen den Behandlungsgruppen zeigten sich in der Hauptanalyse für die meisten der unerwünschten Ereignisse mit einem CTCAE  $\geq$  Grad 3, die in mindestens einer Behandlungsgruppe bei mehr als 5 % der Studienteilnehmer auftraten, zu beiden Datenschnitten keine statistisch signifikanten Unterschiede.



Zum 1. Datenschnitt zeigte sich gegenüber Vd ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von PVd für das unerwünschte Ereignis Thrombozytopenie (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,59 [0,43; 0,81]; p-Wert = 0,001). Dieses Ergebnis wurde im 2. Datenschnitt bestätigt (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,57 [0,42; 0,79]; p-Wert < 0,001).

Für das unerwünschte Ereignis Anämie zeigte sich zum 1. Datenschnitt ein numerischer Unterschied zugunsten von PVd (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,65 [0,42; 1,02]; p-Wert = 0,063). Zum 2. Datenschnitt war der Unterschied statistisch signifikant zugunsten von PVd (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,61 [0,39; 0,95]; p-Wert = 0,030).

Die Rate aufgetretener Neutropenien war zu beiden Datenschnitten im PVd-Arm signifikant höher als im Vd-Arm (1. Datenschnitt: Rate Ratio [95 %-KI]: 4,40 [2,81; 6,89]; p-Wert < 0,001; 2. Datenschnitt: Rate Ratio [95 %-KI]: 4,46 [2,88; 6,91]; p-Wert < 0,001).

Zum 1. Datenschnitt ergab sich für keines der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für keines der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich zum 2. Datenschnitt ein statistisch signifikanter Unterschied, ausgenommen die Allgemeine Gesundheitsverschlechterung. Für dieses schwerwiegende unerwünschte Ereignis wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von PVd festgestellt (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,33 [0,11; 0,99]; p-Wert = 0,047).

Bei der ergänzenden Time-to-Event-Analyse zeigten sich in der Kategorie unerwünschte Ereignisse mit CTCAE  $\geq$  Grad 3, die in mindestens einem der Studienarme mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % auftraten, bei den unerwünschten Ereignissen Thrombozytopenie und Anämie sowie für die Kategorie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die in mindestens einem der Studienarme mit einer Häufigkeit von mindestens 2 % auftraten, beim schwerwiegenden unerwünschten Ereignis allgemeine Gesundheitsverschlechterung keine statistisch signifikanten Unterschiede zum 2. Datenschnitt. Da die Time-to-Event-Analyse nur die Dauer bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses untersucht und die Tatsache vernachlässigt, dass das unerwünschte Ereignis auch im weiteren Verlauf der Studie wieder auftreten kann, sollte das Ergebnis der Time-to-Event-Analyse mit Vorsicht interpretiert werden. Daher werden die Ergebnisse nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

**4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche**

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

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

Nicht zutreffend.

**4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche**

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

Nicht zutreffend.

**4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen**

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

Tabelle 4-52: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

**4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

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

Tabelle 4-53: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

**4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

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

Nicht zutreffend.

**4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

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

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

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

Tabelle 4-57: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

##### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

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

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

##### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

##### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

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

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

##### 4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

Nicht zutreffend.



## 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

#### **Studienqualität**

Für den Nachweis zum Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet wurde eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase III-Studie herangezogen, deren Methodik internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin entspricht. Die hier relevante Studie MM-007 entspricht der Evidenzstufe Ib. Sie vergleicht die Dreifach-Kombination aus Pomalidomid, Bortezomib und Dexamethason mit der Zweifach-Kombination aus Bortezomib und Dexamethason.

Die herangezogene Studie wurde anhand des CONSORT-Statements und der Cochrane-Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (Anhang 4-E und Anhang 4-F) hinsichtlich der Planungs-, Durchführungs- und Anwendungsqualität geprüft. Für die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden die dazugehörigen Studiendokumente (Studienprotokoll, statistischer Analyseplan, Studienbericht) herangezogen und die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte im vorliegenden Dossier dargestellt. Die Gruppenzuteilung wurde über ein computergestütztes System vorgenommen. Auch wenn die Studie unverblindet erhoben wurde, erfolgte die Beurteilung des Ansprechens und der Progression im Rahmen des präspezifizierten 1. Datenschnitts durch ein verblindetes IRAC, um eine verzerrungsfreie Erhebung der Daten zu gewährleisten. Die Auswertung basierte auf dem ITT-Prinzip, welches adäquat umgesetzt wurde. Der Patientenfluss wurde im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es existieren keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und keine sonstigen Anhaltspunkte für eine verzerrende inhaltliche oder formale Darstellung der Ergebnisse auf Studienebene, sodass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig bewertet wird (Tabelle 4-13).

Die in der Studie MM-007 untersuchte Population, die Intervention und Vergleichstherapie, die Studiendauer und die erhobenen, im Anwendungsgebiet relevanten Endpunkte erlauben eine valide Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von PVd im Vergleich zu Vd.

#### **Validität der Endpunkte**

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet wurden die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen berücksichtigt. Die Operationalisierung der Nutzendimensionen erfolgte anhand der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur Progression, Gesamtansprechen, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Die Erhebungs- und Messinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind entsprechend validiert (Abschnitt 4.2.5.2).

Für die herangezogene Studie MM-007 erfolgte der präspezifizierte 1. Datenschnitt zum 26.10.2017. Im Rahmen der Zulassungserweiterung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte zum 15.09.2018 ein nicht präspezifizierter 2. Datenschnitt.

Die Daten zum Gesamtüberleben wurden unverblindet erhoben. Der Eintritt des Todes jeglicher Ursache ist ein objektives Kriterium, dessen Feststellung frei von Subjektivität erfolgt und dementsprechend keiner Verblindung bedarf. Eine unverblindete Erhebung dieses Endpunktes hat somit keine Auswirkungen auf das Verzerrungspotenzial. Allerdings konnten die Studienteilnehmer nach einer Krankheitsprogression der Studienmedikation nachfolgende Myelom-Therapien erhalten. Der Vorteil von PVD könnte hierdurch unterschätzt werden und eine Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von PVD kann nicht ausgeschlossen werden. Daher wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben in der Studie MM-007 als hoch eingestuft.

Die Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur Progression und Gesamtansprechen wurden in der Hauptanalyse des 1. Datenschnitts gemäß IMWG-Kriterien und durch ein IRAC verblindet erhoben. Eine Verzerrung dieser Endpunkte aufgrund der Kenntnis des behandelnden Personals und der Studienteilnehmer über die Gruppenzugehörigkeit kann folglich weitgehend ausgeschlossen werden. Die Auswertung der Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur Progression und Gesamtansprechen sind demnach für den 1. Datenschnitt mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert. Für den 2. Datenschnitt kann für diese Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden, da für diesen nur die Prüfarzt-Bewertung vorliegt.

Bei den Endpunkten Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität handelt es sich um von den Studienteilnehmern selbst beurteilte Skalen zu den Symptomen bzw. Funktionen. Die Erhebungs- und Messinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind entsprechend validiert (Abschnitt 4.2.5.2). Die Studienteilnehmer besaßen Kenntnis über die Gruppenzuteilung, womit die Endpunkte unverblindet erhoben wurden und ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegt.

Durch das offene Studiendesign kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit und eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse zu den Endpunkten der Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden.

In der Gesamtschau ist die Aussagekraft der Nachweise aus dem direkten Vergleich für den medizinischen Zusatznutzen von Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet unter Berücksichtigung der hohen Studienqualität mit der Evidenzstufe Ib und der validen, patientenrelevanten Endpunkte als hoch einzuschätzen. Dementsprechend wird die Evidenzlage als Hinweis für einen Zusatznutzen gewertet.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

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

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

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

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

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

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet erfolgt in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen, die in der dem vorliegenden Dossier zugrunde liegenden Phase III-Studie MM-007 anhand einzelner patientenrelevanter Endpunkte weiter operationalisiert wurden.

Die Ergebnisse der Studie MM-007 sind unter Berücksichtigung des Studiendesigns sowie der demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der eingeschlossenen Studienteilnehmer auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Alle dargestellten Endpunkte sind vor dem Hintergrund des deutschen Versorgungskontextes relevant. Die in der Studie untersuchten Endpunkte werden in anderen Ländern auf gleiche Weise im therapeutischen Alltag erhoben, wie dies auch speziell in Deutschland der Fall ist (Rajkumar et al. 2014, Straka et al. 2017a, DGHO 2018).

Der präspezifizierte 1. Datenschnitt der Studie erfolgte zum 26.10.2017 bei einer medianen Beobachtungszeit von 15,9 Monaten. Im Rahmen der Zulassungserweiterung von Pomalidomid erfolgte zum 15.09.2018 ein nicht präspezifizierter 2. Datenschnitt. Zu diesem Zeitpunkt betrug die mediane Beobachtungszeit 26,2 Monate. Zur Ableitung des Zusatznutzens wurden unter Berücksichtigung der Aussagekraft der Nachweise sowie der Datenverfügbarkeit für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur Progression, Gesamtansprechen, Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität die Ergebnisse des 1. Datenschnitts und für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie die Endpunkte der Nebenwirkungen die Ergebnisse des 2. Datenschnitts herangezogen (siehe auch Abschnitt 4.4.1).

### Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Ergebnisse, anhand derer das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet beurteilt wird, sind in Tabelle 4-61 zusammengefasst.

Tabelle 4-61: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt <sup>a</sup>	Anzahl Teilnehmer n <sup>b</sup> (%) / N <sup>c</sup>	Ergebnisse PVd vs. Vd	Aussagekraft und Ausmaß des Zusatz- nutzens <sup>d</sup>
<b>Mortalität</b>			
<b>Gesamtüberleben</b>			
1. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 87 (31,0)/281 Vd: 89 (32,0)/278	Monate (Median): n. e. vs. 31,24 HR [95 %-KI]: 0,98 [0,73; 1,32] p-Wert = 0,894	Hinweis auf einen nicht quantifizier- baren Zusatznutzen
2. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 116 (41,3)/281 Vd: 126 (45,3)/278	Monate (Median): 40,54 vs. 30,46 HR [95 %-KI]: 0,91 [0,70; 1,18] p-Wert = 0,476	
<b>Gesamtüberleben</b> adjustiert mittels Two-Stage-Modell			
1. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 87 (31,0)/281 Vd: 89 (32,0)/278	Monate (Median): n. e. vs. 30,75 HR [95 %-KI]: 0,74 [0,54; 1,00] p-Wert = 0,050	
2. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 116 (41,3)/281 Vd: 126 (45,3)/278	Monate (Median): 34,44 vs. 14,96 HR [95 %-KI]: 0,66 [0,51; 0,86] p-Wert = 0,002	
<b>Morbidität</b>			
<b>Progressionsfreies Überleben</b>			
1. Datenschnitt <sup>e</sup> (IRAC-Bewertung, IMWG-Kriterien)	PVd: 154 (54,8)/281 Vd: 162 (58,3)/278	Monate (Median): 11,20 vs. 7,10 HR [95 %-KI]: 0,61 [0,49; 0,77] p-Wert < 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
2. Datenschnitt <sup>e</sup> (Prüfarzt-Bewertung, IMWG-Kriterien)	PVd: 188 (66,9)/281 Vd: 198 (71,2)/278	Monate (Median): 11,70 vs. 6,87 HR [95 %-KI]: 0,58 [0,47; 0,71] p-Wert < 0,001	

Endpunkt <sup>a</sup>	Anzahl Teilnehmer n <sup>b</sup> (%) / N <sup>c</sup>	Ergebnisse PVd vs. Vd	Aussagekraft und Ausmaß des Zusatz- nutzens <sup>d</sup>
<b>Zeit bis zur Progression</b>			
1. Datenschnitt <sup>e</sup> (IRAC-Bewertung, IMWG-Kriterien)	PVd: 136 (48,4)/281 Vd: 150 (54,0)/278	Monate (Median): 13,14 vs. 7,79 HR [95 %-KI]: 0,57 [0,45; 0,72] p-Wert < 0,001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
2. Datenschnitt <sup>e</sup> (Prüfarzt-Bewertung, IMWG-Kriterien)	PVd: 167 (59,4)/281 Vd: 190 (68,3)/278	Monate (Median): 13,60 vs. 7,03 HR [95 %-KI]: 0,53 [0,43; 0,66] p-Wert < 0,001	
<b>Gesamtansprechen<sup>f</sup></b>			
1. Datenschnitt <sup>e</sup> (IRAC-Bewertung, IMWG-Kriterien)	PVd: 231 (82,2)/281 Vd: 139 (50,0)/278	RR [95 %-KI]: 1,57 [1,39; 1,77] Reverses RR [95 %-KI]: 0,64 [0,56; 0,72] p-Wert < 0,001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen <sup>g</sup>
2. Datenschnitt <sup>e</sup> (Prüfarzt-Bewertung, IMWG-Kriterien)	PVd: 229 (81,5)/281 Vd: 127 (45,7)/278	RR [95 %-KI]: 1,62 [1,42; 1,83] p-Wert < 0,001	
<b>Symptomatik - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MCID ≥ 10)</b>			
EORTC QLQ-C30 (1. Datenschnitt <sup>e</sup> )			
Fatigue	PVd: 204 (85,0)/240 Vd: 156 (74,6)/209	Monate (Median): 1,6 vs. 1,7 HR [95 %-KI]: 1,13 [0,92; 1,40] p-Wert = 0,2406	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Übelkeit und Erbrechen	PVd: 111 (46,3)/240 Vd: 76 (36,4)/209	Monate (Median): 10,6 vs. 13,9 HR [95 %-KI]: 1,05 [0,78; 1,41] p-Wert = 0,7327	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schmerz	PVd: 157 (65,4)/240 Vd: 120 (57,4)/209	Monate (Median): 3,6 vs. 3,4 HR [95 %-KI]: 0,97 [0,76; 1,23] p-Wert = 0,7823	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Dyspnoe	PVd: 156 (65,0)/240 Vd: 111 (53,1)/209	Monate (Median): 3,5 vs. 3,5 HR [95 %-KI]: 1,14 [0,89; 1,45] p-Wert = 0,3104	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Insomnie	PVd: 144 (60,0)/240 Vd: 113 (54,1)/209	Monate (Median): 4,5 vs. 3,5 HR [95 %-KI]: 0,94 [0,73; 1,20] p-Wert = 0,5976	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Appetitlosigkeit	PVd: 144 (60,3)/239 Vd: 94 (45,0)/209	Monate (Median): 4,8 vs. 6,5 HR [95 %-KI]: 1,21 [0,93; 1,58] p-Wert = 0,1524	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Obstipation	PVd: 154 (64,2)/240 Vd: 108 (51,7)/209	Monate (Median): 2,9 vs. 3,7 HR [95 %-KI]: 1,32 [1,03; 1,69] Reverses HR [95 %-KI]: 0,76 [0,59; 0,97] p-Wert = 0,0296	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen <sup>g</sup>

Endpunkt <sup>a</sup>	Anzahl Teilnehmer n <sup>b</sup> (%) / N <sup>c</sup>	Ergebnisse PVd vs. Vd	Aussagekraft und Ausmaß des Zusatz- nutzens <sup>d</sup>
Diarrhö	PVd: 118 (49,4)/239 Vd: 90 (43,1)/209	Monate (Median): 9,2 vs. 6,8 HR [95 %-KI]: 0,96 [0,72; 1,26] p-Wert = 0,7516	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Finanzielle Schwierigkeiten	PVd: 91 (38,1)/239 Vd: 54 (25,8)/209	Monate (Median): 30,3 vs. 16,6 HR [95 %-KI]: 1,29 [0,92; 1,81] p-Wert = 0,1454	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
<b>EORTC QLQ-MY20 (1. Datenschnitt<sup>e</sup>)</b>			
Krankheits- symptome	PVd: 123 (51,7)/238 Vd: 88 (42,5)/207	Monate (Median): 7,9 vs. 11,0 HR [95 %-KI]: 1,08 [0,82; 1,42] p-Wert = 0,5975	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Nebenwirkungen	PVd: 175 (73,5)/238 Vd: 129 (62,3)/207	Monate (Median): 3,0 vs. 3,0 HR [95 %-KI]: 1,07 [0,85; 1,35] p-Wert = 0,5483	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
<b>Funktionsskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MCID ≥ 10)</b>			
<b>EORTC QLQ-C30 (1. Datenschnitt<sup>e</sup>)</b>			
Allgemeiner Gesundheitszustand	PVd: 159 (66,3)/240 Vd: 124 (59,3)/209	Monate (Median): 3,1 vs. 3,4 HR [95 %-KI]: 1,17 [0,92; 1,48] p-Wert = 0,2061	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Physische Funktion	PVd: 163 (67,9)/240 Vd: 117 (56,0)/209	Monate (Median): 3,3 vs. 3,6 HR [95 %-KI]: 1,12 [0,88; 1,42] p-Wert = 0,3650	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Rollenfunktion	PVd: 183 (76,3)/240 Vd: 141 (67,5)/209	Monate (Median): 2,8 vs. 2,6 HR [95 %-KI]: 1,00 [0,80; 1,25] p-Wert = 0,9868	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Kognitive Funktion	PVd: 156 (65,0)/240 Vd: 104 (49,8)/209	Monate (Median): 3,6 vs. 4,9 HR [95 %-KI]: 1,22 [0,95; 1,57] p-Wert = 0,1168	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Emotionale Funktion	PVd: 156 (65,0)/240 Vd: 108 (51,7)/209	Monate (Median): 4,5 vs. 5,1 HR [95 %-KI]: 1,12 [0,87; 1,43] p-Wert = 0,3709	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Soziale Funktion	PVd: 178 (74,2)/240 Vd: 131 (62,7)/209	Monate (Median): 2,8 vs. 2,8 HR [95 %-KI]: 1,12 [0,90; 1,41] p-Wert = 0,3128	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen

Endpunkt <sup>a</sup>	Anzahl Teilnehmer n <sup>b</sup> (%) / N <sup>c</sup>	Ergebnisse PVd vs. Vd	Aussagekraft und Ausmaß des Zusatz- nutzens <sup>d</sup>
<b>EORTC QLQ-MY20 (1. Datenschnitt<sup>e</sup>)</b>			
Zukunfts- perspektiven	PVd: 143 (60,1)/238 Vd: 108 (52,2)/207	Monate (Median): 4,9 vs. 4,4 HR [95 %-KI]: 0,98 [0,76; 1,26] p-Wert = 0,8612	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Körperbild	PVd: 131 (55,0)/238 Vd: 101 (48,8)/207	Monate (Median): 5,0 vs. 6,9 HR [95 %-KI]: 0,98 [0,75; 1,27] p-Wert = 0,8540	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
<b>Nebenwirkungen - Expositionszeitadjustierte Inzidenzrate</b>			
<b>Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE ≥ Grad 3</b>			
1. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 251 (90,3)/278 Vd: 190 (70,4)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 1,45 [1,20; 1,75] p-Wert < 0,001	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
2. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 258 (92,8)/278 Vd: 193 (71,5)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 1,62 [1,35; 1,96] p-Wert < 0,001	
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>			
1. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 159 (57,2)/278 Vd: 114 (42,2)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 1,09 [0,86; 1,39] p-Wert = 0,471	Kein Hinweis auf einen größeren oder geringeren Nutzen
2. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 169 (60,8)/278 Vd: 116 (43,0)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 1,08 [0,85; 1,37] p-Wert = 0,507	
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Sekundäre Primärmalignome (SPM)</b>			
1. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 9 (3,2)/278 Vd: 4 (1,5)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 2,21 [0,68; 7,19] p-Wert = 0,186	Kein Hinweis auf einen größeren oder geringeren Nutzen
2. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 11 (4,0)/278 Vd: 6 (2,2)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 1,76 [0,65; 4,76] p-Wert = 0,265	
<b>Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse</b>			
1. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 80 (28,8)/278 Vd: 51 (18,9)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 1,15 [0,81; 1,63] p-Wert = 0,437	Kein Hinweis auf einen größeren oder geringeren Nutzen
2. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 83 (29,9)/278 Vd: 52 (19,3)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 1,12 [0,79; 1,58] p-Wert = 0,535	
<b>Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad 5</b>			
1. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 27 (9,7)/278 Vd: 12 (4,4)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 1,44 [0,73; 2,85] p-Wert = 0,294	Kein Hinweis auf einen größeren oder geringeren Nutzen
2. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 29 (10,4)/278 Vd: 12 (4,4)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 1,44 [0,73; 2,82] p-Wert = 0,292	

Endpunkt <sup>a</sup>	Anzahl Teilnehmer n <sup>b</sup> (%) / N <sup>c</sup>	Ergebnisse PVd vs. Vd	Aussagekraft und Ausmaß des Zusatz- nutzens <sup>d</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b>			
Thrombozytopenie			
1. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 102 (36,7)/278 Vd: 106 (39,3)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 0,59 [0,45; 0,78] p-Wert < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
2. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 106 (38,1)/278 Vd: 106 (39,3)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 0,58 [0,44; 0,76] p-Wert < 0,001	
Neutropenie			
1. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 142 (51,1)/278 Vd: 36 (13,3)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 3,85 [2,67; 5,56] p-Wert < 0,001	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
2. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 156 (56,1)/278 Vd: 36 (13,3)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 4,16 [2,89; 5,98] p-Wert < 0,001	
Herzrhythmusstörung			
1. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 44 (15,8)/278 Vd: 16 (5,9)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 1,84 [1,04; 3,26] p-Wert = 0,037	Kein Hinweis auf einen größeren oder geringeren Nutzen
2. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 46 (16,5)/278 Vd: 17 (6,3)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 1,67 [0,96; 2,91] p-Wert = 0,072	
Venöses thromboembolisches Ereignis			
1. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 32 (11,5)/278 Vd: 7 (2,6)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 3,05 [1,34; 6,92] p-Wert = 0,008	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
2. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 32 (11,5)/278 Vd: 7 (2,6)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 2,85 [1,26; 6,47] p-Wert = 0,012	
Katarakt			
1. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 10 (3,6)/278 Vd: 0 (0,0)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: n. b. [n. b.; n. b.] p-Wert = n. b.	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
2. Datenschnitt <sup>e</sup>	PVd: 18 (6,5)/278 Vd: 2 (0,7)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 5,58 [1,29; 24,11] p-Wert = 0,022	



Endpunkt <sup>a</sup>	Anzahl Teilnehmer n <sup>b</sup> (%) / N <sup>c</sup>	Ergebnisse PVd vs. Vd	Aussagekraft und Ausmaß des Zusatz- nutzens <sup>d</sup>
Verbleibende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (siehe Tabelle 4-42)			Kein Hinweis auf einen größeren oder geringeren Nutzen
<p>a: Die Ergebnisse der unterstützenden Analysen sind kursiv dargestellt. Diese werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>b: Anzahl Studienteilnehmer mit einem Ereignis.</p> <p>c: Anzahl analysierter Studienteilnehmer. Für die Endpunkte Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur Progression und Gesamtansprechen handelt es sich um die ITT-Population, die alle randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der HRQoL-Evaluable-Population analysiert, die alle Patienten der ITT-Population beinhaltet, die eine Erhebung zur Baseline (Zyklus 1, Tag 1) und mindestens einen Wert im Studienverlauf (Post-Baseline) aufwies. Die Analyse der Endpunkte der Nebenwirkungen erfolgte innerhalb der Safety-Population, die alle randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, umfasst.</p> <p>d: Die Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt basierend auf den Schwellenwerten gemäß IQWiG Allgemeine Methoden Version 5.0 (IQWiG 2017).</p> <p>e: Der präspezifizierte 1. Datenschnitt erfolgte zum 26.10.2017. Im Rahmen der Zulassungserweiterung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte zum 15.09.2018 ein nicht präspezifizierter 2. Datenschnitt.</p> <p>f: Gesamtansprechen (ORR) gemäß IMWG-Kriterien definiert als ORR: <math>\geq</math> PR (sCR+CR+VGPR+PR).</p> <p>g: Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens basierend auf den transformierten Effektschätzern (Kehrwert). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (Celgene Europe B.V. 2018, Celgene Europe B.V. 2019b)</p>			

Der Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet für erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben, liegt die Studie MM-007 zugrunde. Das Design der Studie MM-007 war speziell auf Lenalidomid-vorbehandelte bzw. -refraktäre Myelom-Patienten ausgerichtet (Richardson et al. 2019). Dies ist eine wachsende Patientenpopulation, die in den aktuellen klinischen Phase III-Studien zum frühen Rezidiv des Multiplen Myeloms aufgrund der raschen Entwicklung der Therapielandschaft nicht in einem dem jetzigen klinischen Alltag entsprechenden Umfang repräsentiert war und deren therapeutischer Bedarf folglich bisher nicht adäquat adressiert ist (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.2.2). Um diesen therapeutischen Bedarf zu adressieren, wurden in die Studie MM-007 ausschließlich Patienten eingeschlossen, die bereits eine Behandlung mit einem Lenalidomid-haltigen Therapieregime erhalten hatten. Insgesamt wiesen 69,9 % der Studienteilnehmer eine Lenalidomid-Refraktärität auf (PVd vs. Vd: 71,2 vs. 68,7 %) (Celgene Europe B.V. 2018). Zudem waren 61,7 % (PVd vs. Vd: 63,3 vs. 60,1 %) der Studienteilnehmer refraktär auf Lenalidomid im letzten vorausgegangenen Myelom-Therapieregime (Celgene Europe B.V. 2018).

## ***Mortalität***

### *Gesamtüberleben*

Die Mortalität wurde in der Studie MM-007 anhand des Endpunktes Gesamtüberleben untersucht. Zum 2. Datenschnitt lag die Ereignisrate bei 43,3 % (242 Ereignisse). Die finale Analyse des Gesamtüberlebens ist vorgesehen, wenn 379 Ereignisse aufgetreten sind. Somit war die präspezifizierte Ereigniszahl auch zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts noch nicht erreicht. Da zum 2. Datenschnitt ein längerer Beobachtungszeitraum in die Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben einging, handelt es sich im Vergleich zum 1. Datenschnitt um belastbarere Daten. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts waren 116 Studienteilnehmer des PVd-Arms (41,3 %) und 126 Studienteilnehmer des Vd-Arms (45,3 %) verstorben. Das mediane Gesamtüberleben betrug in der Hauptanalyse der ITT-Population zum 2. Datenschnitt im PVd-Arm 40,5 Monate und im Vd-Arm 30,5 Monate. Das entspricht einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 10 Monate unter PVd mit einem numerischen Vorteil im HR (HR [95 %-KI]: 0,91 [0,70; 1,18]; p-Wert = 0,476). Der numerische Unterschied zugunsten von PVd gegenüber Vd ließ sich ebenfalls in den Überlebensraten erkennen (12-Monats-Überlebensrate [PVd vs. Vd]: 75,9 vs. 75,2 %; 24-Monats-Überlebensrate [PVd vs. Vd]: 60,8 vs. 57,7 %; 36-Monats-Überlebensrate [PVd vs. Vd]: 52,2 vs. 42,0 %).

Zum 2. Datenschnitt wurden 198 von 278 Studienteilnehmern des Vd-Arms (71,2 %) mit mindestens einer der Studienmedikation nachfolgenden Myelom-Therapie behandelt. Der Anteil der Studienteilnehmer des PVd-Arms, der mindestens eine nachfolgende Myelom-Therapie erhielt, war mit 53,7 % (151 von 281 Studienteilnehmern) geringer als im Vd-Arm. Die infolge der Krankheitsprogression der Studienmedikation nachfolgenden Myelom-Therapien der Studienteilnehmer des Vd-Arms führten dabei potenziell zu einer Verzerrung des Endpunktes Gesamtüberleben zuungunsten von PVd, sodass der Therapieeffekt im Kontrollarm überschätzt und somit die Differenz der medianen Überlebenszeiten und das HR unterschätzt werden könnte. Die Studienteilnehmer des Vd-Arms wurden nicht nur häufiger mit einer der Studienmedikation nachfolgenden Myelom-Therapie behandelt, die Behandlung erfolgte auch früher als im PVd-Arm (TTNT - 2. Datenschnitt [PVd vs. Vd]: 19,1 vs. 8,5 Monate; HR [95 %-KI]: 0,47 [0,37; 0,58]; p-Wert < 0,001) (Celgene Europe B.V. 2019b).

Um für die Verzerrung durch die nachfolgenden Myelom-Therapien zu adjustieren, wurde eine explorative Analyse unter Verwendung des Two-Stage-Modells von Latimer et al. durchgeführt (Latimer et al. 2018). Die Ergebnisse dieses Modells zum 2. Datenschnitt dokumentieren eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um nahezu 20 Monate im Vergleich zu Vd (medianes Gesamtüberleben [PVd vs. Vd]: 34,4 vs. 15,0 Monate). Dies geht mit einer signifikanten Risikoreduktion um 34 % von PVd gegenüber Vd einher (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,51; 0,86]; p-Wert = 0,002). Der Vorteil von PVd gegenüber Vd zeichnete sich ebenfalls in den Überlebensraten ab (12-Monats-Überlebensrate [PVd vs. Vd]: 71,8 vs. 54,7 %; 24-Monats-Überlebensrate [PVd vs. Vd]: 56,0 vs. 44,1 %; 36-Monats-Überlebensrate [PVd vs. Vd]: 49,1 vs. 39,7 %).

### *Gesamtschau Mortalität*

In der Gesamtschau zeigten die Ergebnisse der Hauptanalyse in der ITT-Population beim Endpunkt Gesamtüberleben zum 2. Datenschnitt einen numerischen Vorteil der PVd-Behandlung im HR mit einem absoluten Vorteil im medianen Gesamtüberleben von 10 Monaten. Da die der Studienmedikation nachfolgenden Myelom-Therapien das Ergebnis der Hauptanalyse in der ITT-Population verzerrten, erfolgte in der explorativen Analyse eine Adjustierung mithilfe des Two-Stage-Modells nach dem Ansatz von Latimer. Nach Adjustierung war für das Gesamtüberleben mit einem HR von 0,66 und einem mehr als doppelt so langen medianen Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil von PVd gegenüber Vd feststellbar. Der Vorteil von PVd gegenüber Vd zeichnete sich ebenfalls in den Überlebensraten ab.

Grundsätzlich liegt aus Sicht von Celgene eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV, insbesondere im Sinne einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer, vor. Adjustierungen werden im G-BA jedoch kontrovers diskutiert und auch das IQWiG sieht hier Unsicherheiten in der Interpretation der Ergebnisse (IQWiG 2018). Da die Abschätzung der Effektstärke mit Unsicherheiten behaftet ist, wird dies bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von PVd gegenüber Vd berücksichtigt und in der Nutzendimension Mortalität ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von PVd im Vergleich zur zVT abgeleitet.

### *Morbidität*

#### *Progressionsfreies Überleben*

Im Progressionsfreien Überleben zeigte sich in der Hauptanalyse zu beiden Datenschnitten eine signifikante Überlegenheit der Dreifach-Kombinationstherapie PVd gegenüber Vd. Das vom IRAC gemäß IMWG-Kriterien zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts bewertete mediane Progressionsfreie Überleben betrug im PVd-Arm 11,2 Monate im Vergleich zu 7,1 Monaten im Vd-Arm. Dies entsprach einer Verlängerung um 4,1 Monate durch die PVd-Behandlung gegenüber Vd und war mit einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos einer Krankheitsprogression oder des Versterbens zugunsten von PVd um 39 % assoziiert (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,49; 0,77]; p-Wert < 0,0001). Die Analyse zum 2. Datenschnitt (IMWG-Kriterien, Prüfarzt-Bewertung) bestätigt die Ergebnisse des 1. Datenschnitts.

Bei dem Progressionsfreien Überleben handelt es sich um einen von der EMA akzeptierten und in klinischen Studien im Feld der Onkologie erhobenen Endpunkt (Anderson et al. 2008, EMA 2017). Die Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens ist für Myelom-Patienten von großer Bedeutung und ein wichtiges patientenrelevantes Merkmal des Therapieerfolges. Dies liegt darin begründet, dass das Versagen der Therapie und die daraus resultierende Progression für den Patienten ein negatives Ereignis mit direkt spürbaren Folgen darstellt.

Aus der Literatur ist bekannt, dass die Krankheitsprogression meistens von einem erneuten Auftreten oder einer Verschlechterung der beeinträchtigenden Symptomatik begleitet wird, wodurch wiederum die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinträchtigt werden kann (Mols et al. 2012, Jordan et al. 2014). Darüber hinaus ist ein Rezidiv in der Regel mit zunehmenden Endorganschäden und einer verkürzten Gesamtüberlebenszeit assoziiert (Dimopoulos et al. 2015, Agarwal et al. 2017). Aus Hulin et al. geht zudem hervor, dass jede weitere Krankheitsprogression für die Patienten mit einer stärkeren Verzweiflung, Hoffnungslosigkeit und Depression verbunden ist, insbesondere da sie realisieren, dass nach und nach alle möglichen Therapieregime ausgeschöpft sind, aber die Erkrankung nicht mehr ausreichend kontrolliert wird (Hulin et al. 2017). Die mit einem Rezidiv einhergehende zeitliche Belastung für den Patienten durch Kontrolluntersuchungen in einer Praxis oder im Krankenhaus schränkt den Alltag der Patienten ein (Hulin et al. 2017). Eine nachfolgende Myelom-Therapie wird initiiert, wenn ein Patient aufgrund seiner Symptomlast therapiebedürftig ist. Sie sollte rechtzeitig erfolgen damit die Symptomatik nicht zu ausgeprägt wird. Weiterhin kann ein der Progression folgender Therapiewechsel die Psyche der Myelom-Patienten negativ beeinflussen, da sich die Patienten durch vorherige Rezidive in der Regel bewusst sind, dass ein Therapiewechsel meist mit neuen belastenden therapiebedingten Nebenwirkungen assoziiert ist. Eine möglichst langandauernde Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie ist daher patientenrelevant.

In der Studie MM-007 war die Zeit bis zur nachfolgenden Therapie im PVd-Arm signifikant länger als im Vd-Arm (TTNT - 1. Datenschnitt [PVd vs. Vd]: 22,24 vs. 8,51 Monate; HR [95 %-KI]: 0,42 [0,33; 0,54]; p-Wert < 0,001). Der Vorteil von PVd blieb auch bei einer der Studienmedikation nachfolgenden Myelom-Therapie erhalten. Die mediane Zeit bis zur zweiten objektiven Progression oder Tod (PFS2, Prüfarzt-Bewertung) betrug zum 1. Datenschnitt im PVd-Arm 22,4 Monate gegenüber 17,0 Monaten im Vd-Arm und war mit einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos einer Krankheitsprogression oder des Versterbens zugunsten von PVd um 24 % assoziiert (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,59; 0,99]; p-Wert < 0,041) (Celgene Europe B.V. 2018). Diese Ergebnisse bestätigten sich im 2. Datenschnitt. Die PVd-Behandlung scheint daher keine Resistenzen hervorzurufen (Celgene Europe B.V. 2018, Celgene Europe B.V. 2019b). Zudem zeigte sich der Vorteil von PVd trotz potenzieller Verzerrung zuungunsten von PVd durch die der Studienmedikation nachfolgenden Myelom-Therapien.

Um die Robustheit der Ergebnisse zum Endpunkt Progressionsfreies Überleben zu untersuchen, wurden die in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Da die Analyse zum 1. Datenschnitt zeigte, dass die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen konsistent zur Hauptanalyse sind, ist die Robustheit dieses Endpunktes nachgewiesen.

### *Zeit bis zur Progression*

In der Hauptanalyse zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts erlitten im PVd-Arm 136 Studienteilnehmer (48,4 %) eine Progression, wohingegen im Vd-Arm bei 150 Studienteilnehmern (54,0 %) eine Progression festgestellt wurde. Die vom IRAC gemäß IMWG-Kriterien bewertete mediane Zeit bis zur Progression war mit 13,1 Monaten im PVd-Arm gegenüber dem Vd-Arm mit 7,8 Monaten verlängert. Der Vergleich von PVd und Vd ergab eine statistisch signifikante Risikoreduktion für das Auftreten einer Progression um 43 % (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,45; 0,72]; p-Wert < 0,001). Der signifikante Vorteil bestätigt sich auch für die Prüfarzt-Bewertung gemäß IMWG-Kriterien im 2. Datenschnitt.

Aus der Literatur ist bekannt, dass eine möglichst lange Verzögerung der Krankheitsprogression ein patientenrelevantes Therapieziel ist, da es die Morbidität der Patienten senkt und damit die Lebensqualität der Patienten bewahrt oder verbessert (Smith et al. 2006, San-Miguel et al. 2011, Dimopoulos et al. 2014b, Kyriakou et al. 2015). Bei der Zeit bis zur Progression handelt es sich um einen akzeptierten und in klinischen Studien im Feld der Onkologie erhobenen Endpunkt (Anderson et al. 2008).

Um die Robustheit der Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur Progression zu untersuchen, wurde die in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebene Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Die Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Prüfarzt-Bewertung gemäß IMWG-Kriterien bestätigt die Ergebnisse der Hauptanalyse zum 1. Datenschnitt.

### *Ansprechen gemäß IMWG-Kriterien*

In der Hauptanalyse des 1. Datenschnitts war das Gesamtansprechen auf Basis der IRAC-Bewertung gemäß IMWG-Kriterien im PVd-Arm mit 82,2 % der Studienteilnehmer signifikant höher als im Vd-Arm mit 50,0 % der Studienteilnehmer (RR [95 %-KI]: 1,57 [1,39; 1,77]; p-Wert < 0,001). Ein stringentes komplettes, ein komplettes oder ein sehr gutes partielles Ansprechen wurde unter PVd im Vergleich zu Vd deutlich häufiger erreicht (sCR [PVd vs. Vd]: 3,2 vs. 0,7 %; CR [PVd vs. Vd]: 12,5 vs. 3,2 %; VGPR [PVd vs. Vd]: 37,0 vs. 14,4 %). Die Studienteilnehmer im PVd-Arm sprachen zum 1. Datenschnitt zudem statistisch signifikant schneller auf die Therapie an als Studienteilnehmer im Vd-Arm (PVd vs. Vd: 0,9 vs. 1,4 Monate; p-Wert < 0,001). Die Behandlung mit PVd führte nicht nur zu einem schnelleren und tieferen Ansprechen, sondern auch zu einem länger andauernden Ansprechen im Vergleich zu Vd. Die mediane Dauer des Ansprechens (IRAC-Bewertung, IMWG-Kriterien) betrug zum 1. Datenschnitt 13,7 Monate im PVd-Arm gegenüber 10,9 Monaten im Vd-Arm. Es zeigte sich eine numerische Verlängerung der Dauer des Ansprechens durch die Behandlung mit PVd (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,56; 1,02]; p-Wert = 0,064). Die Ergebnisse der Analysen des Ansprechens zum 2. Datenschnitt (Prüfarzt-Bewertung, IMWG-Kriterien) bestätigen den Vorteil von PVd bezüglich des Ansprechens, der sich in den Analysen des 1. Datenschnitts zeigte.

Ein tiefes und langanhaltendes Ansprechen zählt zu den grundsätzlichen Therapiezielen und ist für den Patienten von besonderer Relevanz. Sowohl das Ansprechen, in Form einer möglichst tiefgehenden Remission, als auch eine möglichst lange Verzögerung der Krankheitsprogression senken die Morbidität der Patienten und bewahren oder verbessern damit die Lebensqualität der Patienten (Böhler et al. 2001, Smith et al. 2006, San-Miguel et al. 2011, Dimopoulos et al. 2014b, Jordan et al. 2014, Kyriakou et al. 2015). Gleichzeitig bedeutet die längere Remissionsdauer ein späteres Wiederauftreten der Erkrankung und potenziell geringere psychische Belastungen, die mit einer Krankheitsprogression verbunden sein können (Hulin et al. 2017). Zudem ist eine tiefere Remission mit einem längeren Gesamtüberleben assoziiert (Anderson et al. 2008, Niesvizky et al. 2008, Chanan-Khan et al. 2010, Harousseau et al. 2010, Lonial et al. 2014, Stewart et al. 2015, Straka et al. 2017a).

Um die Robustheit der Ergebnisse zum Ansprechen gemäß IMWG-Kriterien zu untersuchen, wurden die in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Da die Analyse zum 1. Datenschnitt zeigte, dass die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen konsistent zur Hauptanalyse sind, ist die Robustheit dieses Endpunktes nachgewiesen.

#### *Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen von EORTC QLQ-C30 und -MY20*

Die Symptomatik wurde anhand des etablierten und validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des ebenfalls etablierten Myelom-spezifischen EORTC QLQ-MY20-Fragebogens jeweils an Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus à 21 Tage sowie zum Zeitpunkt des Behandlungsabbruchs erhoben.

Die Adhärenz der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Studie befindlichen Studienteilnehmer war für beide Erhebungsinstrumente hoch und in beiden Gruppen vergleichbar. Die Rücklaufquote lag bis einschließlich Zyklus 20 über 80 %.

Die Responderanalysen mit einer klinischen Relevanzschwelle (MCID) von zehn Punkten zeigten bei den Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen zum 1. Datenschnitt, mit der Ausnahme Obstipation, wobei es sich hierbei um einen geringfügigen Nachteil gemäß IQWiG-Methodenpapier handelt (IQWiG 2017).

Die Ergebnisse der ergänzenden AUC-Analysen sind konsistent zur Hauptanalyse.

Die Analysen der anhand der Symptomskalen von EORTC QLQ-C30 und -MY20 erhobenen Symptomatik zeigten, dass diese auch nach Hinzunahme von Pomalidomid zu Vd zwischen den Behandlungsgruppen insgesamt vergleichbar war. In Anbetracht der Tatsache, dass es sich um einen Vergleich einer Dreifach-Kombinationstherapie mit einer Zweifach-Kombinationstherapie handelt, ist eine vergleichbare Symptomatik positiv hervorzuheben.

### *Gesamtschau Morbidität*

Die Behandlung von Lenalidomid-vorbehandelten Myelom-Patienten mit PVd geht gegenüber Vd mit einer signifikanten Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens einher. Der Vorteil von PVd zeigte sich ebenfalls durch einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von PVd in der Zeit bis zur Progression. Darüber hinaus wurde gegenüber Vd eine signifikante Verbesserung des Gesamtansprechens beobachtet. Gleichzeitig wies der PVd-Arm eine mit dem Vd-Arm vergleichbare krankheitsbezogene Symptomatik auf, trotz der dritten Therapiekomponente im PVd-Arm.

Grundsätzlich liegt aus Sicht von Celgene eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor. Um jedoch der kontroversen Diskussion im G-BA zu den Endpunkten der Progression und des Ansprechens Rechnung zu tragen, wird mit einem teils beträchtlichen, teils erheblichen Zusatznutzen in den Einzelendpunkten bei Abwesenheit von klinisch relevanten Nachteilen in den Symptomen in der Nutzendimension Morbidität ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von PVd im Vergleich zur zVT abgeleitet.

### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen von EORTC QLQ-C30 und -MY20*

Der Effekt der Dreifach-Kombinationstherapie PVd auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde im Vergleich zur Zweifach-Kombinationstherapie Vd anhand des etablierten und validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des ebenfalls etablierten Myelom-spezifischen EORTC QLQ-MY20-Fragebogens erhoben.

Die Adhärenz der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt noch in der Studie befindlichen Studienteilnehmer war für beide Erhebungsinstrumente hoch und in beiden Gruppen vergleichbar. Die Rücklaufquote lag bis einschließlich Zyklus 20 über 80 %.

Die Responderanalysen zum 1. Datenschnitt zeigten bei einer MCID von zehn Punkten in der Studie MM-007 zwischen den beiden Studienarmen in keiner der acht Skalen einen statistisch signifikanten Unterschied für die Zeit bis zur Verschlechterung der einzelnen Kategorien.

In der ergänzenden AUC-Analyse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, mit Ausnahme der Skala Emotionale Funktion. Für die Skala Emotionale Funktion trat ein Unterschied zwischen den Studienarmen zuungunsten von PVd auf (Standardisierte mittlere Differenz [95 %-KI]: -0,20 [-0,39; -0,01]; p-Wert = 0,039). Die klinische Relevanz kann jedoch ausgeschlossen werden, da das 95 %-KI der standardisierten mittleren Differenz nach Hedges' g den Schwellenwert von -0,2 nicht vollständig überschreitet.

Dem Erhalt der Lebensqualität kommt im Rahmen der Therapie des Multiplen Myeloms eine besondere Rolle zu, da es sich trotz der verbesserten Therapiesituation weiterhin für die überwiegende Mehrzahl der Patienten um eine unheilbare Erkrankung handelt, die aufgrund der Myelom-bedingten Symptomatik mit einer verminderten gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht (Mols et al. 2012, Comert et al. 2013, Jordan et al. 2014). Auch nach Komplettremission treten unweigerlich Rezidive auf, wodurch Patienten letztendlich mit einer Vielzahl von Therapielinien behandelt werden (Giralt et al. 2015, Laubach et al. 2016, Rajkumar 2016, Sonneveld et al. 2016, Yong et al. 2016, Agarwal et al. 2017, van de Velde et al. 2017). Die durch die verschiedenen Therapien potenziell verursachten Nebenwirkungen können die gesundheitsbezogene Lebensqualität ebenfalls beeinträchtigen. Dass die Behandlung von Lenalidomid-vorbehandelten Myelom-Patienten mit PVd gegenüber der Behandlung mit Vd mit einer signifikanten Verlängerung des medianen Progressionsfreien Überlebens einhergeht, ohne die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studienteilnehmer negativ zu beeinflussen, ist in Anbetracht der Tatsache, dass es sich um einen Vergleich einer Dreifach-Kombinationstherapie mit einer Zweifach-Kombinationstherapie handelt, positiv hervorzuheben.

Hinsichtlich der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen** von PVd im Vergleich zur zVT ableiten, was in Anbetracht der Tatsache, dass es sich um einen Vergleich einer Dreifach-Kombinationstherapie mit einer Zweifach-Kombinationstherapie handelt, als positiv hervorzuheben ist.

### ***Nebenwirkungen***

Da die Studienteilnehmer des PVd-Arms im Median eine wesentlich längere Behandlungsdauer aufwiesen als Studienteilnehmer des Vd-Arms (2. Datenschnitt: 41,2 vs. 21,4 Wochen; mediane Zyklenzahl: 12,0 vs. 7,0), kann es zu einer Verzerrung bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von unerwünschten Ereignissen zuungunsten von PVd kommen. Daher wurde eine expositionszeitadjustierte Analyse, ergänzt durch die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des jeweiligen ersten unerwünschten Ereignisses, durchgeführt. Die expositionszeitadjustierte Analyse umfasst das Auftreten der unerwünschten Ereignisse während des gesamten Zeitraums. Die Time-to-Event-Analyse untersucht dagegen nur die Dauer bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses und vernachlässigt die Tatsache, dass die unerwünschten Ereignisse auch im weiteren Verlauf der Studie wieder auftreten können. Daher werden die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert und nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

### ***Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse, unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad 5***

In der Hauptanalyse der unerwünschten Ereignisse wurde in der Studie MM-007 zum 2. Datenschnitt bei nahezu allen Studienteilnehmern unabhängig vom Studienarm mindestens ein unerwünschtes Ereignis beobachtet (PVd vs. Vd: 100,0 vs. 97,8 %). Für die unerwünschten Ereignisse zeigte sich bei der expositionszeitadjustierten Inzidenzrate ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von PVd (Rate Ratio [95 %-KI]: 1,41 [1,19; 1,67]; p-Wert < 0,001). Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und sekundären



Primärmalignome wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen beobachtet (Rate Ratio [95 %-KI]: 1,08 [0,85; 1,37]; p-Wert = 0,507 bzw. Rate Ratio [95 %-KI]: 1,76 [0,65; 4,76]; p-Wert = 0,265). Auch für die Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen sowie unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad 5 war der Unterschied zwischen den Studienarmen nicht statistisch signifikant (Rate Ratio [95 %-KI]: 1,12 [0,79; 1,58]; p-Wert = 0,535 bzw. Rate Ratio [95 %-KI]: 1,44 [0,73; 2,82]; p-Wert = 0,292).

Bei der ergänzenden Time-to-Event-Analyse zeigte sich zum 2. Datenschnitt zusätzlich zur Hauptanalyse für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von PVd. Die Time-to-Event-Analyse untersucht allerdings nur die Dauer bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses und vernachlässigt die Tatsache, dass die unerwünschten Ereignisse auch im weiteren Verlauf der Studie wieder auftreten können. Daher werden die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert und nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

#### *Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad*

Für die unerwünschten Ereignisse mit CTCAE  $\geq$  Grad 3 war in der Hauptanalyse zum 2. Datenschnitt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von PVd zu beobachten (Rate Ratio [95 %-KI]: 1,62 [1,35; 1,96]; p-Wert  $< 0,001$ ). Eine aktuelle Meta-Analyse verschiedener Phase III-Studien in der Rezidivsituation des Multiplen Myeloms zeigte, dass generell bei Dreifach-Kombinationstherapien das Relative Risiko für die unerwünschten Ereignisse  $\geq$  Grad 3 (RR = 1,11; p-Wert = 0,001) im Vergleich zu Zweifach-Kombinationstherapien signifikant höher ist (Sun et al. 2017).

In beiden Behandlungsarmen der Studie MM-007 machte die Systemorganklasse „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, darunter v. a. Neutropenie, den größten Teil der unerwünschten Ereignisse mit CTCAE  $\geq$  Grad 3 aus (PVd vs. Vd: 58,6 vs. 41,5 %) (Celgene Europe B.V. 2019b). Grundsätzlich sind Neutropenien durch Dosisunterbrechungen/-reduzierungen und/oder die Gabe von Wachstumsfaktoren gut handhabbar (Dimopoulos et al. 2014a, Celgene Europe B.V. 2019a).

Bei der ergänzenden Time-to-Event-Analyse zeigten sich zum 2. Datenschnitt keine zusätzlichen Unterschiede zur Hauptanalyse. Da die Time-to-Event-Analyse nur die Dauer bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses untersucht und die Tatsache vernachlässigt, dass das unerwünschte Ereignis auch im weiteren Verlauf der Studie wieder auftreten kann, sollte das Ergebnis der Time-to-Event-Analyse mit Vorsicht interpretiert werden. Daher werden die Ergebnisse nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

#### *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse*

Zwischen den Behandlungsgruppen zeigten sich in der Hauptanalyse zum 2. Datenschnitt für die meisten der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse keine statistisch signifikanten Unterschiede, ausgenommen Thrombozytopenie, Neutropenie, venöse thromboembolische Ereignisse und Katarakt.

Für Thrombozytopenie wurde zum 2. Datenschnitt ein statistisch signifikanter Vorteil von PVd gegenüber Vd festgestellt (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,58 [0,44; 0,76]; p-Wert < 0,001).

Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts hatten Studienteilnehmer unter PVd-Behandlung signifikant häufiger eine Neutropenie erlitten als Studienteilnehmer, die eine Behandlung mit Vd erhielten (Rate Ratio [95 %-KI]: 4,16 [2,89; 5,98]; p-Wert < 0,001). Die Häufigkeit des Auftretens einer Neutropenie war innerhalb der ersten beiden Behandlungszyklen am größten und nahm in den folgenden Zyklen ab (Celgene Europe B.V. 2018, Celgene Europe B.V. 2019b). Neutropenien führten nur selten zum Abbruch der Studienmedikation (Celgene Europe B.V. 2018, Celgene Europe B.V. 2019b). Eine höhergradige Neutropenie (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) kann mit einer erhöhten Infektanfälligkeit verbunden sein oder zur Ausbildung einer febrilen Neutropenie als schwere Komplikation führen. In der Studie MM-007 gingen Neutropenien insgesamt selten mit einer Infektion  $\geq$  Grad 3 einher (PVd vs. Vd: 11,5 vs. 11,1 %) (Celgene Europe B.V. 2019b). Der Anteil der Studienteilnehmer mit einer febrilen Neutropenie mit  $\geq$  Grad 3 (PVd vs. Vd: 3,2 vs. 0,0 %) bzw. einer schwerwiegenden febrilen Neutropenie war zum 2. Datenschnitt niedrig (PVd vs. Vd: 1,8 vs. 0,0 %) (Celgene Europe B.V. 2019b). Grundsätzlich sind Neutropenien durch Dosisunterbrechungen/-reduzierungen und/oder die Gabe von Wachstumsfaktoren gut handhabbar.

Aufgrund des bekannten Risikos für venöse thromboembolische Ereignisse unter Pomalidomid war eine Thromboseprophylaxe laut Studienprotokoll für alle Studienteilnehmer im PVd-Arm vorgeschrieben. Die Rate venöser thromboembolischer Ereignisse war zum 2. Datenschnitt im PVd-Arm signifikant höher als im Vd-Arm (Rate Ratio [95 %-KI]: 2,85 [1,26; 6,47]; p-Wert = 0,012). Die häufigsten beobachteten venösen thromboembolischen Ereignisse waren die tiefe Venenthrombose (PVd vs. Vd: 5,0 vs. 1,9 %) und die Lungenembolie (PVd vs. Vd: 4,0 vs. 0,4 %). In keinem der beiden Studienarme führte diese Art von unerwünschtem Ereignis zum Tod (Celgene Europe B.V. 2018, Celgene Europe B.V. 2019b). Bei Studienteilnehmern, bei denen unter der Behandlung mit Pomalidomid ein venöses thromboembolisches Ereignis auftritt, sollte die Behandlung vorübergehend unterbrochen und eine Behandlung mit Antikoagulanzen initiiert werden (Dimopoulos et al. 2014a). Die Behandlung kann meist innerhalb weniger Wochen wieder aufgenommen werden (Dimopoulos et al. 2014a).

Für das unerwünschte Ereignis Katarakt wurde zum 2. Datenschnitt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von PVd festgestellt (Rate Ratio [95 %-KI]: 5,58 [1,29; 24,11]; p-Wert = 0,022). Das Auftreten dieses Ereignisses führte nur selten zum Abbruch der Studienmedikation (Celgene Europe B.V. 2018, Celgene Europe B.V. 2019b). Es wurde bei keinem Studienteilnehmer als tödlich eingestuft (Celgene Europe B.V. 2018, Celgene Europe B.V. 2019b). Darüber hinaus wiesen mehr Studienteilnehmer des PVd-Arms als im Vd-Arm dieses Ereignis bereits in der medizinischen Vorgeschichte auf (PVd vs. Vd: 9,6 vs. 5,8 %) (Celgene Europe B.V. 2018). Katarakte treten in der Regel im Zusammenhang mit einer länger andauernden Gabe von Glukokortikoiden auf. In der MM-003-Studie waren Katarakte im Pd-Arm nicht erhöht (Celgene Corporation 2013).

Bei der ergänzenden Time-to-Event-Analyse zeigte sich zum 2. Datenschnitt beim unerwünschten Ereignis Thrombozytopenie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Beim unerwünschten Ereignis Herzrhythmusstörung lag zum 2. Datenschnitt zusätzlich zur Hauptanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von PVd vor. Da die Time-to-Event-Analyse nur die Dauer bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses untersucht und die Tatsache vernachlässigt, dass das unerwünschte Ereignis auch im weiteren Verlauf der Studie wieder auftreten kann, sollte das Ergebnis der Time-to-Event-Analyse mit Vorsicht interpretiert werden. Daher werden die Ergebnisse nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

*Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE  $\geq$  Grad 3 ( $\geq$  5 %) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von ( $\geq$  2 %) auf PT-Ebene*

Es zeigte sich zum 2. Datenschnitt bezüglich der unerwünschten Ereignisse mit CTCAE  $\geq$  Grad 3, die mindestens in einem der Studienarme mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % auftraten, ein statistisch signifikanter Vorteil von PVd gegenüber Vd für die Ereignisse Thrombozytopenie und Anämie (Thrombozytopenie: Rate Ratio [95 %-KI]: 0,59 [0,43; 0,81]; p-Wert = 0,001; Anämie: Rate Ratio [95 %-KI]: 0,61 [0,39; 0,95]; p-Wert = 0,030). Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von PVd gegenüber Vd wurde für das Ereignis Neutropenie beobachtet. Die Handhabung von Neutropenien wurde bereits im Rahmen der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse diskutiert.

Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die mindestens in einem der Studienarme mit einer Häufigkeit von mindestens 2 % auftraten, wurde zum 2. Datenschnitt für das schwerwiegende unerwünschte Ereignis Allgemeine Gesundheitsverschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von PVd festgestellt (Rate Ratio [95 %-KI]: 0,33 [0,11; 0,99]; p-Wert = 0,047).

Bei der ergänzenden Time-to-Event-Analyse zeigten sich in der Kategorie unerwünschte Ereignisse mit CTCAE  $\geq$  Grad 3, die in mindestens einem der Studienarme mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % auftraten, bei den unerwünschten Ereignissen Thrombozytopenie und Anämie sowie für die Kategorie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die in mindestens einem der Studienarme mit einer Häufigkeit von mindestens 2 % auftraten, beim schwerwiegenden unerwünschten Ereignis allgemeine Gesundheitsverschlechterung keine statistisch signifikanten Unterschiede zum 2. Datenschnitt. Da die Time-to-Event-Analyse nur die Dauer bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses untersucht und die Tatsache vernachlässigt, dass das unerwünschte Ereignis auch im weiteren Verlauf der Studie wieder auftreten kann, sollte das Ergebnis der Time-to-Event-Analyse mit Vorsicht interpretiert werden. Daher werden die Ergebnisse nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

### *Gesamtschau Nebenwirkungen*

In der Nutzendimension Nebenwirkungen zeigte sich bei der Behandlung von Lenalidomid-vorbehandelten Myelom-Patienten mit der Dreifach-Kombinationstherapie PVd gegenüber Vd kein statistisch signifikanter Unterschied bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, den sekundären Primärmalignomen sowie bei den unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch oder Tod führten. Für die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse wurde für Thrombozytopenie ein statistisch signifikanter Vorteil von PVd gegenüber Vd festgestellt. Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von PVd zeigte sich für Neutropenien, venöse thromboembolische Ereignisse und Katarakt. Bei dem Vergleich der unerwünschten Ereignisse mit CTCAE  $\geq$  Grad 3 zeigte sich zwar ein Unterschied zuungunsten von PVd, jedoch sowohl Vor- als auch Nachteile auf PT-Ebene für Ereignisse, die mindestens in einem der Studienarme mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % auftraten. Für Thrombozytopenie und Anämie wurde ein statistisch signifikanter Vorteil von PVd gegenüber Vd festgestellt. Zwischen den Behandlungsgruppen wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von PVd für Neutropenien beobachtet, die allerdings mit entsprechenden Maßnahmen gut handhabbar sind. Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die mindestens in einem der Studienarme mit einer Häufigkeit von mindestens 2 % auftraten, wurde für die Allgemeine Gesundheitsverschlechterung ein statistisch signifikanter Vorteil von PVd gegenüber Vd nachgewiesen. Insgesamt waren die unerwünschten Ereignisse durch geeignete Maßnahmen handhabbar und mit den bekannten Sicherheitsprofilen der Wirkstoffe weitestgehend übereinstimmend. Zudem ergab sich keine klinisch relevante Verschlechterung der Lebensqualität im PVd-Arm im Vergleich zum Vd-Arm.

Obwohl es sich bei der herangezogenen Studie MM-007 um einen Vergleich einer Dreifach-Kombinationstherapie mit der Zweifach-Kombinationstherapie handelt, zeigte Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet im Vergleich zur zVT ein vertretbares Sicherheitsprofil mit durch geeignete Maßnahmen handhabbaren und mit den bekannten Sicherheitsprofilen der Wirkstoffe weitestgehend übereinstimmenden Nebenwirkungen. Hinsichtlich der Nutzendimension Nebenwirkungen lässt sich **kein Hinweis auf einen größeren oder geringeren Nutzen** von PVd im Vergleich zur zVT ableiten.

### *Subgruppenanalysen*

Um mögliche Effektmodifikatoren zu identifizieren, wurden für die dargestellten patientenrelevanten Endpunkte Subgruppenanalysen durchgeführt.

In den durchgeführten Subgruppenanalysen gab es kein Anzeichen für einen unterschiedlichen Behandlungseffekt. Eine mögliche Modifikation des Behandlungseffektes durch demographische bzw. krankheitsspezifische Charakteristika oder die medizinische Vorgeschichte der Studienteilnehmer kann ausgeschlossen werden, da nur Interaktionen bezüglich einzelner Endpunkte vorlagen, die jedoch stets gleichgerichtet waren. Somit besteht der Zusatznutzen von PVd für die Gesamtpopulation ohne Einschränkung durch etwaige Effektmodifikatoren.

## Gesamtschau

Das Design der Studie MM-007 war speziell auf Lenalidomid-vorbehandelte bzw. -refraktäre Myelom-Patienten ausgerichtet. Dies ist eine wachsende Patientenpopulation, die in den aktuellen klinischen Phase III-Studien zum frühen Rezidiv des Multiplen Myeloms aufgrund der raschen Entwicklung der Therapielandschaft nicht in einem dem jetzigen klinischen Alltag entsprechenden Umfang repräsentiert war (Richardson et al. 2019). Folglich steht für diese Patienten kein ausreichend geprüftes Therapieregime zur Verfügung, welches deren therapeutischen Bedarf adäquat adressiert (siehe Modul 3 A, Abschnitt 3.2.2). Um diesen therapeutischen Bedarf zu adressieren, wurden in die Studie MM-007 ausschließlich Patienten eingeschlossen, die bereits eine Behandlung mit einem Lenalidomid-haltigen Therapieregime erhalten hatten. Insgesamt wiesen 69,9 % der Studienteilnehmer eine Lenalidomid-Refraktärität auf (PVd vs. Vd: 71,2 vs. 68,7 %) (Celgene Europe B.V. 2018). Zudem waren 61,7 % (PVd vs. Vd: 63,3 vs. 60,1 %) der Studienteilnehmer refraktär auf Lenalidomid im letzten vorausgegangenen Myelom-Therapieregime (Celgene Europe B.V. 2018).

Die Hinzunahme von Pomalidomid zur Kombination aus Bortezomib und Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben, bewirkt:

- Ein signifikant verlängertes **Gesamtüberleben** – nach Adjustierung für der Studienmedikation nachfolgende Myelom-Therapien (Two-Stage-Modell: 34,4 vs. 15,0 Monate, HR [95 %-KI]: 0,66 [0,51; 0,86])
- Eine langanhaltende Krankheitsfreiheit gekennzeichnet durch ein signifikant verlängertes **Progressionsfreies Überleben** (11,2 vs. 7,1 Monate, HR [95 %-KI]: 0,61 [0,49; 0,77]) sowie eine signifikant verlängerte **Zeit bis zur Progression** (13,1 vs. 7,8 Monate, HR [95 %-KI]: 0,57 [0,45; 0,72])
- Eine signifikant höhere **Gesamtansprechrates** (ORR: 82,2 vs. 50,0 %, RR [95 %-KI]: 1,57 [1,39; 1,77])
- Eine zwischen den Behandlungsarmen vergleichbare **krankheitsbezogene Symptomatik**
- Eine zwischen den Behandlungsarmen vergleichbare **gesundheitsbezogene Lebensqualität**
- **Unerwünschte Ereignisse**, die durch geeignete Maßnahmen handhabbar sind sowie als mit den bekannten Sicherheitsprofilen der Wirkstoffe weitestgehend übereinstimmend eingestuft werden

## Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet für erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben, liegt die Studie MM-007 zugrunde. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Phase III-Studie der Evidenzstufe Ib mit hoher Ergebnissicherheit, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft wurde. Die Studie MM-007 entspricht den Kriterien für eine adäquate Studie zum Hinweis eines Zusatznutzens gemäß den Methoden des IQWiG.

Aufgrund der bedeutsamen Vorteile von Pvd gegenüber Vd in der Nutzendimension Mortalität sowie in der Nutzendimension Morbidität in den Endpunkten Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur Progression und Gesamtansprechen, der im Studienverlauf vergleichbaren Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der durch geeignete Maßnahmen handhabbaren und mit den bekannten Sicherheitsprofilen der Wirkstoffe weitestgehend übereinstimmenden Nebenwirkungen liegt aus Sicht von Celgene ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der zVT im Sinne einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV, insbesondere durch eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, vor.

Um jedoch der kontroversen Diskussion im G-BA zu Adjustierungen des Gesamtüberlebens als auch zu den Endpunkten der Progression und des Ansprechens und den daraus folgenden Unsicherheiten in der Ergebnissicherheit und Effektstärke Rechnung zu tragen, wird insgesamt ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Pvd im Vergleich zur zVT abgeleitet.

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

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

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

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben.	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

##### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

<sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>14</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>15</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>16</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

---

<sup>15</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>16</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.



#### 4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Tabelle 4-63: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendokumente	Registereinträge	Publikation(en)
MM-007, NCT01734928	Studienbericht, Studienprotokoll, Statistischer Analyseplan (Celgene Europe B.V. 2018) Nachberechnungen (Celgene Europe B.V. 2019b)	Clinicaltrials.gov: NCT01734928 (ClinicalTrials.gov 2019) Clinicaltrialsregister.eu: Eudract:2014-000268-17 (EU Clinical Trials Register 2019) ICTRP: NCT01734928 (ICTRP WHO 2019)	(Richardson et al. 2019)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

#### 4.7 Referenzliste

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

1. Aaronson N.K., Ahmedzai S., et al. 1993. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 85(5): 365-376.
2. Agarwal A., Chow E., et al. 2017. Practical Considerations in Managing Relapsed Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 17(2): 69-77.
3. Anderson K.C., Kyle R.A., et al. 2008. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. *Leukemia* 22(2): 231-239.
4. Blade J., Samson D., et al. 1998. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *Br J Haematol* 102(5): 1115-1123.
5. Böhrer S. & Pönisch W. 2001. Multiples Myelom. Non-Hodgkin-Lymphome. In: Mitrou, P.S. (editors). Frankfurt/M. Tumorzentrum Rhein-Main
6. Cartier S., Zhang B., et al. 2015. Relationship between treatment effects on progression-free survival and overall survival in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of published clinical trial data. *Oncol Res Treat* 38(3): 88-94.
7. Celgene Corporation. 2013. Studienbericht MM-003.
8. Celgene Europe B.V. 2018. Studienbericht MM-007.
9. Celgene Europe B.V. 2019a. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels IMNOVID® Hartkapseln. Stand der Information: Mai 2019.
10. Celgene Europe B.V. 2019b. Nachberechnungen zur Studie MM-007.

11. Chanan-Khan A.A. & Giralt S. 2010. Importance of achieving a complete response in multiple myeloma, and the impact of novel agents. *J Clin Oncol* 28(15): 2612-2624.
12. ClinicalTrials.gov. 2019. Safety and Efficacy of Pomalidomide, Bortezomib and Low-dose Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (OPTIMISM).  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01734928?term=NCT01734928&rank=1>
13. Cocks K., King M.T., et al. 2011. Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *J Clin Oncol* 29(1): 89-96.
14. Comert M., Gunes A.E., et al. 2013. Quality of life and supportive care in multiple myeloma. *Turk J Haematol* 30(3): 234-246.
15. Delforge M., Minuk L., et al. 2015. Health-related quality-of-life in patients with newly diagnosed multiple myeloma in the FIRST trial: lenalidomide plus low-dose dexamethasone versus melphalan, prednisone, thalidomide. *Haematologica* 100(6): 826-833.
16. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). 2013. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V Pomalidomid.
17. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). 2018. Multiples Myelom. Leitlinie.
18. Dimopoulos M.A., Kastiris E., et al. 2008. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 22(8): 1485-1493.
19. Dimopoulos M.A., Leleu X., et al. 2014a. Expert panel consensus statement on the optimal use of pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma. *Leukemia* 28(8): 1573-1585.
20. Dimopoulos M.A., Palumbo A., et al. 2014b. Factors that influence health-related quality of life in newly diagnosed patients with multiple myeloma aged  $\geq 65$  years treated with melphalan, prednisone and lenalidomide followed by lenalidomide maintenance: results of a randomized trial. *Leuk Lymphoma* 55(7): 1489-1497.
21. Dimopoulos M.A., Orłowski R.Z., et al. 2015. Retrospective matched-pairs analysis of bortezomib plus dexamethasone versus bortezomib monotherapy in relapsed multiple myeloma. *Haematologica* 100(1): 100-106.
22. Dimopoulos M.A., Moreau P., et al. 2016. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 17(1): 27-38.
23. Durie B.G., Harousseau J.L., et al. 2006. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 20(9): 1467-1473.
24. European Medicine Agency (EMA). 2014a. Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials.
25. European Medicine Agency (EMA). 2014b. Reflection Paper on the use of patient reported outcome (PRO) measures in oncology studies.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/06/WC500168852.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/06/WC500168852.pdf)

26. European Medicine Agency (EMA). 2017. Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man. 22 September 2017. EMA/CHMP/205/95 Rev.5.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2017/11/WC500238764.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf)
27. EU Clinical Trials Register. 2019. A Phase 3, multicenter, randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of pomalidomide, bortezomib and low-dose dexamethason versus bortezomib and low-dose dexamethasone in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma. EUCTR2014-000268-17.  
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-000268-17>
28. Food and Drug Administration (FDA). 2018. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics.  
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf>
29. Felix J., Aragao F., et al. 2013. Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. BMC Cancer 13: 122.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2018a. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-290 Pomalidomid.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2018b. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze).
32. Giralt S., Garderet L., et al. 2015. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group Consensus Conference on Salvage Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Relapsed Multiple Myeloma. Biol Blood Marrow Transplant 21(12): 2039-2051.
33. Harousseau J.L., Dimopoulos M.A., et al. 2010. Better quality of response to lenalidomide plus dexamethasone is associated with improved clinical outcomes in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Haematologica 95(10): 1738-1744.
34. Herrera G.A., Joseph L., et al. 2004. Renal pathologic spectrum in an autopsy series of patients with plasma cell dyscrasia. Arch Pathol Lab Med 128(8): 875-879.
35. Hulin C., Hansen T., et al. 2017. Living with the burden of relapse in multiple myeloma from the patient and physician perspective. Leuk Res 59: 75-84.
36. Hutchison C.A., Batuman V., et al. 2011. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. Nat Rev Nephrol 8(1): 43-51.
37. ICTRP WHO. 2019. Safety and Efficacy of Pomalidomide, Bortezomib and Low-dose Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma OPTIMISMM. NCT01734928.  
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01734928>
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2017. Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017.
39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2018. IQWiG Berichte - Nr. 678 Version 1.0. Treatment Switching in onkologischen Studien.

40. Jordan K., Proskorovsky I., et al. 2014. Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study. *Support Care Cancer* 22(2): 417-426.
41. Kyriakou C., Murphy P., et al. 2015. Health-Related Quality of Life in Lenalidomide and Bortezomib Treated Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood* 126(23): 2085-2085.
42. Lahuerta J.J., Paiva B., et al. 2017. Depth of Response in Multiple Myeloma: A Pooled Analysis of Three PETHEMA/GEM Clinical Trials. *J Clin Oncol* 35(25): 2900-2910.
43. Latimer N.R., White I.R., et al. 2018. Causal inference for long-term survival in randomised trials with treatment switching: Should re-censoring be applied when estimating counterfactual survival times? *Stat Methods Med Res*: 962280218780856.
44. Laubach J., Garderet L., et al. 2016. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia* 30(5): 1005-1017.
45. Lefebvre C., Manheimer E., et al. 2011. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. In: (editors). The Cochrane Collaboration. Version 5.1.0
46. Lonial S. & Anderson K.C. 2014. Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma. *Leukemia* 28(2): 258-268.
47. Migkou M., Kastritis E., et al. 2011. Short progression-free survival predicts for poor overall survival in older patients with multiple myeloma treated upfront with novel agent-based therapy. *Eur J Haematol* 87(4): 323-329.
48. Millennium Pharmaceuticals Inc. 0000. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION - VELCADE® (bortezomib) for injection, for subcutaneous or intravenous use.
49. Mols F., Oerlemans S., et al. 2012. Health-related quality of life and disease-specific complaints among multiple myeloma patients up to 10 yr after diagnosis: results from a population-based study using the PROFILES registry. *Eur J Haematol* 89(4): 311-319.
50. Niesvizky R., Richardson P.G., et al. 2008. The relationship between quality of response and clinical benefit for patients treated on the bortezomib arm of the international, randomized, phase 3 APEX trial in relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol* 143(1): 46-53.
51. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., et al. 2014. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 15(12): e538-548.
52. Rajkumar S.V. 2016. Myeloma today: Disease definitions and treatment advances. *Am J Hematol* 91(1): 90-100.
53. Richardson P.G., Oriol A., et al. 2019. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*.
54. San-Miguel J.F. & Mateos M.V. 2011. Can multiple myeloma become a curable disease? *Haematologica* 96(9): 1246-1248.

55. Schmidt U. & Jungcurt A. 2013. Diskurs Patienten-relevanter Endpunkte. *Market Access & Health Policy*: 19-20.
56. Smith A., Wisloff F., et al. 2006. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol* 132(4): 410-451.
57. Sonneveld P. & Broijl A. 2016. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Haematologica* 101(4): 396-406.
58. Stewart A.K., Rajkumar S.V., et al. 2015. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 372(2): 142-152.
59. Straka C., Oduncu F.S., et al. 2017a. Therapeutisches Konzept. *MANUAL Multiples Myelom*. In: Straka, C.&Dietzfelbinger, H. (editors). München. W. Zuckschwerdt Verlag
60. Straka C. & Schmidmaier A. 2017b. Endpunkte klinischer Studien. *MANUAL Multiples Myelom*. In: Straka, C.&Dietzfelbinger, H. (editors). München. W. Zuckschwerdt Verlag
61. Stringer S., Basnayake K., et al. 2011. Recent advances in the pathogenesis and management of cast nephropathy (myeloma kidney). *Bone Marrow Res* 2011: 493697.
62. Sun Z., Zheng F., et al. 2017. Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 113: 249-255.
63. van de Velde H., Londhe A., et al. 2017. Association between complete response and outcomes in transplant-eligible myeloma patients in the era of novel agents. *Eur J Haematol* 98(3): 269-279.
64. Wong S.S., Wilczynski N.L., et al. 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 94(4): 451-455.
65. Yong K., Delforge M., et al. 2016. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol* 175(2): 252-264.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

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

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

<sup>17</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	02.04.2019	
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Pomalidomid?.mp.	215
2	(Imnovid or Pomalyst or Actimid?).mp.	4
3	(CC-4047 or CC4047).mp.	12
4	(3-Amino-Thalidomid? or 3-Aminothalidomid? or 4-aminothalidomid? or 4-amino-thalidomid?).mp.	0
5	("3-Aminophthalimidoglutaramide" or "3-Amino-N-(2,6-dioxo-3-piperidyl)phthalimide" or "4-Amino-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione").mp.	0
6	1 or 2 or 3 or 4	215
7	exp Multiple Myeloma/	1.317
8	exp Plasmacytoma/	71
9	Myeloma?.mp.	4.122
10	Myelomatos#s.mp.	30
11	((Kahler* adj1 Disease*) or Morbus Kahler*).mp.	0
12	Plasm##ytom*.mp.	194
13	(RRMM or RR-MM).mp.	7.363
14	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	11.359
15	6 and 14	178
16	remove duplicates from 15	125

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	02.04.2019	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien: Wong- und nach Cochrane-Filter (Wong et al. 2006, Lefebvre et al. 2011)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Pomalidomid?.mp.	601
2	(Imnovid or Pomalyst or Actimid?).mp.	42
3	(CC-4047 or CC4047).mp.	60
4	(3-Amino-Thalidomid? or 3-Aminothalidomid? or 4-aminothalidomid? or 4-amino-thalidomid?).mp.	4
5	("3-Aminophthalimidoglutaramide" or "3-Amino-N-(2,6-dioxo-3-piperidyl)phthalimide" or "4-Amino-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione").mp.	1
6	1 or 2 or 3 or 4	625
7	exp Multiple Myeloma/	38.850
8	exp Plasmacytoma/	8.495
9	Myeloma?.mp.	57.744
10	Myelomatos#s.mp.	762
11	((Kahler* adj1 Disease*) or Morbus Kahler*).mp.	221
12	Plasm##ytom*.mp.	11.004
13	(RRMM or RR-MM).mp.	229
14	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	65.088
15	6 and 14	469
16	randomized controlled trial.pt.	478.975
17	controlled clinical trial.pt.	92.998
18	randomized.ab.	438.689
19	placebo.ab.	196.520
20	clinical trials as topic.sh.	186.494
21	randomly.ab.	308.138
22	trial.ti.	196.364
23	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	1.206.557
24	exp animals/ not humans.sh.	4.564.350
25	23 not 24	1.109.628
26	randomized controlled trial.pt.	478.975
27	randomized.mp.	779.880
28	placebo*.mp.	217.102



---

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

---

29	26 or 27 or 28	851.071
30	15 and 25	80
31	15 and 29	34
32	30 or 31	85
33	limit 32 to (english or german)	77

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	02.04.2019	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien: Wong-Filter (Wong et al. 2006)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	pomalidomide/	2.598
2	Pomalidomid?.mp.	2.718
3	(Imnovid or Pomalyst or Actimid?).mp.	227
4	(CC-4047 or CC4047).mp.	255
5	(3-Amino-Thalidomid? or 3-Aminothalidomid? or 4-aminothalidomid? or 4-amino-thalidomid?).mp.	8
6	("3-Aminophthalimidoglutaramide" or "3-Amino-N-(2,6-dioxo-3-piperidyl)phthalimide" or "4-Amino-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione").mp.	4
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	2.890
8	exp multiple myeloma/	68.870
9	exp plasmacytoma/	9.984
10	Myeloma?.mp.	93.025
11	Myelomatos#s.mp.	520
12	((Kahler* adj1 Disease*) or Morbus Kahler*).mp.	109
13	Plasm##ytom*.mp.	12.422
14	(RRMM or RR-MM).mp.	1.146
15	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	100.176
16	7 and 15	2.250
17	random*.tw.	1.389.155
18	placebo*.mp.	428.056
19	double-blind*.tw.	195.859
20	17 or 18 or 19	1.634.640
21	16 and 20	297
22	21 not Medline.cr.	297

23	limit 22 to (english or german)	296
24	remove duplicates from 23	265

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

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

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

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

<b>Studienregister</b>	<b>clinicaltrials.gov</b>
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	02.04.2019
<b>Suchstrategie</b>	POMALIDOMIDE OR IMNOVID OR POMALYST OR ACTIMID OR CC4047 OR CC-4047
<b>Treffer</b>	163
<p>Folgende Synonyme wurden nicht in das Suchprofil aufgenommen, da diese keine zusätzlichen Treffer erzielten: Pomalidomid, Actimide, 3-Amino-Thalidomid, 3-Aminothalidomid, 4-Amino-Thalidomid, 4-Aminothalidomid, 3-Aminophthalimidoglutaramide, 3-Amino-N-(2,6-dioxo-3-piperidyl)phthalimide, 4-Amino-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione.</p>	

<b>Studienregister</b>	<b>EU Clinical Trials Register</b>
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu">https://www.clinicaltrialsregister.eu</a>
<b>Datum der Suche</b>	02.04.2019
<b>Suchstrategie</b>	POMALIDOMIDE OR IMNOVID OR POMALYST OR ACTIMID OR CC4047 OR CC-4047
<b>Treffer</b>	47
<p>Folgende Synonyme wurden nicht in das Suchprofil aufgenommen, da diese keine zusätzlichen Treffer erzielten: Pomalidomid, Actimide, 3-Amino-Thalidomid, 3-Aminothalidomid, 4-Amino-Thalidomid, 4-Aminothalidomid, 3-Aminophthalimidoglutaramide, 3-Amino-N-(2,6-dioxo-3-piperidyl)phthalimide, 4-Amino-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione.</p>	

<b>Studienregister</b>	<b>ICTRP Search Portal (WHO)</b>
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	02.04.2019
<b>Suchstrategie</b>	POMALIDOMIDE OR IMNOVID OR POMALYST OR ACTIMID OR CC4047 OR CC-4047
<b>Treffer</b>	193
<p>Folgende Synonyme wurden nicht in das Suchprofil aufgenommen, da diese keine zusätzlichen Treffer erzielten: Pomalidomid, Actimide, 3-Amino-Thalidomid, 3-Aminothalidomid, 4-Amino-Thalidomid, 4-Aminothalidomid, 3-Aminophthalimidoglutaramide, 3-Amino-N-(2,6-dioxo-3-piperidyl)phthalimide, 4-Amino-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione.</p>	

<b>Studienregister</b>	<b>Klinische Prüfungen PharmNet.Bund</b>
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	02.04.2019
<b>Suchstrategie</b>	POMALIDOMIDE OR IMNOVID OR POMALYST OR ACTIMID OR CC4047 OR CC-4047 [Textfelder] POMALIDOMIDE OR IMNOVID OR POMALYST OR ACTIMID OR CC4047 OR CC-4047 [Title] POMALIDOMIDE OR IMNOVID OR POMALYST OR ACTIMID OR CC4047 OR CC-4047 [Active Substance] POMALIDOMIDE OR IMNOVID OR POMALYST OR ACTIMID OR CC4047 OR CC-4047 [Product name/code]
<b>Treffer</b>	26
<p>Folgende Synonyme wurden nicht in das Suchprofil aufgenommen, da diese keine zusätzlichen Treffer erzielten: Pomalidomid, Actimide, 3-Amino-Thalidomid, 3-Aminothalidomid, 4-Amino-Thalidomid, 4-Aminothalidomid, 3-Aminophthalimidoglutaramide, 3-Amino-N-(2,6-dioxo-3-piperidyl)phthalimide, 4-Amino-2-(2,6-dioxo-3-piperidyl)isoindoline-1,3-dione.</p>	

#### **Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	<b>Sun Z, Zheng F, Wu S, Guo H, Liu Y.</b> (2017). Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials <i>Critical Reviews in Oncology/Hematology</i> , 113, 249	Intervention
2	<b>Lopuch S, Kawalec P, Wisniewska N.</b> (2015). Effectiveness of targeted therapy as monotherapy or combined therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis <i>Hematology</i> , 20(1), 1-10	Intervention
3	<b>Richardson PG, Bensmaine A, Doerr T, Wang J, Zaki MH, Farber D.</b> (2015). MM-007: A phase 3 trial comparing the efficacy and safety of pomalidomide (POM), bortezomib (BORT), and low-dose dexamethasone (LoDEX [PVD]) versus BORT and LoDEX (VD) in subjects with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 33(15 SUPPL. 1),	Publikationstyp
4	<b>Chen R, Wang Y, Luan C, Gao C, Zhang X, Chen B.</b> (2017). Effect of pomalidomide on relapsed/refractory multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. <i>Journal of Cancer</i> , 8(10), 1801-1808	Intervention
5	<b>Luo XW, Du XQ, Li JL, Liu XP, Meng XY.</b> (2018). Treatment options for refractory/relapsed multiple myeloma: an updated evidence synthesis by network meta-analysis. <i>Cancer Manag Res</i> 10: 2817-2823	Intervention

#### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.GOV<sup>a</sup></i>		
1	AbbVie. 2019 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: A Study of Venetoclax and Dexamethasone Compared With Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03539744">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03539744</a>	Intervention
2	AbbVie. 2018 Sep 13. ClinicalTrials.gov: Dose-Escalation Study of ABBV-838, an Antibody Drug Conjugate, in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02462525">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02462525</a>	Intervention
3	AbbVie, Celgene. 2019 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: A Study of Venetoclax in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03567616">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03567616</a>	Intervention
4	Academic and Community Cancer Research United, National Cancer Institute (NCI). 2019 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Daratumumab and Dexamethasone With Pomalidomide or Carfilzomib in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841565">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841565</a>	Intervention
5	AIDS Malignancy Consortium, National Cancer Institute (NCI), The EMMES Corporation, University of Arkansas, University of California. 2019 Mrz 28. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide in Treating Patients With Kaposi Sarcoma and Human Immunodeficiency Virus Infection. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601806">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601806</a>	Population
6	Ajai Chari, Celgene Corporation, Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2019 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: Study of Pomalidomide, Cyclophosphamide, Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02176213">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02176213</a>	Intervention
7	Alliance for Clinical Trials in Oncology, National Cancer Institute (NCI), Celgene Corporation, Millennium Pharmaceuticals Inc. 2019 Feb 21. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Ixazomib in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02004275">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02004275</a>	Intervention
8	Amgen. 2019 Feb 15. ClinicalTrials.gov: A Study of Oprozomib, Pomalidomide, and Dexamethasone in Subjects With Primary Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01999335">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01999335</a>	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
9	Amgen. 2019 Feb 8. ClinicalTrials.gov: Phase 1b Study Evaluating OPomD in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02939183">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02939183</a>	Intervention
10	Array BioPharma. 2017 Okt 6. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Trial of Filanesib in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (AfFIRM). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02092922">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02092922</a>	Intervention
11	Ashraf Badros, Merck Sharp & Dohme Corp., University of Maryland. 2018 Aug 1. ClinicalTrials.gov: 1454GCC: Anti-PD-1 (MK-3475) and IMiD (Pomalidomide) Combination Immunotherapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02289222">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02289222</a>	Intervention
12	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute, National Cancer Institute (NCI). 2019 Feb 8. ClinicalTrials.gov: First-line Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone For AL Amyloidosis or LCDD. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01728259">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01728259</a>	Population
13	Biotest Pharmaceuticals Corporation, Biotest. 2017 Sep 1. ClinicalTrials.gov: BT062 in Combination With Lenalidomide or Pomalidomide and Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01638936">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01638936</a>	Intervention
14	Bristol-Myers Squibb. 2018 Feb 1. ClinicalTrials.gov: A Study of Elotuzumab in Combination With Pomalidomide and Low Dose Dexamethasone and Elotuzumab in Combination With Nivolumab in Patients With Multiple Myeloma Relapsed or Refractory to Prior Treatment With Lenalidomide. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02612779">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02612779</a>	Intervention
15	Bristol-Myers Squibb, AbbVie. 2018 Dez 13. ClinicalTrials.gov: An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab, Pomalidomide and Dexamethasone Combinations in Patients With Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02726581">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02726581</a>	Intervention
16	Bristol-Myers Squibb, Celgene, AbbVie. 2018 Sep 25. ClinicalTrials.gov: An Investigational Immuno-therapy Trial of Pomalidomide and Low-dose Dexamethasone With or Without Elotuzumab to Treat Refractory and Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (ELOQUENT-3). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02654132">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02654132</a>	Intervention
17	Bristol-Myers Squibb, Janssen LP. 2019 Jan 15. ClinicalTrials.gov: An Investigational Immuno-Therapy Study to Determine the Safety and Effectiveness of Nivolumab and Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01592370">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01592370</a>	Intervention
18	Caitlin Costello, Celgene, Takeda, Janssen LP. 2019 Jan 15. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Ixazomib, Pomalidomide, and Dexamethasone as Salvage Therapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03590652">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03590652</a>	Intervention
19	Calithera Biosciences Inc. 2018 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Study of the Glutaminase Inhibitor CB-839 in Hematological Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071888">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071888</a>	Intervention
20	Case Comprehensive Cancer Center. 2019 Feb 6. ClinicalTrials.gov: TEW-7197 in Combination w/ Pomalidomide in Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03143985">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03143985</a>	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
21	Case Comprehensive Cancer Center, National Cancer Institute (NCI). 2012 Aug 28. ClinicalTrials.gov: CC-4047 in Treating Patients With Advanced Solid Tumors That Did Not Respond to Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482521">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482521</a>	Population
22	Celgene. 2019 Apr 1. ClinicalTrials.gov: A Study of Pomalidomide (CC-4047) Monotherapy for Children and Young Adults With Recurrent or Progressive Primary Brain Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03257631">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03257631</a>	Population
23	Celgene. 2019 Mrz 28. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide in Combination With Low-dose Dexamethasone or Pomalidomide in Combination With Low-dose Dexamethasone and Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Following Lenalidomide-based Therapy in the First or Second Line Setting. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946477">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946477</a>	Intervention
24	Celgene. 2019 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of bb2121 Versus Standard Triplet Regimens in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03651128">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03651128</a>	Intervention
25	Celgene. 2019 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine Dose and Regimen of Durvalumab as Monotherapy or in Combination With Pomalidomide With or Without Dexamethasone in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616640">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616640</a>	Intervention
26	Celgene. 2019 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: A Safety, PK and Efficacy Study of CC-92480 in Combination With Dexamethasone in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03374085">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03374085</a>	Intervention
27	Celgene. 2019 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Post Marketing Surveillance on Safety Evaluation of POMALYST™ (Pomalidomide) Treatment of Multiple Myeloma in Korea. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03288974">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03288974</a>	Intervention
28	Celgene. 2019 Feb 28. ClinicalTrials.gov: Study of CC-122 to Evaluate the Safety, Tolerability, and Effectiveness for Patients With Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin's Lymphoma, or Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01421524">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01421524</a>	Intervention
29	Celgene. 2019 Feb 21. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Safety of Pomalidomide in Combination With Dexamethasone (Low Dose) in Patients With Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01712789">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01712789</a>	Intervention
30	Celgene. 2019 Feb 12. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine the Safety and Efficacy for the Combination of Durvalumab and Daratumumab in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807454">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807454</a>	Intervention
31	Celgene. 2019 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Phase-3 Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pomalidomide in Persons With Myeloproliferative-Neoplasm-Associated Myelofibrosis and RBC-Transfusion-Dependence Myelofibrosis and RBC-Transfusion-Dependence. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01178281">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01178281</a>	Population
32	Celgene. 2019 Jan 21. ClinicalTrials.gov: Study of Pomalidomide to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety for Patients With Multiple Myeloma and Impaired Renal Function (POM Renal). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01575925">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01575925</a>	Intervention



Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
33	Celgene. 2018 Dez 20. ClinicalTrials.gov: Expanded Access for CC-4047. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03723096">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03723096</a>	Studientyp
34	Celgene. 2018 Dez 20. ClinicalTrials.gov: Study of ACY-241 Alone and in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02400242">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02400242</a>	Intervention
35	Celgene. 2018 Dez 7. ClinicalTrials.gov: A Post Authorisation Registry of IMNOVID (Pomalidomide) for Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02164955">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02164955</a>	Intervention
36	Celgene. 2018 Nov 15. ClinicalTrials.gov: An Efficacy Study of Pomalidomide in Patient With Multiple Myeloma in Routine Clinical Practice. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02902900">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02902900</a>	Studientyp
37	Celgene. 2018 Nov 15. ClinicalTrials.gov: Food Effect and CYP1A2 Induction Study in Healthy Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02168205">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02168205</a>	Population
38	Celgene. 2018 Nov 14. ClinicalTrials.gov: Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (rrMM) With Pomalidomide in Clinical Practice. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02555839">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02555839</a>	Intervention
39	Celgene. 2018 Okt 24. ClinicalTrials.gov: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Pomalidomide in Combination With Low-Dose Dexamethasone Versus High-Dose Dexamethasone in Subjects With Refractory Multiple Myeloma or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and Companion Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01311687">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01311687</a>	Intervention
40	Celgene. 2018 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Pomalidomide and Dexamethasone in RRMM Patients With Renal Insufficiency. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02045017">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02045017</a>	Intervention
41	Celgene. 2018 Okt 17. ClinicalTrials.gov: ACY-1215 (Ricolinostat) in Combination With Pomalidomide and Low-dose Dex in Relapsed-and-Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01997840">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01997840</a>	Intervention
42	Celgene. 2018 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Phase 1b Study Evaluating ACY-1215 (Ricolinostat) in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Relapsed-and-Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02189343">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02189343</a>	Intervention
43	Celgene. 2018 Jun 5. ClinicalTrials.gov: A Safety and Efficacy of Pomalyst™ Capsules Under the Actual Use in All Patients Who Are Treated With Pomalyst at a Dose of 1 mg, 2 mg, 3 mg, or 4 mg. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02921828">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02921828</a>	Studientyp
44	Celgene. 2018 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Continuous Lenalidomide Therapy Versus Observation Following Induction Without Lenalidomide, Pomalidomide or Thalidomide in Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02155634">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02155634</a>	Intervention
45	Celgene. 2017 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide (POM) in Combination With Low Dose Dexamethasone (LD-Dex) in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01632826">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01632826</a>	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
46	Celgene. 2017 Apr 6. ClinicalTrials.gov: Study of Pomalidomide (CC-4047) to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Effectiveness for Subjects With Systemic Sclerosis With Interstitial Lung Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01559129">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01559129</a>	Population
47	Celgene, Celgene Corporation. 2017 Nov 22. ClinicalTrials.gov: Combination Study of Pomalidomide, Marizomib, and Low-Dose Dexamethasone in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02103335">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02103335</a>	Intervention
48	Celgene Corporation. 2016 Dez 12. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pomalidomide Monotherapy in Subjects With Refractory or Relapsed Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01324947">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01324947</a>	Intervention
49	Celgene Corporation. 2016 Nov 1. ClinicalTrials.gov: Japanese Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pomalidomide in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02011113">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02011113</a>	Intervention
50	Celgene Corporation. 2016 Apr 27. ClinicalTrials.gov: MTD, Safety, and Efficacy of Pomalidomide (CC-4047) Alone or With Low-dose Dexamethasone in Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00833833">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00833833</a>	Intervention
51	Celgene Corporation. 2016 Mrz 28. ClinicalTrials.gov: A Multiple-ascending-dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Pomalidomide (CC-4047) in Healthy Male Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01474330">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01474330</a>	Population
52	Celgene Corporation. 2015 Aug 20. ClinicalTrials.gov: Japanese Phase 1 Study to Evaluate Tolerated Dose, Safety, and Efficacy of Pomalidomide in Patients With Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568294">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568294</a>	Intervention
53	Celgene Corporation. 2015 Jul 3. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Pomalidomide in Myelofibrosis With Myeloid Metaplasia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00463385">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00463385</a>	Population
54	Celgene Corporation. 2014 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Pharmacokinetics of Pomalidomide in Hepatically Impaired Males. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01835561">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01835561</a>	Population
55	Celgene Corporation. 2014 Aug 7. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 QT Study in Healthy Male Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01986894">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01986894</a>	Population
56	Celgene Corporation. 2013 Dez 25. ClinicalTrials.gov: Study to Determine the Maximum Tolerated Dose, Safety and Effectiveness of Pomalidomide for Patients With Sickle Cell Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01522547">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01522547</a>	Population
57	Celgene Corporation. 2013 Mai 10. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II Study to Determine the Maximum Tolerated Dose (MTD) and Safety of CC-4047 (Pomalidomide) Administered in Conjunction With Cisplatin and Etoposide. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537511">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00537511</a>	Intervention
58	Celgene Corporation. 2013 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of CC-4047 (Pomalidomide) to Treat Advanced Soft Tissue Sarcoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00717522">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00717522</a>	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
59	Celgene Corporation. 2012 Dez 4. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Open-Label Study to Evaluate the Effect of CYP450 and P-gp Inhibition and Induction on the Pharmacokinetics of Pomalidomide (CC-4047) in Healthy Male Subjects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01707407">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01707407</a>	Population
60	Celgene Corporation. 2006 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of CC-4047 in Subjects With Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer (HRPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00072722">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00072722</a>	Population
61	Celgene, Multiple Myeloma Research Consortium. 2018 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Study to Determine the Maximum Tolerated Dose for the Combination of Pomalidomide, Bortezomib and Low-Dose Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497093">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497093</a>	Studientyp
62	City of Hope Medical Center, National Cancer Institute (NCI). 2018 Apr 9. ClinicalTrials.gov: Ixazomib Plus Pomalidomide and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02119468">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02119468</a>	Intervention
63	Cristina Gasparetto, Celgene, Duke University. 2018 Jul 25. ClinicalTrials.gov: Bendamustine + Pomalidomide + Dex in R/R Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01754402">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01754402</a>	Intervention
64	Criterium Inc., Amgen, Celgene Corporation. 2017 Okt 18. ClinicalTrials.gov: A Safety and Efficacy Study of Carfilzomib and Pomalidomide With Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01464034">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01464034</a>	Intervention
65	Dana-Farber Cancer Institute, Bristol-Myers Squibb. 2018 Aug 14. ClinicalTrials.gov: An Exploratory Study to Evaluate the Combination of Elotuzumab and Nivolumab With and Without Pomalidomide in Relapsed Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227432">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03227432</a>	Intervention
66	Emory University, Amgen. 2019 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With High-Risk Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03756896">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03756896</a>	Intervention
67	European Myeloma Network, Janssen Research & Development LLC. 2018 Apr 13. ClinicalTrials.gov: Comparison of Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor Daratumumab/Pomalidomide/Dexamethasone vs Pomalidomide/Dexamethasone. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03180736">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03180736</a>	Intervention
68	Fondazione Neoplasie Sangue Onlus. 2018 Aug 2. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide, Cyclophosphamide and Prednisone (PCP) in Patients With Multiple Myeloma (MM) Relapsed and/or Refractory to Lenalidomide. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01166113">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01166113</a>	Intervention
69	Fondazione Neoplasie Sangue Onlus. 2018 Feb 21. ClinicalTrials.gov: Pom-dex Versus Pom-Cyclo-dex in MM Patients With Biochemical or Clinical Relapse, During Lena Maintenance Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03440411">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03440411</a>	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
70	Genesis Pharma S.A.. 2018 Sep 3. ClinicalTrials.gov: A Retrospective Chart Review and a Prospective Study of the Pomalidomide Plus Low Dose Dexamethasone Efficacy in RRMM Patients Under Real-Life Conditions. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03353545">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03353545</a>	Intervention
71	GWT-TUD GmbH. 2019 Jan 3. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide, Ixazomib, and Dexamethasone With or Without Intensification by Cyclophosphamide: A Study in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03731832">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03731832</a>	Intervention
72	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Celgene. 2017 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide in Combination With High Dose Dexamethasone and Oral Cyclophosphamide. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01432600">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01432600</a>	Intervention
73	Hoffmann-La Roche. 2019 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: A Study of Atezolizumab (Anti-Programmed Death-Ligand 1 [PD-L1] Antibody) Alone or in Combination With an Immunomodulatory Drug and/or Daratumumab in Participants With Multiple Myeloma (MM). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02431208">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02431208</a>	Intervention
74	Incyte Corporation. 2018 Okt 17. ClinicalTrials.gov: An Open-Label Study of a Novel JAK-inhibitor, INCB052793, Given to Patients With Advanced Malignancies. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02265510">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02265510</a>	Intervention
75	Incyte Corporation, Novartis Pharmaceuticals. 2019 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Study of Efficacy and Safety in Polycythemia Vera Subjects Who Are Resistant to or Intolerant of Hydroxyurea: JAK Inhibitor INC424 (INCB018424) Tablets Versus Best Available Care: (The RESPONSE Trial). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01243944">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01243944</a>	Population
76	Institut Curie, Intergroupe Francophone du Myelome, Celgene Corporation. 2018 Apr 6. ClinicalTrials.gov: A Multicenter Open Label Phase II Study of Pomalidomide and Cyclophosphamide and Dexamethasone in Relapse/Refractory Multiple Myeloma Patients Who Were First Treated Within the IFM/DFCI 2009 Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02244125">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02244125</a>	Intervention
77	Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. 2018 Nov 14. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide/Cyclophosphamide/Dexamethasone in Relapse Refractory Myeloma: Safety Profile in Mexicans. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601624">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601624</a>	Intervention
78	Intergroupe Francophone du Myelome, AXONAL, Nantes University Hospital, University Hospital Grenoble, EURAXI. 2018 Sep 25. ClinicalTrials.gov: IPD in RRMM Characterized With Genomic Abnormalities of Adverse Prognostic. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03683277">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03683277</a>	Intervention
79	iOMEDICO AG. 2018 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Non-interventional Study With Pomalidomide (Imnovid™). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02075996">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02075996</a>	Studientyp
80	IRCCS Policlinico S. Matteo. 2018 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide and Dexamethasone (PDex) in AL Amyloidosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01510613">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01510613</a>	Population
81	Janssen Research & Development LLC. 2019 Feb 28. ClinicalTrials.gov: A Study of JNJ-54767414 (HuMax CD38) (Anti-CD38 Monoclonal Antibody) in Combination With Backbone Treatments for the Treatment of Patients With Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01998971">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01998971</a>	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
82	Jiangsu Simcere Pharmaceutical Co. Ltd. 2016 Nov 2. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Pomalidomide in Combination With Low-dose Dexamethasone in Chinese Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02916420">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02916420</a>	Intervention
83	Jiangsu Simcere Pharmaceutical Co. Ltd., Second Hospital of Shanxi Medical University. 2018 Feb 7. ClinicalTrials.gov: A Pilot Bioequivalence Study of Pomalidomide. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03424928">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03424928</a>	Studientyp
84	Karyopharm Therapeutics Inc. 2019 Apr 1. ClinicalTrials.gov: Selinexor Treatment of Refractory Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336815">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336815</a>	Intervention
85	Karyopharm Therapeutics Inc. 2018 Okt 16. ClinicalTrials.gov: Selinexor and Backbone Treatments of Multiple Myeloma Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343042">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343042</a>	Intervention
86	Kirby Institute. 2018 Jun 8. ClinicalTrials.gov: Study of Pomalidomide in Anal Cancer Precursors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03113942">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03113942</a>	Population
87	Kosin University Gospel Hospital. 2017 Aug 8. ClinicalTrials.gov: The Safety and Efficacy of Pomalidomide in Combination With Cyclophosphamide and Dexamethasone (PCD) in the Transplant-ineligible Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (MM). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03242460">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03242460</a>	Intervention
88	MD Anderson Cancer Center, Celgene. 2019 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide for Myelofibrosis Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00946270">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00946270</a>	Population
89	MD Anderson Cancer Center, Celgene. 2016 Mai 13. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide With Melphalan and Dexamethasone for Untreated Systemic AL Amyloidosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807286">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807286</a>	Population
90	MD Anderson Cancer Center, Celgene Corporation. 2018 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide for Relapse/Refractory Waldenstrom's. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01198067">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01198067</a>	Population
91	MD Anderson Cancer Center, National Cancer Institute (NCI). 2018 Nov 21. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide, Dexamethasone, and Filgrastim in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946152">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946152</a>	Intervention
92	Massachusetts General Hospital, Aadi LLC. 2018 Sep 5. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of ABI-009 (Nab-rapamycin) in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone for Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03657420">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03657420</a>	Intervention
93	Massachusetts General Hospital, Celgene, Bristol-Myers Squibb, Multiple Myeloma Research Consortium. 2019 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: A Study of Elotuzumab With Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone in Relapsed Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718833">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718833</a>	Intervention
94	Massachusetts General Hospital, Multiple Myeloma Research Consortium. 2019 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: Sotatercept (ACE-011) With Lenalidomide or Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01562405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01562405</a>	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
95	Mayo Clinic, National Cancer Institute (NCI). 2019 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: CC-4047 in Treating Patients With Myelofibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00669578">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00669578</a>	Population
96	Mayo Clinic, National Cancer Institute (NCI). 2019 Feb 22. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01212952">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01212952</a>	Studientyp
97	Mayo Clinic, National Cancer Institute (NCI). 2019 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Nivolumab and Pomalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Central Nervous System Diffuse Large B Cell Lymphoma or Primary Vitreoretinal Diffuse Large B Cell Lymphoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03798314">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03798314</a>	Population
98	Mayo Clinic, National Cancer Institute (NCI). 2019 Jan 3. ClinicalTrials.gov: Dexamethasone, Elotuzumab, and Pomalidomide in Treating Patients With Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03713294">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03713294</a>	Intervention
99	Mayo Clinic, National Cancer Institute (NCI). 2018 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Primary Central Nervous System Lymphoma or Newly Diagnosed or Relapsed or Refractory Intraocular Lymphoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01722305">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01722305</a>	Population
100	Mayo Clinic, National Cancer Institute (NCI). 2018 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide or Lenalidomide and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With Lenalidomide. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01794039">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01794039</a>	Intervention
101	Mayo Clinic, National Cancer Institute (NCI). 2018 Aug 14. ClinicalTrials.gov: Ixazomib Citrate, Pomalidomide, Dexamethasone, and Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03202628">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03202628</a>	Intervention
102	Mayo Clinic, National Cancer Institute (NCI). 2018 Aug 14. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide, Ixazomib Citrate, and Dexamethasone in Treating Patients With Previously Treated Multiple Myeloma or Plasma Cell Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02547662">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02547662</a>	Intervention
103	Mayo Clinic, National Cancer Institute (NCI). 2018 Apr 18. ClinicalTrials.gov: CC-4047 and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma or Amyloidosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00558896">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00558896</a>	Intervention
104	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Celgene Corporation, Weill Medical College of Cornell University, North Shore University Hospital, Rutgers Cancer Institute of New Jersey, State University of New York - Upstate Medical University. 2018 Okt 29. ClinicalTrials.gov: Autologous Stem Cell Transplant With Pomalidomide (CC-4047) Maintenance Versus Continuous Clarithromycin/ Pomalidomide / Dexamethasone Salvage Therapy in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01745588">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01745588</a>	Intervention
105	Merck Sharp & Dohme Corporation. 2019 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Study of Pomalidomide and Low Dose Dexamethasone With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (rrMM) (MK-3475-183/KEYNOTE-183). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576977">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576977</a>	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
106	Millennium Pharmaceuticals Inc., Takeda. 2019 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: An Efficacy Study Comparing Oral Ixazomib/Dexamethasone and Oral Pomalidomide/Dexamethasone in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03170882">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03170882</a>	Intervention
107	MorphoSys AG. 2018 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: A Phase I/IIa Study of Human Anti-CD38 Antibody MOR03087 (MOR202) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01421186">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01421186</a>	Intervention
108	Multiple Myeloma Research Consortium, AbbVie, Celgene Corporation, Eli Lilly and Company Genentech Inc., Janssen LP, Takeda. 2019 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Myeloma-Developing Regimens Using Genomics (MyDRUG). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03732703">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03732703</a>	Intervention
109	Myeloma Canada Research Network. 2018 Jun 12. ClinicalTrials.gov: A Study Of Daratumumab, Low-Dose Oral Dexamethasone and Cyclophosphamide With Or Without Pomalidomide. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03215524">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03215524</a>	Intervention
110	Myeloma Canada Research Network, GlaxoSmithKline. 2018 Okt 23. ClinicalTrials.gov: Multi-Center Study of GSK2857916 in Combination With Pomalidomide and Dex. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03715478">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03715478</a>	Intervention
111	National Cancer Institute (NCI). 2019 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide After Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02029950">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02029950</a>	Population
112	National Cancer Institute (NCI). 2019 Feb 6. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide in Treating Younger Patients With Recurrent, Progressive, or Refractory Central Nervous System Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02415153">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02415153</a>	Population
113	National Cancer Institute (NCI), National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2019 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide in Combination With Liposomal Doxorubicin in People With Advanced or Refractory Kaposi Sarcoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02659930">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02659930</a>	Population
114	National Cancer Institute (NCI), National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2019 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide for Kaposi Sarcoma in People With or Without HIV. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01495598">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01495598</a>	Population
115	National Cancer Institute (NCI), National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2018 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide for Chronic Graft-versus-Host Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01688466">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01688466</a>	Population
116	National Cancer Institute (NCI), National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2018 Aug 31. ClinicalTrials.gov: Study of Pomalidomide Combined With Modified DA-EPOCH and Rituximab in KSHV-Associated Lymphomas. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228512">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228512</a>	Intervention
117	National University Hospital Singapore, Celgene. 2018 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Toxicity Study of Pomalidomide and Dexamethasone in Patients Who Have Relapsed After Exposure to Lenalidomide and Bortezomib. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02158702">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02158702</a>	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
118	National University Hospital Singapore. 2017 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide-Cyclophosphamide-Dexamethasone (PCD) Versus Pomalidomide-Dexamethasone (PD) in Relapse or Refractory Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03143049">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03143049</a>	Intervention
119	National University Hospital Singapore. 2018 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Thalidomide and Dexamethasone in Relapse and/or Refractory Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03143036">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03143036</a>	Intervention
120	New Mexico Cancer Care Alliance, Novartis. 2015 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Phase I Trial of Everolimus, Pomalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01889420">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01889420</a>	Intervention
121	Oncopeptides AB. 2019 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: A Study of Melflufen-dex or Pomalidomide-dex for RRMM Patients Refractory to Lenalidomide. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03151811">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03151811</a>	Intervention
122	Oncopeptides AB, Precision Oncology. 2018 Nov 27. ClinicalTrials.gov: A Study of Melflufen in Combination With Dexamethasone in Relapsed Refractory Multiple Myeloma Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02963493">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02963493</a>	Intervention
123	Oncotherapeutics. 2019 Apr 1. ClinicalTrials.gov: Combination Study for High Risk Multiple Myeloma Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03104270">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03104270</a>	Intervention
124	Oncotherapeutics, Amgen. 2018 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Weekly 70 mg/m2 Carfilzomib for Multiple Myeloma Patients Refractory to 27 mg/m2 Carfilzomib. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02294357">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02294357</a>	Intervention
125	Oncotherapeutics, Celgene Corporation. 2018 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide for Lenalidomide for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02188368">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02188368</a>	Studientyp
126	Oncotherapeutics, Celgene Corporation. 2016 Mrz 10. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide, Dexamethasone and Pegylated Liposomal Doxorubicin for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01541332">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01541332</a>	Intervention
127	Oncotherapeutics, Takeda. 2018 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Ixazomib as a Replacement for Carfilzomib and Bortezomib for Multiple Myeloma Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02206425">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02206425</a>	Intervention
128	PETHEMA Foundation. 2019 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: Retrospective Viability Study of the PETHEMA-POMCIDEX Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03477643">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03477643</a>	Studientyp
129	PETHEMA Foundation, Array BioPharma, Celgene Corporation. 2018 Dez 11. ClinicalTrials.gov: Filanesib (ARRY-520) in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone for Relapsed/Refractory (R/R) Multiple Myeloma (MM) Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02384083">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02384083</a>	Intervention
130	PETHEMA Foundation, Celgene, Bristol-Myers Squibb, Adknomia Health Research SL. 2018 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Nivolumab Role in the Treatment of Patients With Refractory or Relapse Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03023527">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03023527</a>	Intervention



Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
131	Pharmacyclics LLC, Celgene Corporation. 2018 Nov 26. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02548962">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02548962</a>	Intervention
132	Sanofi. 2019 Mrz 28. ClinicalTrials.gov: SAR650984, Pomalidomide and Dexamethasone in Combination in RRMM Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02283775">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02283775</a>	Intervention
133	Sanofi. 2019 Feb 18. ClinicalTrials.gov: Multinational Clinical Study Comparing Isatuximab, Pomalidomide, and Dexamethasone to Pomalidomide and Dexamethasone in Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02990338">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02990338</a>	Intervention
134	SCRI Development Innovations LLC, Celgene Corporation. 2013 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: CC-4047 With Gemcitabine for Untreated Advanced Carcinoma of the Pancreas. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00540579">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00540579</a>	Population
135	Stanford University, Celgene Corporation. 2015 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide for Cough in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01135199">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01135199</a>	Population
136	Stemline Therapeutics Inc. 2019 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: SL-401 in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661022">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661022</a>	Intervention
137	Steven P. Treon, Celgene Corporation, Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center. 2016 Jul 25. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide, Dexamethasone and Rituximab in Waldenstrom's Macroglobulinemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01078974">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01078974</a>	Population
138	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland, University of Turin Italy. 2018 Aug 2. ClinicalTrials.gov: Phase I/II Study of Carfilzomib, Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed And/Or Refractory Multiple Myeloma Patients (CPD). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02185820">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02185820</a>	Intervention
139	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 2019 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Alternate Day Dosing of Pomalidomide in Patients With Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03520985">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03520985</a>	Intervention
140	The Cleveland Clinic. 2018 Jul 20. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia and Transfusion-Dependent Vascular Ectasia: a Phase I Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02287558">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02287558</a>	Population
141	Threshold Pharmaceuticals. 2016 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Open-label Study of TH-302 and Dexamethasone With or Without Bortezomib or Pomalidomide in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01522872">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01522872</a>	Intervention
142	University Hospital Lille, Celgene Corporation. 2015 Dez 4. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide and Dexamethasone Effects in Multiple Myeloma Patients With Del 17p or t (4;14). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01745640">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01745640</a>	Intervention
143	University Hospital Lille, Celgene Corporation. 2015 Nov 4. ClinicalTrials.gov: IFM2009-02-Pomalidomide and Dexamethasone Phase 2 Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01053949">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01053949</a>	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
144	University Hospital Lille, Janssen LP, Intergroup Francophone du Myelome. 2018 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: Study of Daratumumab in Combination With Dexamethasone in Resistant or Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626481">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626481</a>	Intervention
145	University Hospital Tuebingen. 2017 Okt 30. ClinicalTrials.gov: Phase II Multicenter, Open-label, Single Arm Clinical Study of Pomalidomide and dexamethasone and Cyclophosphamide. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02046915">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02046915</a>	Intervention
146	University of Arkansas. 2017 Jan 23. ClinicalTrials.gov: UARK 2015-03 A Phase II Trial of a Novel Proteasome/IMiD Combination. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02578121">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02578121</a>	Intervention
147	University of Arkansas, Celgene. 2017 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide in Gene Expression Profiling (GEP)-Defined High-risk Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177735">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177735</a>	Studientyp
148	University of California Davis, Takeda, Celgene. 2018 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: Ixazomib With Pomalidomide, Clarithromycin and Dexamethasone in Treating Patients With Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542657">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542657</a>	Intervention
149	University of Chicago, National Cancer Institute (NCI), Multiple Myeloma Research Foundation. 2018 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01665794">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01665794</a>	Intervention
150	University of Leeds, Myeloma UK, Celgene. 2017 Jun 16. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406222">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406222</a>	Intervention
151	University of Leeds, Myeloma UK, Oncolytics Biotech, Celgene Corporation. 2017 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Viral Immunotherapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03015922">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03015922</a>	Intervention
152	University of Ulm. 2018 Nov 8. ClinicalTrials.gov: Ruxolitinib and Pomalidomide Combination Therapy in Patients With Primary and Secondary MF. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644110">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644110</a>	Population
153	University of Ulm. 2017 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide in Patients With Myeloproliferative Neoplasms in Fibrotic Stage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00949364">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00949364</a>	Population
154	Vaishali Sanchorawala, Celgene Corporation, Boston Medical Center. 2019 Jan 4. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II Trial of Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects With Previously-Treated AL Amyloidosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01570387">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01570387</a>	Population
155	Washington University School of Medicine. 2016 Feb 25. ClinicalTrials.gov: CC-4047 (Pomalidomide) for Graft vs. Host Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00770757">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00770757</a>	Population
156	Washington University School of Medicine. 2015 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Filgrastim in Treating Patients With Bortezomib-, Carfilzomib-, or IMiD-Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01537861">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01537861</a>	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
157	Washington University School of Medicine, Bristol-Myers Squibb, Celgene. 2019 Jan 21. ClinicalTrials.gov: Elotuzumab, Pomalidomide, & Dexamethasone (Elo-Pom-Dex) With Second Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03030261">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03030261</a>	Intervention
158	Weill Medical College of Cornell University, Celgene. 2018 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Study of Decadron, Biaxin, and Pomalidomide in Relapsed/Refractory Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159574">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159574</a>	Intervention
159	Weill Medical College of Cornell University, Celgene Corporation. 2018 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Study of Pomalidomide, Dexamethasone, and Romidepsin for Rel/Ref Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01979276">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01979276</a>	Intervention
160	Yale University, Celgene Corporation. 2016 Aug 11. ClinicalTrials.gov: Continuous Versus Intermittent Dosing Regimens for Pomalidomide in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01319422">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01319422</a>	Intervention
161	Yvonne Efebera, Celgene, Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2018 Jul 18. ClinicalTrials.gov: HDAC Inhibitor AR-42 and Pomalidomide in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02569320">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02569320</a>	Intervention
162	Zhejiang DTRM Biopharma. 2018 Nov 28. ClinicalTrials.gov: Safety Study of BTK Inhibitor, DTRMWXHS-12, Used Singly or in Combination, in CLL and B-cell Lymphomas. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02900716">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02900716</a>	Intervention
<i>EU Clinical Trials Register<sup>a)</sup></i>		
163	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. 2018 Jul 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2 Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABT-199 in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000589-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000589-38</a>	Intervention
164	Acetylon Pharmaceuticals Inc. 2015 Jun 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1b/2 Multicenter, Open Label, Dose-Escalation Study to Determine the Maximum Tolerated Dose, Safety, and Efficacy of ACY-1215 in Combination with Pomalidomide and Low-dose Dexamethasone in Patients with Relapsed-and-Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002338-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002338-29</a>	Intervention
165	Array BioPharma Inc. 2014 Nov 2. ClinicalTrialsRegister.eu: The FACTOR Study (Filanesib and Carfilzomib Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma): A Multinational, Randomized, Open-label Phase 3 Study of Filanesib (ARRY-520) + Carfilzomib Versus Single-agent Carfilzomib in Patients With Advanced Multiple Myeloma. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001052-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001052-39</a>	Intervention
166	Autolus Limited. 2017 Mrz 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A Single Arm, Open-Label, Multi-Centre, Phase I/II Study Evaluating the Safety and Clinical Activity of AUTO2, a CAR T Cell Treatment Targeting BCMA and TACI, in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003893-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003893-42</a>	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
167	Celgene Corporation. 2016 Aug 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase 1b/2a multicenter, open-label, dose-escalation study to determine the maximum tolerated dose, assess the safety and tolerability, pharmacokinetics and preliminary efficacy of CC220 monotherapy, in combination with dexamethasone, and in combination with dexamethasone and daratumumab or bortezomib in subjects with relapsed and refractory multiple myeloma. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000860-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000860-40</a>	Intervention
168	E.M.N.- EUROPEAN MYELOMA NETWORK. 2010 Okt 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized open-label multicenter phase III trial of Melphalan and Dexamethasone (MDex) versus Bortezomib, Melphalan and Dexamethasone (BMDex) for untreated patients with systemic light-chain (AL) amyloidosis. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022395-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022395-31</a>	Population
169	Fundación para la investigación biomédica de Córdoba. 2016 Nov 3. ClinicalTrialsRegister.eu: Pilot study (Phase II) of Pomalidomide, oral Desamethasone and very low-dose Cyclophosphamide in patients with refractory Multiple Myeloma who have received Lenalidomide and Bortezomib. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004530-94">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004530-94</a>	Intervention
170	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2018 Jul 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II, Open Label, Randomized, Two-Arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of Two Doses of the Antibody Drug Conjugate GSK2857916 in Participants with Multiple Myeloma Who Had 3 or More Prior Lines of Treatment, Are Refractory to a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent and Have Failed an Anti-CD38 Antibody (DREAMM 2). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004810-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004810-25</a>	Intervention
171	HOVON Foundation. 2015 Mai 21. ClinicalTrialsRegister.eu: Pomalidomide combined with Carfilzomib and Dexamethasone (PCd) for induction and consolidation followed by Pomalidomide combined with Dexamethason vs Pomalidomide maintenance for patients with Multiple Myeloma in progression after prior 1st line treatment with Lenalidomide and Bortezomib. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003265-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003265-34</a>	Intervention
172	Medical Centre Leeuwarden. 2018 Jun 14. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy of a predefined vitamin D dosing regimen in vitamin D-insufficient multiple myeloma patients. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005110-58">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005110-58</a>	Intervention
173	Medical University of Graz. 2015 Mai 4. ClinicalTrialsRegister.eu: Molecular-biological tumor profiling for drug treatment selection in patients with advanced and refractory carcinoma. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005341-44">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005341-44</a>	Studententyp
174	Vivolux AB. 2017 Mrz 15. ClinicalTrialsRegister.eu: VLX1570 and Low-Dose Dexamethasone in Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: A Clinical and Correlative Phase 1/2 Study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004282-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004282-31</a>	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
175	VU University Medical Center. 2017 Mai 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase 2 study of nivolumab combined with daratumumab with or without lenalidomide-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000169-60">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000169-60</a>	Intervention
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)<sup>a</sup></i>		
176	AbbVie GK. 2019 Jan 10. WHO ICTRP: A Phase3, Multicenter, Randomized, Open Label Study of Venetoclax and Dexamethasone Compared with Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects with t(11; 14) Positive Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184092">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-184092</a>	Intervention
177	Alfred H. 2018 Sep 17. WHO ICTRP: A 2-stage Phase II study of combination pomalidomide and low dose dexamethasone therapy in patients with relapsed myeloma previously treated with lenalidomide maintenance post Autologous Stem Cell Transplant (LEOPARD follow-on study). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000447550">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000447550</a>	Intervention
178	Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. 2018 Aug 20. WHO ICTRP: A prospective randomised Phase II study of single agent pomalidomide maintenance versus combination pomalidomide and low dose dexamethasone maintenance following induction with the combination of pomalidomide and low dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory myeloma previously treated with lenalidomide. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000338864">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000338864</a>	Intervention
179	Bristol-Myers Squibb KK. 2019 Jan 10. WHO ICTRP: Trial of Pomalidomide and Low-dose Dexamethasone With or Without Elotuzumab to Treat Refractory and Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163245">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163245</a>	Intervention
180	Chonnam National University Hospital Hwasun Hospital. 2019 Mrz 11. WHO ICTRP: Prophylactic administration of pegylated granulocyte colony-stimulating factor in relapsed or refractory multiple myeloma who received pomalidomide-containing regimen. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0002985">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0002985</a>	Intervention
181	Gunma University Hospital. 2019 Jan 10. WHO ICTRP: The single-arm phase II study evaluating pomalidomide-plus-dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma and phase II study evaluating pomalidomide-bortezomib-dexamethasone for the patients who are not able to achieve PR after pomalidomide-plus-dexamethasone therapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028488">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028488</a>	Studientyp
182	MorphoSys AG. 2019 Jan 14. WHO ICTRP: A Phase I/IIa, Open-Label, Multicentre, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of the Human Anti-CD38 Antibody MOR03087 as Monotherapy and in Combination with Standard Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003145">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003145</a>	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
183	Peking University People's Hospital. 2017 Nov 6. WHO ICTRP: A Multicenter and open-label clinical trial of efficacy and safety of Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed / refractory multiple myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OIC-17013234">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OIC-17013234</a>	Intervention
184	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON). 2017 Apr 30. WHO ICTRP: Pomalidomide combined with Carfilzomib and Dexamethasone (PCd) for. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5349">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5349</a>	Intervention
185	Tokai University. 2016 Okt 10. WHO ICTRP: Phase 2 study of clarithromycin, pomalidomide and dexamethasone (ClaPD) for patients with relapsed or refractory multiple myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024166">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024166</a>	Intervention
186	Uniklinik Freiburg. 2019 Jan 14. WHO ICTRP: Overexpression of CXCR4, CXCL12 and CXCR7 as a therapeutic approach to restore sensitivity to novel agents in multiple myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009348">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009348</a>	Intervention
187	University of Leeds. 2018 Feb 12. WHO ICTRP: MUK eleven: Viral Immunotherapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14749537">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14749537</a>	Intervention
188	University of Leeds (UK). 2016 Okt 17. WHO ICTRP: Pomalidomide Specific Targeting in Relapsed and Refractory Myeloma (MUK Seven). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN24593488">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN24593488</a>	Intervention
<p>a: Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt.            Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:  <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i>  <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i>  <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i></p>		

#### Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-64 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-64 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-64 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MM-007

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Zielsetzung und Fragestellung: <ul style="list-style-type: none"> <li>Vergleich der Wirksamkeit und der Sicherheit von PVd und Vd bei Studienteilnehmern mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom</li> </ul> Hypothesen: <ul style="list-style-type: none"> <li>Nullhypothese: Die Überlebensfunktion für PFS ist zu jedem Zeitpunkt im PVd-Arm gleich jener des Vd-Arms</li> <li>Alternativhypothese: Die Überlebensfunktion für PFS ist zu jedem Zeitpunkt im PVd-Arm höher als jene des Vd-Arms</li> </ul>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<b>Allokation:</b> randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1, Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer) <b>Verblindung:</b> offen <b>Studienhorizont:</b> n. a., da ereignisgesteuert <b>Design:</b> 2-armig, parallel, aktiv-kontrolliert <b>Studienorganisation:</b> multizentrisch <b>Phase:</b> III
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1 (03/2014) <ul style="list-style-type: none"> <li>Änderung der Applikation von Bortezomib von intravenöser auf subkutane Gabe, aufgrund der Wirksamkeits-, Sicherheits-, und Pharmakokinetik-Daten der s. c. Bortezomib-Kohorte in der Studie MM-005 und der in der medizinischen Praxis anerkannten geringeren Neurotoxizität von s. c. Bortezomib</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studienteilnehmer, die ein informed consent gemäß ursprünglichen MM-007-Studienprotokoll erteilt hatten, durften die Behandlung mit i. v. Bortezomib fortführen oder nach Ermessen des Prüfarztes auf s. c. Gabe wechseln.</li> </ul> <p>Amendment 2 (11/2014)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine relevanten Änderungen</li> </ul> <p>Amendment 3 (10/2015)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anpassung der Schätzung zum PFS im PVd-Arm von 12 auf 12,6 Monate und Reduktion der Teststärke von 90 auf 85 % und hierdurch Reduktion der geschätzten Fallzahlen von 782 auf 450 Studienteilnehmer</li> </ul> <p>Amendment 4 (12/2015)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Überarbeitung der Fallzahlen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zugrundelegung eines medianen PFS von 9 Monaten im Vd-Arm und 12 Monaten im PVd-Arm (zweiseitiges Signifikanzniveau = 5 %, Teststärke = 80 %). Dies erfordert 381 PFS-Ereignisse und einen Einschluss von 544 Teilnehmer für eine geschätzte Ereignisrate von 70 %</li> <li>○ Durchführung einer Zwischenanalyse (Futility-Analyse) für PFS bei Erreichen von 191 PFS-Ereignissen (ca. 50 %)</li> <li>○ Durchführung einer Zwischenanalyse für OS bei Erreichen von 190 Todesfällen (ca. 50 %)</li> </ul> </li> </ul> <p>Amendment 5 (06/2017)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufgrund neu verfügbarer Daten wurde angenommen, dass das geschätzte PFS im Vd-Arm kürzer sein würde als die bisher im Studienprotokoll zugrunde gelegten 9 Monate. Relevante Daten aus verschiedenen Phase III-Studien zeigten mediane PFS-Daten von 7-8 Monaten</li> <li>• Cut-off für finale PFS-Analyse 10/2017 mit vsl. 320 PFS-Ereignissen; dies entspricht einer Ereignisrate von 57 % und erlaubt mit einer Teststärke von 80 % ein HR von 0,73 zwischen den Studienarmen nachzuweisen</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 18</math> J bei Gabe des informed consent</li> <li>• Verständnis und freiwillige Gabe eines informed consent vor jeglichen studienbezogenen Erhebungen/Prozeduren</li> <li>• Fähigkeit vorgesehene Untersuchungen und andere im Studienprotokoll spezifizierten Prozeduren einzuhalten</li> <li>• Dokumentierte Diagnose des Multiplen Myeloms und messbare Erkrankung via Serum- oder Urinproteinelektrophorese (sPEP oder uPEP): sPEP <math>\geq 0,5</math> g/dl oder uPEP <math>\geq 200</math> mg/24 h</li> <li>• <math>\geq 1</math>, aber <math>\leq 3</math> vorausgegangene Myelom-Therapien (Induktion mit oder ohne Knochenmarktransplantation und mit oder ohne Erhaltungstherapie wurde als ein Regime angesehen)</li> <li>• Dokumentierte Krankheitsprogression während oder nach der letzten Myelom-Therapie</li> <li>• Vorausgegangene Therapie mit Lenalidomid-haltigem Regime für <math>\geq 2</math> konsekutive Zyklen</li> <li>• ECOG PS <math>\leq 2</math></li> <li>• Frauen im gebärfähigen Alter nur bei: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ gleichzeitiger Durchführung zweier zuverlässiger Kontrazeptionsmaßnahmen oder vollständiger heterosexueller Abstinenz für <math>\geq 4</math> Wochen vor Studienbeginn, während der Studie und für <math>\geq 4</math> Wochen nach Einnahme der letzten Dosis von Pomalidomid oder 3 Monate nach Gabe der letzten Dosis von Bortezomib, je nachdem welche Periode länger ist, und regelmäßige Durchführung von Schwangerschaftstests in diesem Zeitraum</li> <li>○ Verzicht auf Stillen während und für <math>\geq 4</math> Wochen nach Studienteilnahme</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Männern nur bei Bereitschaft               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ während der Studie und für <math>\geq 4</math> Wochen nach Einnahme der letzten Dosis von Pomalidomid oder 3 Monate nach der Gabe der letzten Dosis von Bortezomib, je nachdem welche Periode länger ist, bei sexuellen Kontakten mit Frauen im gebärfähigen Alter Latex- oder synthetische Kondome zu verwenden, auch wenn eine erfolgreiche Vasektomie vorgenommen wurde</li> <li>○ auf Spermaspenden während der Pomalidomid-Behandlung und für <math>\geq 4</math> Wochen nach Ende der Studienmedikation zu verzichten</li> </ul> </li> <li>• Verzicht auf Blutspende während der Studienmedikation und 4 Wochen nach Ende der Studientherapie</li> <li>• Zusage, keine Studienmedikation weiterzugeben</li> </ul>
		<p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dokumentierte fortschreitende Erkrankung während der Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Dosis einer Bortezomib-haltigen Therapie unter Verwendung des zweiwöchentlichen Dosierungsschemas und einer Dosis von <math>1,3 \text{ mg/m}^2</math></li> <li>• Periphere Neuropathie Grad 3, Grad 4 oder Grad 2 mit Schmerzen innerhalb der letzten 14 d vor Randomisierung</li> <li>• Nicht-sekretorisches MM</li> <li>• <math>\text{ANC} &lt; 1.000/\mu\text{l}</math></li> <li>• Hämoglobin <math>&lt; 8 \text{ g/dl}</math> (<math>&lt; 4,9 \text{ mmol/l}</math>)</li> <li>• Thrombozytenzahl <math>&lt; 75.000/\mu\text{l}</math> für Studienteilnehmer, bei denen <math>&lt; 50 \%</math> der kernhaltigen Knochenmarkzellen Plasmazellen sind</li> <li>• Thrombozytenzahl <math>&lt; 30.000/\mu\text{l}</math> für Studienteilnehmer, bei denen <math>\geq 50 \%</math> der kernhaltigen Knochenmarkzellen Plasmazellen sind</li> <li>• Korrigiertes Serumkalzium <math>&gt; 13,5 \text{ mg/dl}</math> (<math>&gt; 3,4 \text{ mmol/l}</math>)</li> <li>• Serum SGOT/AST oder SGPT/ALT <math>&gt; 3</math>-fache des oberen Normwerts</li> <li>• Serum-Gesamtbilirubin <math>&gt; 1,5</math>-fache des oberen Normwerts</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance &lt; 30 ml/min) mit erforderlicher Dialyse</li> <li>• Maligne Vorerkrankung (außer Multiples Myelom, Basalzell- oder Plattenepithelkarzinome der Haut, in situ Zervix- oder Brustkarzinome, zufälliger histologischer Befund von Prostata-Krebs mit TNM-Status T1a oder T1b), sofern der Teilnehmer nicht seit ≥ 5 J krankheitsfrei war</li> <li>• Vorausgegangene Therapie mit Pomalidomid</li> <li>• Anaphylaxie oder Hypersensitivität gegenüber Thalidomid, Lenalidomid, Bortezomib, Bor, Mannitol oder Dexamethason in der medizinischen Vorgeschichte</li> <li>• ≥ Grad 3 Hautausschlag während einer vorausgegangenen Behandlung mit Thalidomid oder Lenalidomid</li> <li>• Gastrointestinale Erkrankungen, die die Absorption von Pomalidomid signifikant verändern könnten</li> <li>• Klinisch bedeutsamer, abnormaler EKG-Befund im Screening, kongestive Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III oder IV), Myokardinfarkt innerhalb 12 Monate vor Beginn der Studienmedikation oder instabile oder schwer einstellbare Angina pectoris (inkl. Prinzmetal Angina pectoris)</li> <li>• Eine der folgenden Behandlungen innerhalb 14 d vor Beginn der Studienmedikation: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Plasmapherese</li> <li>○ Aufwendige Operation (Kyphoplastie nicht dazugehörend)</li> <li>○ Strahlentherapie mit Ausnahme der lokalen Therapie von Myelom-assoziierten Knochenläsionen</li> <li>○ Jegliche systemische medikamentöse Myelom-Therapie</li> </ul> </li> <li>• Jeder Gebrauch von investigativen Substanzen innerhalb der letzten 28 d oder fünf Halbwertszeiten der Behandlung, je nachdem welche Zeitspanne länger ist</li> <li>• Dauerhafte Gabe von Steroiden oder Immunsuppressiva erfordernde Erkrankungen; Gabe von ≥ 10 mg Prednison oder äquivalentem Steroid/d innerhalb 3 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>• Keine Möglichkeit/Bereitschaft zur prophylaktischen Thrombose- oder Herpes Zoster-Behandlung</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliche schwerwiegende Erkrankung, auffällige Laborwerte oder psychische Erkrankung, die die Gabe des informed consent behindern</li> <li>• Schwangere oder stillende Frauen</li> <li>• Bekannte Seropositivität für oder aktive virale Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV)</li> <li>• Bekannte aktive virale Infektion mit dem Hepatitis A-Virus (HAV)</li> <li>• Bekannte Seropositivität für oder aktive virale Infektion mit dem Hepatitis B-Virus (HBV); eingeschlossen werden können Studienteilnehmer, die             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ HBsAg- und HBV-DNS-negativ sind</li> <li>○ keine detektierbare HBV-DNS über 6 Monate nach antiviraler Therapie einer Hepatitis B aufweisen</li> <li>○ oder nach HBV-Impfung seropositiv sind</li> </ul> </li> </ul> <p>Bekanntes Seropositivität für oder aktive virale Infektion mit dem Hepatitis C-Virus (HCV); eingeschlossen werden können Studienteilnehmer, die keine detektierbare HCV-DNS über sechs Monate nach antiviraler Therapie einer Hepatitis C aufweisen</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation: Paul Richardson, MD (Celgene Corporation 86 Morris Avenue, Summit, New Jersey, USA)</p> <p>133 Studienzentren: Dänemark (3), Deutschland (6), Finnland (2), Frankreich (7), Griechenland (4), Irland (3), Israel (1), Italien (12), Japan (5), Kanada (4), Niederlande (1), Norwegen (1), Österreich (2), Polen (6), Portugal (5), Russland (3), Schweden (4), Spanien (6), Türkei (10), UK (11), USA (37)</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><b>A: PVd (21 d-Zyklen)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pomalidomid (p. o.): 4 mg an d 1-14 über alle Zyklen</li> <li>• Bortezomib (i. v. oder s. c.): 1,3 mg/m<sup>2</sup> KOF an d 1, 4, 8, 11 in Zyklus 1-8, an d 1, 8 ab Zyklus 9</li> <li>• Dexamethason (p. o.): 20 mg (≤ 75 J) oder 10 mg (&gt; 75 J) an d 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 in Zyklus 1-8, an d 1, 2, 8, 9 ab Zyklus 9</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>B: Vd (21 d-Zyklen)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bortezomib (i. v. oder s. c.): 1,3 mg/m<sup>2</sup> KOF an d 1, 4, 8, 11 in Zyklus 1-8, an d 1, 8 ab Zyklus 9</li> <li>• Dexamethason (p. o.): 20 mg (≤ 75 J) oder 10 mg (&gt; 75 J) an d 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 in Zyklus 1-8, an d 1, 2, 8, 9 ab Zyklus 9</li> </ul>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primäres Zielkriterium</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> <li>• Sicherheit</li> <li>• Ansprechen gemäß den IMWG-Kriterien</li> <li>• Dauer des Ansprechens</li> </ul> <p><b>Explorative Zielkriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ansprechen gemäß den EBMT-Kriterien</li> <li>• Zeit bis zum Ansprechen</li> <li>• TTP</li> <li>• Wirksamkeitsanalyse in Subgruppen</li> <li>• PFS2</li> <li>• Pomalidomid-Konzentration im Plasma</li> <li>• Klinischer Nutzen (Verbesserung des Hämoglobin-Werts, der Nierenfunktion, des ECOG PS, der Hyperkalzämie, der nicht-Myelom-Immunglobuline)</li> <li>• Lebensqualität (EQ-5D, EORTC QLQ-C30 und -MY20)</li> <li>• MRD, genomische, molekulare/mechanistische und immunologische Biomarker bei Patienten mit erteiltem Einverständnis (optional)</li> <li>• TTF, als Sensitivitätsanalyse zu PFS</li> </ul> <p><b>Erhebungsmethoden und –zeitpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS: alle 21 d (während des PFS-follow-up), alle drei Monate beginnend 28 d nach Therapieende für mind. fünf Jahre nach Randomisierung des letzten Studienteilnehmers (während des Long-term-follow-up)</li> <li>• OS: alle drei Monate beginnend 28 d nach Therapieende für mind. fünf Jahre nach Randomisierung des letzten Studienteilnehmers</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ansprechen: d 1 jedes Zyklus ab Zyklus 2, bei Behandlungsabbruch, alle 21 d während des PFS-follow-up und bei Abbruch des PFS-follow-up</li> <li>• ECOG PS: d 1 jedes Zyklus, bei Behandlungsabbruch, alle 21 d während des PFS-follow-up und bei Abbruch des PFS-follow-up</li> <li>• Lebensqualität: d 1 jedes Zyklus und bei Therapieabbruch</li> <li>• Sicherheit: kontinuierlich bis mind. 28 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation, für Teilnehmer, die nicht in die PFS-Follow-up-Phase eintraten; Erhebung aller unerwünschten Ereignisse (treatment emergent) anhand der NCI CTCAE-Kriterien Version 4.03 und Kodierung anhand der MedDRA Version 20.0. In der PFS-Follow-up-Phase wurden durch den Prüfarzt nur Studien-/Protokoll-bezogene unerwünschte Ereignisse erfasst.</li> </ul> <p><b>Definitionen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS: Zeit ab Randomisierung bis Krankheitsprogression (IRAC-Beurteilung anhand IMWG-Kriterien) oder Tod</li> <li>• OS: Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache</li> <li>• TTF: Zeit ab Randomisierung bis Krankheitsprogression (IRAC-Beurteilung anhand IMWG- oder EBMT-Kriterien), Beginn einer anderen Myelom-Therapie, Tod oder Abbruch der Studienbehandlung oder des PFS-follow-up</li> <li>• TTP: Zeit ab Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression (IRAC-Beurteilung anhand IMWG-Kriterien)</li> <li>• PFS2: Zeit ab Randomisierung bis zur zweiten objektiven Krankheitsprogression (Prüfarzt-Beurteilung) oder Tod</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Amendment 1 (03/2014)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einführung der Lebensqualitätserhebung, zur Beurteilung des Unterschieds in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen PVd und Vd</li> <li>• Ergänzung des Endpunktes PFS2 zur Beurteilung der Erhaltung des Therapieeffekts über die nächste Therapielinie hinaus</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Geplante Zwischenanalyse für PFS (Futility-Analyse) bei Erreichen von ca. 50 % der geplanten Ereignisse (n = 191); Erwägen eines Studienabbruchs bei Unterschreiten der Futility-Grenze
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mit einem validierten Interactive Voice/Web Response System (IVRS/IWRS).
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Permutierte Blockrandomisierung innerhalb der Strata Strata: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (<math>\leq 75</math> J vs. <math>&gt; 75</math> J)</li> <li>• Anzahl der vorausgegangenen Myelom-Therapieregime (1 vs. <math>&gt; 1</math>)</li> <li>• <math>\beta 2</math>-Mikroglobulinspiegel zu Studienbeginn (<math>&lt; 3,5</math> vs. <math>\geq 3,5</math> mg/l - <math>\leq 5,5</math> vs. <math>&gt; 5,5</math> mg/l)</li> </ul>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte mit einem validierten IVRS/IWRS.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Aufnahme der Teilnehmer durch ausgewiesenes Studienpersonal an den Studienzentren. Zuteilung der Patienten zu den Gruppen durch ein IVRS/IWRS.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nicht verblindet b) Nicht verblindet c) Verblindet Verblindeter Review der Daten durch unabhängige Komitees: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung des Tumoransprechens und der Krankheitsprogression durch ein IRAC</li> <li>• Monitoring der Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten zu präspezifizierten Intervallen und zum Futility-Assessment durch ein Independent Data Monitoring Committee (IDMC)</li> <li>• Verblindeter Review der Studiendaten durch Celgene</li> </ul>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant, da offenes Studiendesign

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS, PFS2, OS, TTP: Schätzung der Überlebensfunktionen durch Kaplan-Meier-Methode; Schätzung des HR und des 95 %-KI durch Cox-Proportional-Hazard-Modell (nach Stratifizierungsfaktoren stratifiziert); Vergleich der Überlebensfunktionen durch stratifizierten Log-Rank-Test</li> <li>• Ansprechen gemäß den IMWG-Kriterien: Vergleich der Studienarme durch den Fisher's-Exact-Test und den Cochran-Mantel-Haenszel-Test (adjustiert nach Stratifizierungsfaktoren)</li> <li>• Ansprechen gemäß den EBMT-Kriterien: Vergleich der Studienarme durch den Fisher's-Exact-Test</li> <li>• Zeit bis zum Ansprechen: Vergleich der Studienarme durch den Wilcoxon-Rangsummentest</li> </ul>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subgruppenanalysen für PFS und OS: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Region</li> <li>○ Geschlecht</li> <li>○ Alter</li> <li>○ Herkunft</li> <li>○ ECOG PS zur Baseline</li> <li>○ Zytogenetische Risikogruppe zur Baseline</li> <li>○ Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime</li> <li>○ Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapielinien</li> <li>○ <math>\beta</math>2-Mikroglobulinspiegel bei Screening</li> <li>○ Albumin zur Baseline</li> <li>○ ISS-Stadium</li> <li>○ Vorausgegangene Stammzelltransplantation</li> <li>○ Kreatinin-Clearance zur Baseline</li> <li>○ Refraktärität auf Lenalidomid im letzten Lenalidomid-haltigen Therapieregime</li> <li>○ Refraktärität auf letzte vorausgegangene Myelom-Therapie vor Beginn der Studienmedikation</li> <li>○ Vorausgegangene Therapie mit Proteasominhibitoren</li> </ul> </li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitivitätsanalysen für PFS (TTF, Prüfarzt-Bewertung, EMA-Zensierung, Zensierungsregeln für Sensitivitätsanalyse), TTP (Prüfarzt-Bewertung), Ansprechen (Prüfarzt-Bewertung, EBMT-Kriterien)</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) A: n = 281 B: n = 278 b) A: n = 278 B: n = 270 c) A: n = 281 B: n = 278
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<b><u>1. Datenschnitt (26.10.2017)</u></b> <b>A: Pvd</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PD (n (%) = 110 (39,1))</li> <li>• UE (n (%) = 30 (10,7))</li> <li>• Rücknahme des informed consent (n (%) = 21 (7,5))</li> <li>• Tod (n (%) = 18 (6,4))</li> <li>• Sonstiges (n (%) = 6 (2,1))</li> <li>• Lost-to-follow-up (n (%) = 0 (0,0))</li> <li>• Schwangerschaft (n (%) = 0 (0,0))</li> </ul> <b>B: Vd</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PD (n (%) = 131 (47,1))</li> <li>• UE (n (%) = 49 (17,6))</li> <li>• Rücknahme des informed consent (n (%) = 21 (7,6))</li> <li>• Tod (n (%) = 9 (3,2))</li> <li>• Sonstiges (n (%) = 12 (4,3))</li> <li>• Lost-to-follow-up (n (%) = 2 (0,7))</li> <li>• Schwangerschaft (n (%) = 1 (0,4))</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>2. Datenschnitt (15.09.2018)</b></p> <p><b>A: PVd</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PD (n (%) = 141 (50,2))</li> <li>• UE (n (%) = 32 (11,4))</li> <li>• Rücknahme des informed consent (n (%) = 23 (8,2))</li> <li>• Tod (n (%) = 20 (7,1))</li> <li>• Sonstiges (n (%) = 8 (0,0))</li> <li>• Lost-to-follow-up (n (%) = 0 (0,0))</li> <li>• Schwangerschaft (n (%) = 0 (0,0))</li> </ul> <p><b>B: Vd</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PD (n (%) = 151 (54,3))</li> <li>• UE (n (%) = 51 (18,3))</li> <li>• Rücknahme des informed consent (n (%) = 22 (7,9))</li> <li>• Tod (n (%) = 9 (3,2))</li> <li>• Sonstiges (n (%) = 15 (5,4))</li> <li>• Lost-to-follow-up (n (%) = 2 (0,7))</li> <li>• Schwangerschaft (n (%) = 1 (0,4))</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: 15.01.13 - 15.05.17 Nachbeobachtung: Noch nicht abgeschlossen.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie MM-007 ist noch nicht beendet.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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

## 1. Datenschnitt (26.10.2017)

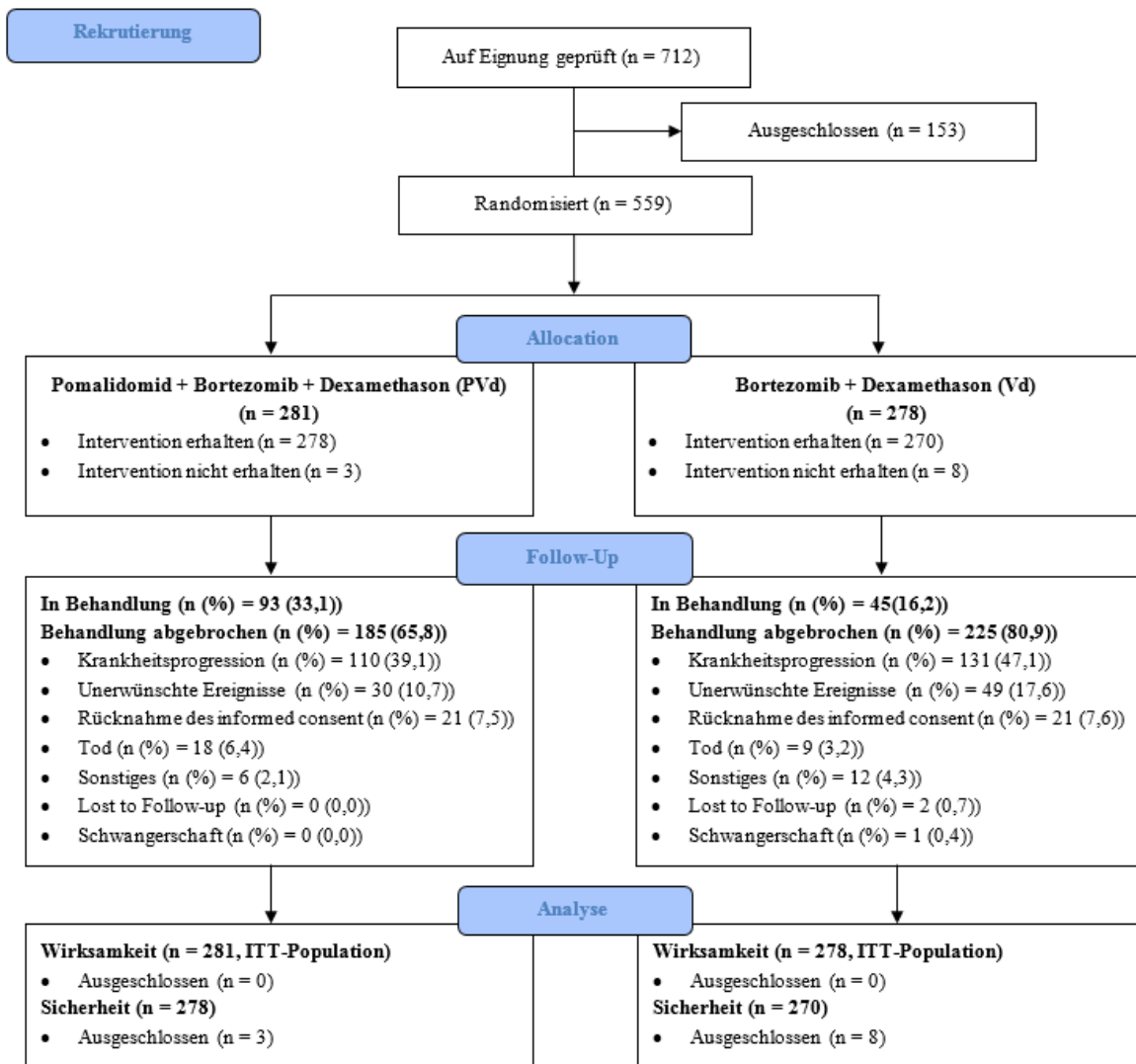


Abbildung 4-142 (Anhang): Flussdiagramm der Studie MM-007 zum 1. Datenschnitt  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

## 2. Datenschnitt (15.09.2018)

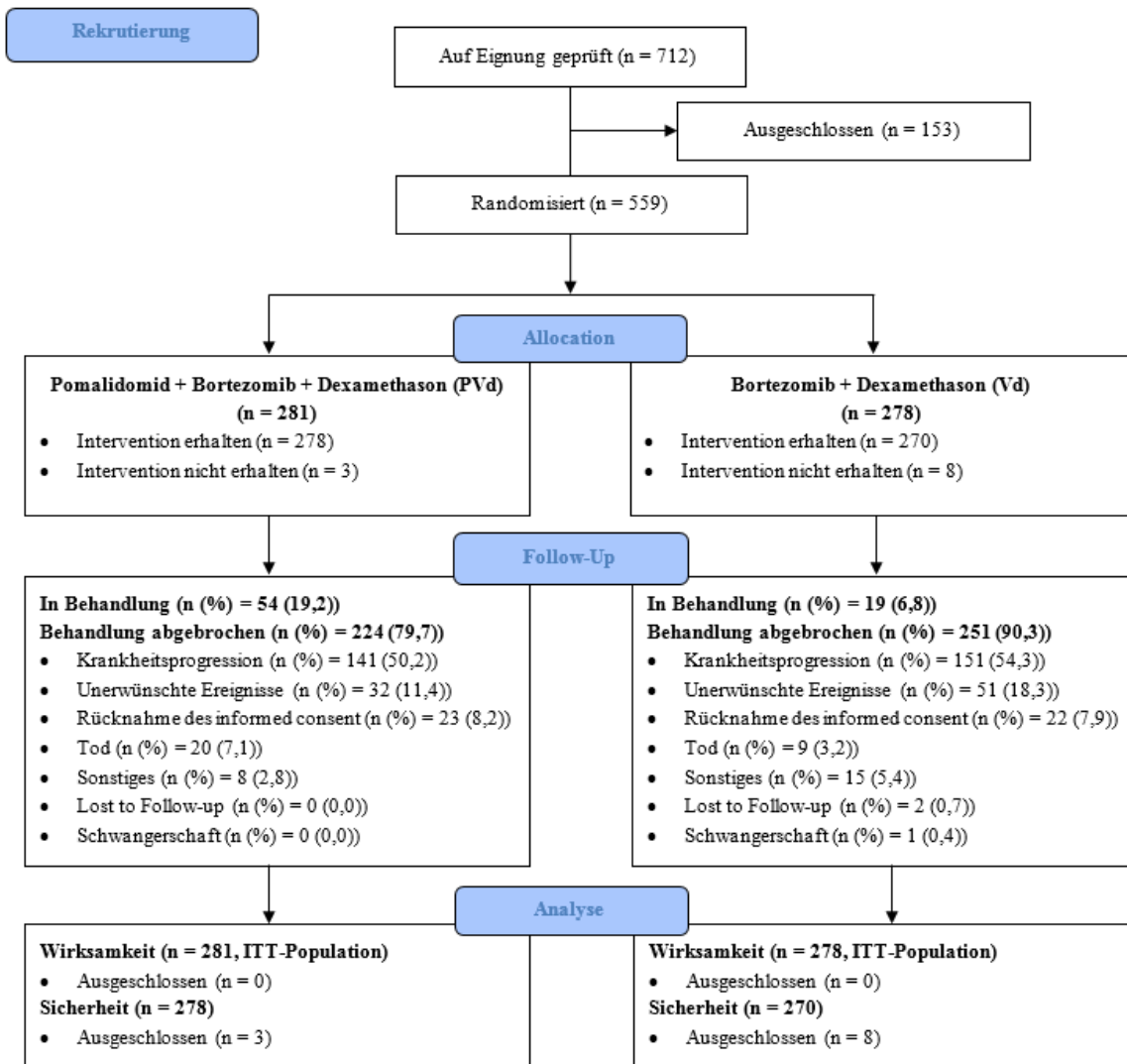


Abbildung 4-143 (Anhang): Flussdiagramm der Studie MM-007 zum 2. Datenschnitt  
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

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

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

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

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

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

Tabelle 4-65 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MM-007

**Studie: MM-007**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

<b>Genauere Benennung der Quelle</b>	<b>Kürzel</b>
Studienbericht (Celgene Europe B.V. 2018)	A
Studienprotokoll (Celgene Europe B.V. 2018)	B
Statistischer Analyseplan (Celgene Europe B.V. 2018)	C

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienregister • clinicaltrials.gov: NCT01734398 (ClinicalTrials.gov 2019) • clinicaltrialregister.eu: EudraCT2014-000268-17 (EU Clinical Trials Register 2019) • ICTRP: NCT01734328 (ICTRP WHO 2019)	D
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

A-D

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja       unklar       nein

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

A-C

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja       unklar       nein

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

2.

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

ja       unklar       nein

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

A-C

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

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A-C

---

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase III-Studie.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A-C

---

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase III-Studie.

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

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

---

A-D

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

ja       nein

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

---

A-D

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

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie MM-007 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase III-Studie. Die Randomisierung der Teilnehmer erfolgte computergestützt durch ein Interactive Voice Response-System. Die Studienteilnehmer und das behandelnde Personal waren nicht verblindet. Die Diskussion einer möglichen Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit erfolgt auf Endpunktebene, da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns zwischen den Endpunkten unterscheidet. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Auf Studienebene wurden keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial der Studie MM-007 ist somit als niedrig anzusehen.

---

**B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt****Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

A-C

---

Bei der Studie MM-007 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase III-Studie.

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

---

A

---

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

---

A-D

---



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

---

A-D

---

Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Nach bestätigter Progression war es möglich, dass Studienteilnehmer des Vd-Arms der Studienmedikation nachfolgende Myelom-Therapien erhielten. Ein erhöhtes Verzerrungspotential des Endpunktes Gesamtüberleben kann daher nicht ausgeschlossen werden.

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

Begründung für die Einstufung:

---

Das Gesamtüberleben wurde unverblindet erhoben. Das Ereignis Tod ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und keiner Verblindung bedarf. Das Verzerrungspotenzial wird somit durch die unverblindete Erhebung nicht beeinflusst. Der Abgleich der Studienunterlagen und der Angaben in den Studienregistern ergab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Da ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben aufgrund der Studienmedikation nachfolgenden Myelom-Therapien nicht ausgeschlossen werden kann, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben in der ITT-Population insgesamt als hoch einzustufen.

---

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

---

A-C

---

Bei der Studie MM-007 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase III-Studie. Das behandelnde Personal und die Studienteilnehmer waren nicht verblindet, die erhobenen Daten wurden jedoch durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee bewertet. Nach dem Ende des Hauptteils der Studie wurde die Bewertung des verblindeten Komitees zur unabhängigen Identifikation der Progression beendet, sodass für den 2. Datenschnitt eine Verzerrung durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden kann.

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

---

A

---

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

---

A-D

---

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

---

A-D

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie MM-007 wurde im offenen Studiendesign durchgeführt. Die Erhebung der Krankheitsprogression erfolgte anhand der international anerkannten IMWG-Kriterien. Die Beurteilung der Daten wurde durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee vorgenommen. Der Abgleich der Studienunterlagen und der Angaben in den Studienregistern ergab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben ist als niedrig anzusehen. Für den 2. Datenschnitt liegt nur noch die unverblindete Prüfarzt-Beurteilung vor, sodass eine Verzerrung durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden kann. Diese Ergebnisse werden jedoch nur unterstützend dargestellt.

---

**Endpunkt: Zeit bis zur Progression****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

A-C

---

Bei der Studie MM-007 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase III-Studie. Das behandelnde Personal und die Studienteilnehmer waren nicht verblindet, die erhobenen Daten wurden jedoch durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee bewertet. Nach dem Ende des Hauptteils der Studie wurde die Bewertung des verblindeten Komitees zur unabhängigen Identifikation der Progression beendet, sodass für den 2. Datenschnitt eine Verzerrung durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden kann.

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

---

A

---

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

---

A-D

---

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

---

A-D

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie MM-007 wurde im offenen Studiendesign durchgeführt. Das Ansprechen wurde anhand der international anerkannten IMWG-Kriterien kategorisiert und durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee bewertet. Der Abgleich der Studienunterlagen und der Angaben in den Studienregistern ergab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur Progression ist als niedrig anzusehen. Für den 2. Datenschnitt liegt nur noch die unverblindete Prüfarzt-Beurteilung vor, sodass eine Verzerrung durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden kann. Diese Ergebnisse werden jedoch nur unterstützend dargestellt.

---

**Endpunkt: Ansprechen gemäß IMWG-Kriterien****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

A-C

---

Bei der Studie MM-007 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase III-Studie. Das behandelnde Personal und die Studienteilnehmer waren nicht verblindet, die erhobenen Daten wurden jedoch durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee bewertet. Nach dem Ende des Hauptteils der Studie wurde die Bewertung des verblindeten Komitees zur unabhängigen Beurteilung des Ansprechens beendet, sodass für den 2. Datenschnitt eine Verzerrung durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden kann.

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

---

A

---

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

---

A-D

---

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

---

A-D

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie MM-007 wurde im offenen Studiendesign durchgeführt. Das Ansprechen wurde anhand der international anerkannten IMWG-Kriterien kategorisiert und durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee bewertet. Der Abgleich der Studienunterlagen und der Angaben in den Studienregistern ergab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für das Ansprechen nach IMWG-Kriterien ist als niedrig anzusehen. Für den 2. Datenschnitt liegt nur noch die unverblindete Prüfarzt-Beurteilung vor, sodass eine Verzerrung durch die Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden kann. Diese Ergebnisse werden jedoch nur unterstützend dargestellt.

---

**Endpunkt: Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

A-C

---

Bei der Studie MM-007 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase III-Studie.

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

---

A

---

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

---

A-D

---

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

---

A-D

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie MM-007 wurde im offenen Studiendesign durchgeführt und folglich die Daten der Erhebungsinstrumente EORTC QLQ-C30 und -MY20 unverblindet erhoben. Der Endpunkt Symptomatik (Symptomskalen EORTC QLQ-C30 und -MY20) wurde innerhalb der HRQoL-Evaluable-Population ausgewertet. Der Abgleich der Studienunterlagen und der Angaben in den Studienregistern ergab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik (Symptomskalen EORTC QLQ-C30 und -MY20) ist als hoch anzusehen.

---

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

A-C

Bei der Studie MM-007 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase III-Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

A

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

A-D

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

ja       nein

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

---

A-D

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie MM-007 wurde im offenen Studiendesign durchgeführt und folglich die Daten der Erhebungsinstrumente EORTC QLQ-C30 und -MY20 unverblindet erhoben. Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 und -MY20 wurde innerhalb der HRQoL-Evaluable-Population ausgewertet. Der Abgleich der Studienunterlagen und der Angaben in den Studienregistern ergab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und -MY20) ist als hoch anzusehen.

---

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

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

A-C

Bei der Studie MM-007 handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase III-Studie.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

A

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

A-D

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

ja       nein

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

---

A-D

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie MM-007 wurde im offenen Studiendesign durchgeführt und folglich die Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit unverblindet von den behandelnden Prüfarzten anhand der NCI CTCAE-Kriterien klassifiziert und gemäß MedDRA kodiert. Die Endpunkte der Nebenwirkungen wurden innerhalb der Safety-Population ausgewertet. Der Abgleich der Studienunterlagen und der Angaben in den Studienregistern ergab keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Durch das offene Studiendesign kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit und eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte der Nebenwirkungen ist als hoch anzusehen.

---



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

**Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)**

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

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

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

**für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

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

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

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

---

---

2.

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

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

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

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

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

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

*Beispiele zu a und b:*

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

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

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

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

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

*Zulässige Gründe sind:*

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

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

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

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

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

---



---

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

z. B.

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

**ja**

**nein**

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

---



---

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

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

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

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

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

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

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---