

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

*Elotuzumab (EMPLICITI®)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

### **Modul 4 B**

*Kombinationstherapie mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>11</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 .....	12
4.2 Methodik .....	18
4.2.1 Fragestellung .....	18
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	20
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	21
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	21
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	21
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	23
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA .....	24
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....	25
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise .....	26
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	28
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	28
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	29
4.2.5.3 Meta-Analysen .....	38
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	40
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	41
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	44
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	46
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	46
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	46
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	46
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	48
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	50
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	51
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	51
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	52
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	52
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	64
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	64
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT .....	65
4.3.1.3.1.1 Mortalität - Gesamtüberleben .....	68

4.3.1.3.1.2	Morbidität – Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS .....	73
4.3.1.3.1.3	Morbidität – Gesundheitszustand gemessen anhand des MDASI-MM .....	80
4.3.1.3.1.4	Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des MDASI-MM .....	88
4.3.1.3.1.5	Verträglichkeit .....	93
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT .....	102
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionsterm – RCT ..	113
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	127
4.3.2	Weitere Unterlagen .....	127
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	127
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	127
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .....	127
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	128
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	128
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	130
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ..	130
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	130
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	130
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	131
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	132
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	132
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	133
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	133
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen .....	133
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	133
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	134
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	134
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	134
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	135
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen .....	135
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	136
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	136
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß .....	137
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	141
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	141
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	141
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	142
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	142

4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	142
4.6	Referenzliste.....	144
<b>Anhang 4-A</b>	<b>: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>147</b>
<b>Anhang 4-B</b>	<b>: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>	<b>151</b>
<b>Anhang 4-C</b>	<b>: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>153</b>
<b>Anhang 4-D</b>	<b>: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>	<b>154</b>
<b>Anhang 4-E</b>	<b>: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>167</b>
<b>Anhang 4-F</b>	<b>: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>177</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Zusammenfassung – Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung .....	12
Tabelle 4-2: Zusammenfassung – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	15
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung .....	20
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	47
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	50
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	54
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-12: Behandlungsdauer in der Studie ELOQUENT-3 (Behandelte Patienten).....	61
Tabelle 4-13: Beobachtungsdauer in der Studie ELOQUENT-3 (ITT-Population) .....	61
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	65
Tabelle 4-16: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben (OS) .....	68
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-18: Folgetherapien der Patienten aus Studie ELOQUENT-3 (ITT-Population).....	69
Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus Studie ELOQUENT-3 (ITT-Population).....	71
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus Studie ELOQUENT-3 – Kaplan-Meier-Überlebensraten (ITT-Population).....	71
Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS .....	73

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-23: Rücklaufquote des EQ-5D nach Erhebungszeitpunkt in der Studie ELOQUENT-3 (ITT-Population).....	74
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS aus Studie ELOQUENT-3 (ITT-Population).....	77
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS aus Studie ELOQUENT-3 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (ITT-Population) .....	78
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS aus Studie ELOQUENT-3 – Zeit bis zur endgültigen Verschlechterung (ITT-Population) .....	79
Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand gemessen anhand des MDASI-MM .....	80
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand des MDASI-MM in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-29: Rücklaufquote des MDASI-MM nach Erhebungszeitpunkt in Studie ELOQUENT-3 (ITT-Population).....	81
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand des MDASI-MM aus Studie ELOQUENT-3 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (ITT-Population) .....	85
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand des MDASI-MM aus Studie ELOQUENT-3 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (ITT-Population) .....	86
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand des MDASI-MM aus Studie ELOQUENT-3 – Zeit bis zur endgültigen Verschlechterung (ITT-Population) .....	87
Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des MDASI-MM .....	88
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des MDASI-MM in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	89
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des MDASI-MM aus Studie ELOQUENT-3 (ITT-Population) .....	90
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des MDASI-MM aus Studie ELOQUENT-3 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (ITT-Population) .....	91
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des MDASI-MM aus Studie ELOQUENT-3 – Zeit bis zur endgültigen Verschlechterung (ITT-Population) .....	92

Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit .....	93
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	94
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studie ELOQUENT-3 – Gesamtbetrachtung der UE ohne Progressterme (Behandelte Patienten) .....	96
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studie ELOQUENT-3 – UE von besonderem Interesse (Behandelte Patienten) .....	97
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studie ELOQUENT-3 – schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) von besonderem Interesse (Behandelte Patienten) .....	98
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studie ELOQUENT-3 – schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Behandelte Patienten).....	99
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studie ELOQUENT-3 – Gesamtbetrachtung der UE inkl. Progressterme (Behandelte Patienten).....	101
Tabelle 4-45: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für Studie ELOQUENT-3 ..	105
Tabelle 4-46: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie ELOQUENT-3 .....	108
Tabelle 4-47: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus Studie ELOQUENT-3 (ITT-Population).....	113
Tabelle 4-48: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS aus Studie ELOQUENT-3 (ITT-Population).....	114
Tabelle 4-49: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand des MDASI-MM aus Studie ELOQUENT-3 – <i>Module Symptom Severity</i> (ITT-Population) .....	116
Tabelle 4-50: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand des MDASI-MM aus Studie ELOQUENT-3 – <i>Total Symptom Severity</i> (ITT-Population) .....	117
Tabelle 4-51: Subgruppenanalysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des MDASI-MM aus Studie ELOQUENT-3 – <i>Activity Interference</i> (ITT-Population) .....	119
Tabelle 4-52: Subgruppenanalysen für den Endpunkt für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des MDASI-MM aus Studie ELOQUENT-3 – <i>Affective Interference</i> (ITT-Population) .....	120
Tabelle 4-53: Subgruppenanalysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des MDASI-MM aus Studie ELOQUENT-3 – <i>Symptom Interference</i> (ITT-Population) .....	121
Tabelle 4-54: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studie ELOQUENT-3 – Jegliche UE ohne Progressterme (Behandelte Patienten).....	123
Tabelle 4-55: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studie ELOQUENT-3 – Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) ohne Progressterme (Behandelte Patienten).....	125
Tabelle 4-56: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	128

Tabelle 4-57: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	128
Tabelle 4-58: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	129
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	129
Tabelle 4-60: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	129
Tabelle 4-61: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	131
Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	132
Tabelle 4-63: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	132
Tabelle 4-64: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	132
Tabelle 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....	134
Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	134
Tabelle 4-67: Definitionen der Evidenzstufen nach AM-NutzenV .....	136
Tabelle 4-68: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	138
Tabelle 4-69: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	141
Tabelle 4-70 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ELOQUENT-3 .....	167
Tabelle 4-71 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA204-125 (ELOQUENT-3) .....	178

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Einzelitems und Subskalen des MDASI-MM zu Gesundheitszustand und Lebensqualität [Quelle: eigene Darstellung].....	34
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel E-Pd .....	49
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus Studie ELOQUENT-3 (Datenschnitt: 02/2021) .....	72
Abbildung 4-4 (Anhang): Flow-Chart für die Studie CA204-125 (ELOQUENT-3) (Datenschnitt: 02/2021).....	176

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BMS	Bristol-Myers Squibb
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel Test
CMMC	<i>Circulating Multiple Myeloma Cells</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CSR	<i>Clinical Study Report</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG-PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
E-Pd	Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason
EQ-5D	<i>EuroQol-5 Dimension</i>
FISH	Fluoreszenz in situ Hybridisierung
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IMiD	<i>Immunomodulatory Drugs</i>
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISS	<i>International Staging System</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
i.v.	intravenös
IVRS	<i>Interactive Voice Response System</i>
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
MDASI-MM	<i>MD Anderson symptom inventory for multiple myeloma</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MGUS	monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz

MID	<i>Minimal Important Difference</i>
MMRM	gemischtes Modell für wiederholte Messungen
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
NCI CTCAE	<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
OS	<i>Overall Survival</i>
PFS	<i>Progression-free Survival</i>
Pd	Pomalidomid + Dexamethason
PO	peroral
PRO	<i>Patient-Reported Outcome</i>
PT	<i>Preferred Term</i>
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RR	relatives Risiko
RRR	reversiertes relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SMM	<i>Smoldering Multiple Myeloma</i>
SOC	<i>System Organ Class</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	unerwünschte Ereignisse
ULN	<i>Upper Limit of Normal</i>
VAS	visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	<i>World Health Organization</i>

#### 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

Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (im Weiteren: E-Pd) ist in Deutschland zugelassen zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben. Der medizinische Nutzen (Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität) der Kombinationstherapie ist bereits mit der Zulassung vom 23.08.2019 nachgewiesen.

Im Nutzenbewertungsverfahren D-490 ergab sich als medizinisch relevanter Zusatznutzen von E-Pd gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Der Beschluss vom 02.04.2020 wurde bis zum 01.07.2021 befristet, da die finale Auswertung der Studie ELOQUENT-3 für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) noch ausstand [1, 2]. In diesem Dossier werden die Ergebnisse der finalen OS-Analyse der Studie ELOQUENT-3 dargestellt, die den beträchtlichen Zusatznutzen von E-Pd gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT bestätigen (Datenschnitt 02/2021).

Bristol-Myers Squibb (BMS) wählt aus der vom G-BA festgelegten zVT gemäß § 6 Abs. 2a AM-NutzenV zur Herleitung des Zusatznutzens Pomalidomid + Dexamethason aus.

##### Datenquellen

Es wurden ausschließlich methodisch hochwertige, randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCT, Evidenzstufe 1b nach AM-NutzenV) eingeschlossen.

##### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Zusammenfassung – Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 (Population)	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mind. 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben	A1 Andere Indikation als E1
E2 (Intervention)	Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason in der zugelassenen Dosierung	A2 Andere Intervention als E2
E3 (Komparator)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bortezomib + Dexamethason oder</li> <li>• Lenalidomid + Dexamethason oder</li> <li>• Pomalidomid + Dexamethason oder</li> <li>• Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason oder</li> </ul>	A3 Anderer Komparator als E3

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason oder</li> <li>• Carfilzomib + Dexamethason oder</li> <li>• Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason oder</li> <li>• Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason</li> </ul>	
E4 (Endpunkte)	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Mortalität</li> <li>– Morbidität</li> <li>– Lebensqualität</li> <li>– Verträglichkeit</li> </ul>	A4 Keine Angaben zu mind. einem der in E4 genannten patientenrelevanten Endpunkte
E5 (Studientyp)	Randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT) einschließlich Extensionsphasen	A5 Keine RCT
E6 (Publikationstyp)	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister	A6 Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, keine Studienberichte, Studienregistereinträge ohne Ergebnisberichte; Poster und/oder Konferenz-Abstracts, Review-Artikel, Comments, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata; Mehrfachpublikation ohne zusätzliche Informationen; Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch
A: Ausschlusskriterien; E: Einschlusskriterien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

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

### *Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise*

Zur Graduierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit auf Studien- und Endpunktebene wurden die Kategorien hohe, mäßige und geringe qualitative Ergebnissicherheit gemäß dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) herangezogen [3]:

- *Hohe Ergebnissicherheit*  
Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial.
- *Mäßige Ergebnissicherheit*  
Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit hohem Verzerrungspotenzial.

▪ *Geringe Ergebnissicherheit*

Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer nicht randomisiert vergleichenden Studie.

Die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt erfolgte gemäß den Vorgaben und Anforderungen im aktuellen Methodenpapier des IQWiG als Beleg, Hinweis, oder Anhaltspunkt [3]. Wenn keine der Anforderungen für Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt erfüllt wurde, erfolgte die Klassifizierung bei dem jeweiligen patientenrelevanten Endpunkt als „kein nachgewiesener Zusatznutzen“.

**Methoden zur Synthese von Ergebnissen**

Entsprechend § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV wurden zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von E-Pd gegenüber der zVT Pd unter Berücksichtigung von § 3 Abs. 2 und 1 des 5. Kap. Verfahrensordnung (VerfO) Ergebnisse bezüglich folgender patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben (*Overall Survival, OS*)
- Morbidität
  - Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS (*EuroQol-5 Dimension Visual Analogue Scale*)
  - Gesundheitszustand gemessen anhand des MDASI-MM (*MD Anderson Symptom Inventory Multiple Myeloma Module*)
- Lebensqualität
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des MDASI-MM
- Verträglichkeit
  - Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE)
  - Schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ )
  - Schwerwiegende UE (SUE)
  - Zum Therapieabbruch führende UE
  - UE von besonderem Interesse

**Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Der Zusatznutzen von Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber der zVT Pomalidomid und Dexamethason wird unter Berücksichtigung von § 5 Abs. 7 AM-NutzenV für die einzelnen Endpunkte wie folgt bewertet:

Tabelle 4-2: Zusammenfassung – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt RCT	E-Pd vs. Pd Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben (OS)	HR: 0,588 [0,371; 0,930]; <b>0,0217</b> Median [95 %-KI] (Monate): - E-Pd: 29,80 [22,87; 45,67] - Pd: 17,41 [13,83; 27,70]	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Morbidität</b>		
<b>Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-VAS</b>		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
EQ-5D-VAS	MWD: 4,4 [-1,2; 10,1]; 0,1201	
<b>Gesundheitszustand gemessen anhand des MDASI-MM</b>		
Core Symptom Severity	MWD: 0,1 [-0,5; 0,6]; 0,8285	
Module Symptom Severity	MWD: 0,1 [-0,4; 0,6]; 0,5793	
Total Symptom Severity	MWD: 0,1 [-0,5; 0,6]; 0,7987	
<b>Lebensqualität</b>		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des MDASI-MM</b>		
Activity Interference	MWD: -0,2 [-1,0; 0,7]; 0,7037	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Affective Interference	MWD: -0,4 [-1,2; 0,4]; 0,3420	
Symptom Interference	MWD: -0,3 [-1,1; 0,5]; 0,4451	
<b>Verträglichkeit</b>		
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung</b>		
Jegliche UE	HR: 0,838 [0,569; 1,233]; 0,4565	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	HR: 0,621 [0,399; 0,968]; <b>0,0358</b>	
Schwerwiegende UE (SUE)	HR: 0,979 [0,588; 1,628]; 0,9359	
Zum Therapieabbruch führende UE	HR: 0,660 [0,287; 1,520]; 0,3259	
CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; E-Pd: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason; EQ-5D: <i>EuroQol-5 Dimension</i> ; KI: Konfidenzintervall; MDASI-MM: <i>MD Anderson Symptom Inventory Multiple Myeloma Module</i> ; ORR: <i>Objective Response Rate</i> (Gesamtansprechrate); OS: <i>Overall Survival</i> (Gesamtüberleben); Pd: Pomalidomid + Dexamethason; PFS: <i>Progression-free Survival</i> (Progressionsfreies Überleben); RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse		

**Verlängerung des Gesamtüberlebens (Mortalität)**

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) zeigt sich in der Studie ELOQUENT-3 ein signifikanter Unterschied zugunsten von E-Pd mit einem HR von 0,588 (95%-KI: [0,371; 0,930]). Durch die zusätzliche Gabe von Elotuzumab wird das Mortalitätsrisiko gegenüber dem alleinigen Einsatz von Pd um 41 % gesenkt. Mit 30 Monaten gegenüber 17 Monaten wird unter

E-Pd im Vergleich zu Pd ein deutlich längeres medianes Gesamtüberleben erreicht. Hierbei handelt es sich um eine klare Verbesserung der Prognose für Patienten in der Rezidivsituation des Multiplen Myeloms, in welcher eine Heilung nicht erreicht werden kann.

Damit ergibt sich in der Kategorie Mortalität ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von E-Pd im Sinne einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, welcher durch die Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pd begründet ist.

#### ***Erhaltung des Gesundheitszustandes (Morbidity)***

Für den patientenberichteten Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS und der Symptomskalen des MDASI-MM zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen E-Pd und Pd. Diese Ergebnisse sind vor dem Hintergrund des Vergleichs einer Dreifachkombination gegenüber einer Zweifachkombination und der progredienten Erkrankung als positiv zu bewerten.

Zusammenfassend ist für die krankheitsbedingte Symptomatik in der Kategorie Morbidity **weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen** nachgewiesen.

#### ***Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität***

Für die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Lebensqualitätsskalen des MDASI-MM ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen E-Pd und Pd. Diese Ergebnisse sind vor dem Hintergrund des Vergleichs einer Dreifachkombination gegenüber einer Zweifachkombination und der progredienten Erkrankung als positiv zu bewerten.

Zusammenfassend ist für die Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität **weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen** nachgewiesen.

#### ***Verträglichkeit***

Die Vermeidung schwerer unerwünschter Ereignisse stellt für die Patienten einen großen Vorteil dar. In der Studie ELOQUENT-3 war das Risiko für schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) unter E-Pd statistisch signifikant geringer als unter Pd (HR [95 %-KI]: 0,621 [0,399; 0,968]). Darüber hinaus zeigen sich bei den übrigen UE trotz der zusätzlichen Gabe von Elotuzumab keine statistisch signifikanten Unterschiede zuungunsten von E-Pd.

Damit ergibt sich in der Kategorie Verträglichkeit ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von E-Pd im Sinne einer bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, der durch eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pd begründet ist.

#### ***Subgruppenanalysen***

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studie ELOQUENT-3 sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation. Bei den Interaktionstests für die betrachteten

Subgruppen sind nur vereinzelt Belege für potenzielle Effektmodifikationen zu sehen, ohne dass sich dabei über die Endpunkte hinweg ein Muster zeigt. Somit lässt sich aus den Subgruppenanalysen kein Nachweis ableiten, dass bestimmte Patientengruppen in nennenswert stärkerem oder geringerem Umfang von einer Dreifachkombination mit E-Pd im Vergleich zu Pd profitieren. Daher werden ausschließlich die **Ergebnisse aus der Gesamtpopulation** für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

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

In der Gesamtschau sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid und Dexamethason folgende Ergebnisse zu berücksichtigen:

- **Mortalität:** Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen beim Gesamtüberleben
- **Verträglichkeit:** Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei den schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
- Zusätzlich zu den Ergebnissen mit signifikanten Unterschieden sind zudem folgende Ergebnisse zu berücksichtigen:
  - Keine klinisch relevante Veränderung des Gesundheitszustands und der Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe
  - Keine Nachteile in den übrigen UE-Kategorien trotz zusätzlicher Gabe von Elotuzumab

Zusammenfassend ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von E-Pd im Sinne von § 5 Abs. 7 AM-NutzenV. Gegenüber der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird mit E-Pd eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens erzielt, welcher durch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen begründet ist. Diese Ergebnisse gelten für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen.

## 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).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

*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.*

Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (im Weiteren: E-Pd) ist in Deutschland zugelassen zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben. Der medizinische Nutzen (Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität) der Kombinationstherapie ist bereits mit der Zulassung vom 23.08.2019 nachgewiesen.

Im Nutzenbewertungsverfahren D-490 ergab sich als medizinisch relevanter Zusatznutzen von E-Pd gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Der Beschluss vom 02.04.2020 wurde bis zum 01.07.2021 befristet, da die finale Auswertung der Studie ELOQUENT-3 für den Endpunkt Gesamtüberleben noch ausstand [1, 2]. In diesem Dossier werden die Ergebnisse der finalen OS-Analyse der Studie ELOQUENT-3 dargestellt, die den beträchtlichen Zusatznutzen von E-Pd gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zVT bestätigen (Datenschnitt 02/2021).

### **Patientenpopulation**

Die Population für das vorliegende Dossier umfasst gemäß der Zulassung erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Der G-BA hat im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 15.02.2019 und des Beschlusses zu E-Pd vom 02.04.2020 die zVT wie folgt festgelegt:

- Bortezomib + Dexamethason oder
- Lenalidomid + Dexamethason oder
- Pomalidomid + Dexamethason oder
- Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason oder
- Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason oder
- Carfilzomib + Dexamethason oder
- Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason oder
- Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason

Die vom G-BA festgelegte zVT entspricht nach Auffassung von Bristol-Myers Squibb (BMS) nach wie vor dem aktuellen wissenschaftlichen Stand im betrachteten Anwendungsgebiet, sodass zur Herleitung des Zusatznutzens gemäß § 6 Abs. 2a AM-NutzenV Pomalidomid + Dexamethason (im Weiteren: Pd) als zVT ausgewählt wurde. Zur Gewährleistung einer uneingeschränkten Evidenzgenerierung, wurde die Suchstrategie nicht auf diese Auswahl eingeschränkt, sondern umfasst alle zVT-Optionen.

### **Studientyp**

Es wurden ausschließlich methodisch hochwertige, randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCT, Evidenzstufe 1b) eingeschlossen. Die RCT müssen mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, generische Lebensqualität oder Verträglichkeit enthalten. Für E-Pd liegt eine offene, direkt vergleichende RCT vor (ELOQUENT-3).

### **Endpunkte**

Zur Bewertung des Zusatznutzens wurden die patientenrelevanten Endpunkte im Anwendungsgebiet Multiples Myelom betrachtet. Diese umfassen die Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit.

#### 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/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt 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. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Durchführung der systematischen Literaturrecherche sind in Tabelle 4-3 genannt.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 (Population)	Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mind. 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben	A1 Andere Indikation als E1
E2 (Intervention)	Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason in der zugelassenen Dosierung	A2 Andere Intervention als E2
E3 (Komparator)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bortezomib + Dexamethason oder</li> <li>• Lenalidomid + Dexamethason oder</li> <li>• Pomalidomid + Dexamethason oder</li> <li>• Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason oder</li> <li>• Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason oder</li> <li>• Carfilzomib + Dexamethason oder</li> <li>• Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason oder</li> <li>• Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason</li> </ul>	A3 Anderer Komparator als E3
E4 (Endpunkte)	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Mortalität</li> </ul>	A4

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Morbidität</li> <li>– Lebensqualität</li> <li>– Verträglichkeit</li> </ul>	Keine Angaben zu mind. einem der in E4 genannten patientenrelevanten Endpunkte
E5 (Studientyp)	Randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT) einschließlich Extensionsphasen	A5 Keine RCT
E6 (Publikationstyp)	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister	A6 Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, keine Studienberichte, Studienregistereinträge ohne Ergebnisberichte; Poster und/oder Konferenz-Abstracts, Review-Artikel, Comments, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata; Mehrfachpublikation ohne zusätzliche Informationen; Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch
A: Ausschlusskriterien; E: Einschlusskriterien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

### 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 (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) 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.*

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel E-Pd wurde entsprechend der Vorgaben am 06.04.2021 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE (<http://ovidsp.ovid.com/autologin.cgi>)
- EMBASE (<http://ovidsp.ovid.com/autologin.cgi>)
- The Cochrane Library „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ (<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/>)

Für die Suche kam in jeder Datenbank ein auf die jeweilige Datenbank und Suchoberfläche zugeschnittener Suchalgorithmus zum Einsatz. Die Recherche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurde über die Oberfläche Ovid durchgeführt. Im Anhang 4-A wurde die Suchstrategie für jede dieser Datenbanken vollständig dokumentiert. Die Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen befindet sich in Anhang 4-C.

Für die Suche nach RCT wurde jeweils ein validierter Filter verwendet. Auf die Einschränkung der Suchkriterien über Publikationszeitraum und Sprache wurde verzichtet.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 sowie Studienergebnisdatenbanken 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/ Studienergebnisdatenbanken [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)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/anzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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.*

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel E-Pd wurde entsprechend der Vorgaben am 05.04.2021 in den folgenden Registern durchgeführt:

- [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))
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <https://ictrptest.azurewebsites.net/Default.aspx>)
- Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<http://clincaldata.ema.europa.eu>)
- Arzneimittelinformationssystem AMIce (<https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>)

Für jedes dieser Register wurde eine adaptierte Suchstrategie verwendet, die vollständig in Anhang 4-B dargestellt ist. Die Liste der ausgeschlossenen Studien ist in Anhang 4-D abgelegt.

Die Recherche im Suchportal EMA-Clinical-Data und im Arzneimittelinformationssystem erfolgte am 05.04.2021 nach der Bezeichnung des Wirkstoffs. Auf eine weitergehende Dokumentation der Suchstrategie wurde entsprechend der Vorgaben verzichtet.

#### **4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA**

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA 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

---

<sup>1</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

*Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Internetseite des G-BA wurde am 05.04.2021 nach der Intervention (E-Pd), Indikation (Multiples Myelom) sowie dem Studiennamen (ELOQUENT-3) durchsucht. Auf eine weitergehende Dokumentation der Suchstrategie wurde entsprechend den Vorgaben verzichtet.

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Die bibliographische Literaturrecherche und die Suche in den Studienregistern wurden von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Zur Bewertung und Selektion der Treffer wurden die in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen. Bei abweichenden Ergebnissen der beiden Gutachter wurden diese diskutiert und im Konsens geklärt, ggf. wird eine dritte Person zu Rate gezogen.

Der Selektionsprozess relevanter Studien erfolgte nach folgendem Muster: Im ersten Schritt wurden nicht-relevante Treffer mittels Titel- und Abstract-Screening ausgeschlossen. Alle Treffer, die so nicht ausgeschlossen werden konnten, wurden im Volltext gesichtet.

Als relevant identifizierte Studien wurden durch die gezielte Suche in den Studienergebnisdatenbanken (EMA und AMIce) und der Internetseite des G-BA auf Vollständigkeit hinsichtlich der Verfügbarkeit relevanter Informationen und Studienergebnisse überprüft.

#### 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 eingesetzte Methodik zur Bewertung des Verzerrungspotenzials entspricht den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene mithilfe der Bewertungsbögen in Anhang 4-F gemäß den obenstehenden Vorgaben des G-BA extrahiert und dokumentiert. Zur Extraktion wurde, sofern vorliegend, der klinische Studienbericht (*Clinical Study Report*, CSR) der eingeschlossenen Studie herangezogen.

Entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage (insbesondere Anhang 4-F) wurden zunächst für die Bewertung auf Studienebene (A) Informationen bewertet zu

- Erzeugung der Randomisierungssequenz,
- Verdeckung der Gruppenzuteilung,
- Verblindung von Patienten bzw. Behandlern,
- ergebnisgesteuerter Berichterstattung,
- sonstigen Aspekten

und das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Falls bereits die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (A) als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den betreffenden Endpunkt ebenfalls als „hoch“ bewertet. Ansonsten wurden bei der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene (B) nach den Vorgaben der Modulvorlage (insbesondere Anhang 4-F) folgende Aspekte bewertet:

- Verblindung der Endpunkterheber,
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips,
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung und
- sonstige Aspekte.

Bei der Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wurden die Daten nicht aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Die Klassifizierung des Verzerrungspotenzials als „hoch“ dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise.

Zur Graduierung des Ausmaßes der Ergebnissicherheit auf Studien- und Endpunktebene wurden die Kategorien hohe, mäßige und geringe qualitative Ergebnissicherheit gemäß dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) herangezogen [3]:

- *Hohe Ergebnissicherheit*  
Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial.
- *Mäßige Ergebnissicherheit*  
Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit hohem Verzerrungspotenzial.
- *Geringe Ergebnissicherheit*  
Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer nicht randomisiert vergleichenden Studie.

Die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt erfolgte gemäß den Vorgaben und Anforderungen im aktuellen Methodenpapier des IQWiG als Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt [3]. Wenn keine der Anforderungen für Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt erfüllt wurde, erfolgte die Klassifizierung bei dem jeweiligen patientenrelevanten Endpunkt als „kein nachgewiesener Zusatznutzen“.

#### 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>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</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.*

---

<sup>2</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>3</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>4</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.

Die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen RCT in Abschnitt 4.2.5.1 und dem zugehörigen Anhang (Anhang 4-E) erfolgt auf Basis der Items 2b bis 14 des *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)-Statements.

Außerdem wird der Patientenfluss in der jeweiligen Studie anhand eines Flow-Charts aus dem CONSORT dargestellt (siehe Anhang 4-E).

#### 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.*

*Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.*

#### **Patientencharakteristika**

Die Studie ELOQUENT-3 (CA204-125) umfasst Patienten mit rezidiertem und refraktärem Multiplen Myelom. Es wurden Patienten eingeschlossen, die mindestens zwei vorhergehende Therapielinien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und bei denen die letzte Therapie versagt hat.

Folgende demographische und krankheitsspezifische Patientencharakteristika wurden zum Zeitpunkt der Diagnose erhoben:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie („race“)

- M-Protein (Serum)
- M-Protein (Urin)
- $\beta$ -2-Mikroglobulin (Serum)
- Albumin
- LDH
- Kreatinin-Clearance
- Freie Leichtketten (Serum), Kappa
- Freie Leichtketten (Serum), Lambda
- Freie Leichtketten (Serum), Kappa-Lambda
- Freie Leichtketten (Serum), Kappa/Lambda-Ratio
- Zeitraum von Diagnose bis Randomisierung
- Anzahl lytischer Knochenläsionen
- Plasmozytom
- Myelomtyp
- ISS Stadium (Zeitpunkt der Diagnose)
- ISS Stadium (Zeitpunkt Studieneintritt)

### **Patientenrelevante Endpunkte**

Gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV und unter Berücksichtigung von § 3 Abs. 2 und 1 des 5. Kap. der Verfahrensordnung (VerfO) werden zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von E-Pd gegenüber der zVT Pd die Ergebnisse bezüglich folgender patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben (*Overall Survival, OS*)
- Morbidität
  - Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS (*EuroQol-5 Dimension Visual Analogue Scale*)
  - Gesundheitszustand gemessen anhand des MDASI-MM (*MD Anderson Symptom Inventory Multiple Myeloma Module*)
- Lebensqualität
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des MDASI-MM

- **Verträglichkeit**
  - Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE)
  - Schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ )
  - Schwerwiegende UE (SUE)
  - Zum Therapieabbruch führende UE
  - UE von besonderem Interesse

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben (OS)***

#### *Patientenrelevanz*

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt und herausragendes Therapieziel [4].

#### *Operationalisierung/Validität*

Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jedweder Ursache. Für Patienten, die nicht verstorben sind, wurde das OS zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert („*last known date alive*“). Patienten, die randomisiert wurden, aber kein Follow-up hatten, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität erfolgt anhand von Überlebenszeitanalysen.

## **Morbidität**

### ***Gesundheitszustand – EQ-5D VAS***

#### *Patientenrelevanz*

Ebenso wie die Veränderung tumorbedingter Symptome ist der Gesundheitszustand (aktuelles Befinden) ein patientenrelevanter Endpunkt, der die Morbidität beschreibt.

#### *Operationalisierung/Validität*

Operationalisiert wurde dieser Endpunkt durch die visuelle Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Hierbei beantwortet der Patient die Frage zu seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung anhand einer VAS von 0 bis 100, wobei 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand steht. Der Fragebogen wurde bereits in vielen Nutzenbewertungsverfahren zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen [5].

Die Auswertung erfolgte mittels gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM), wobei die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g als Effektmaß verwendet wurde.

## ***Gesundheitszustand – MDASI-MM***

### *Patientenrelevanz*

Der Gesundheitszustand der Patienten ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der sowohl den allgemeinen als auch den krankheitsspezifischen Gesundheitszustand der Patienten wiedergibt. Der Gesundheitszustand wurde in der eingeschlossenen Studie anhand der Skalen *Core Symptom Severity* und *Module Symptom Severity* des Fragebogens MDASI-MM beurteilt.

### *Operationalisierung/Validität*

Der Fragebogen MDASI wurde zunächst für Krebspatienten allgemein, ohne zusätzliche Fragen zu jeweils spezifischen Krebsarten, entwickelt. In der Validierungsstudie des MDASI von Cleeland et al. 2000, wird beschrieben, dass der ursprüngliche Fragebogen aus 26 Fragen bestand. Im Rahmen der Validierung wurden einige Fragen ausgeschlossen, sodass der finale Fragebogen nun insgesamt 19 Fragen beinhaltet: 13 Fragen bilden die sogenannten *Core Items* (Krankheitsschwere) und 6 Fragen die sogenannten *Interference Items* (Alltagsbeeinträchtigung). Der Fragebogen erfasst damit die Krankheitsschwere und den Einfluss der Symptome auf den Alltag der Patienten. Die Validierungsstudie von Cleeland et al. 2000 zeigt eine gute interne Konsistenz und Reliabilität. Zudem wurde die Sensitivität des Fragebogens hinsichtlich der Unterscheidung der Krankheitsschwere der Patienten mithilfe des ECOG-Performance Status gezeigt [5].

Der MDASI-MM enthält neben den 19 Fragen des MDASI noch 7 Myelom-spezifische Fragen, die krankheitsspezifische Symptome adressieren. Für den MDASI-MM liegt eine Validierungsstudie von Jones et al. 2013 vor, bei der eine gute Kriteriums- und Konstruktvalidität gezeigt werden konnte. Die interne Konsistenz ist mit einem Cronbachschen Alpha von 0,85 (*Core Symptom Severity*), 0,88 (*Total Symptom Severity*) bzw. 0,91 (*Symptom Interference*) gut. Außerdem konnte die Sensitivität gegenüber Veränderungen im ECOG-PS und der jeweiligen Behandlung gezeigt werden [6].

Der G-BA teilt die Ansicht, dass es sich bei dem MDASI-MM grundsätzlich um ein ausreichend validiertes Instrument zur Erfassung der Symptomschwere und Alltagsbeeinträchtigungen handelt [7]. Die Auswertung erfolgte mittels MMRM, wobei die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g als Effektmaß verwendet wurde. Es wurden Scores für das *Core Item Set* (*Core Symptom Severity*, 13 Items), die Myelom-spezifischen Items (*Module Symptom Severity*, 7 Items) und die Krankheitsschwere (*Total Symptom Severity*, 13 *Core Items* plus 7 MM-spezifische Items) ausgewertet.

## **Lebensqualität**

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität – MDASI-MM***

#### *Patientenrelevanz*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der die Auswirkungen einer Intervention direkt im Befinden der Patienten widerspiegelt. Die

gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der eingeschlossenen Studie anhand der *Interference Items* des Fragebogens MDASI-MM beurteilt.

#### *Operationalisierung/Validität*

Wie oben beschrieben handelt es sich bei dem Fragebogen MDASI-MM um ein validiertes Messinstrument zur Beurteilung der Krankheitssymptomatik und der Lebensqualität [5, 6].

Die Auswertung erfolgte mittels MMRM, wobei die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges'  $g$  als Effektmaß verwendet wurde. Hier werden die Scores für die Alltagsbeeinträchtigung (*Symptom Interference*, 6 Items) und nochmal separat für die Aktivitätsbeeinträchtigung (*Activity Interference*, 3 Items) und die affektive Beeinträchtigung (*Affective Interference*, 3 Items) dargestellt (Abbildung 4-1). Die auf diese Weise ermittelte Beeinträchtigung des Alltags der Patienten durch die Krankheitssymptomatik bildet aus Sicht von BMS einen relevanten Aspekt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ab.

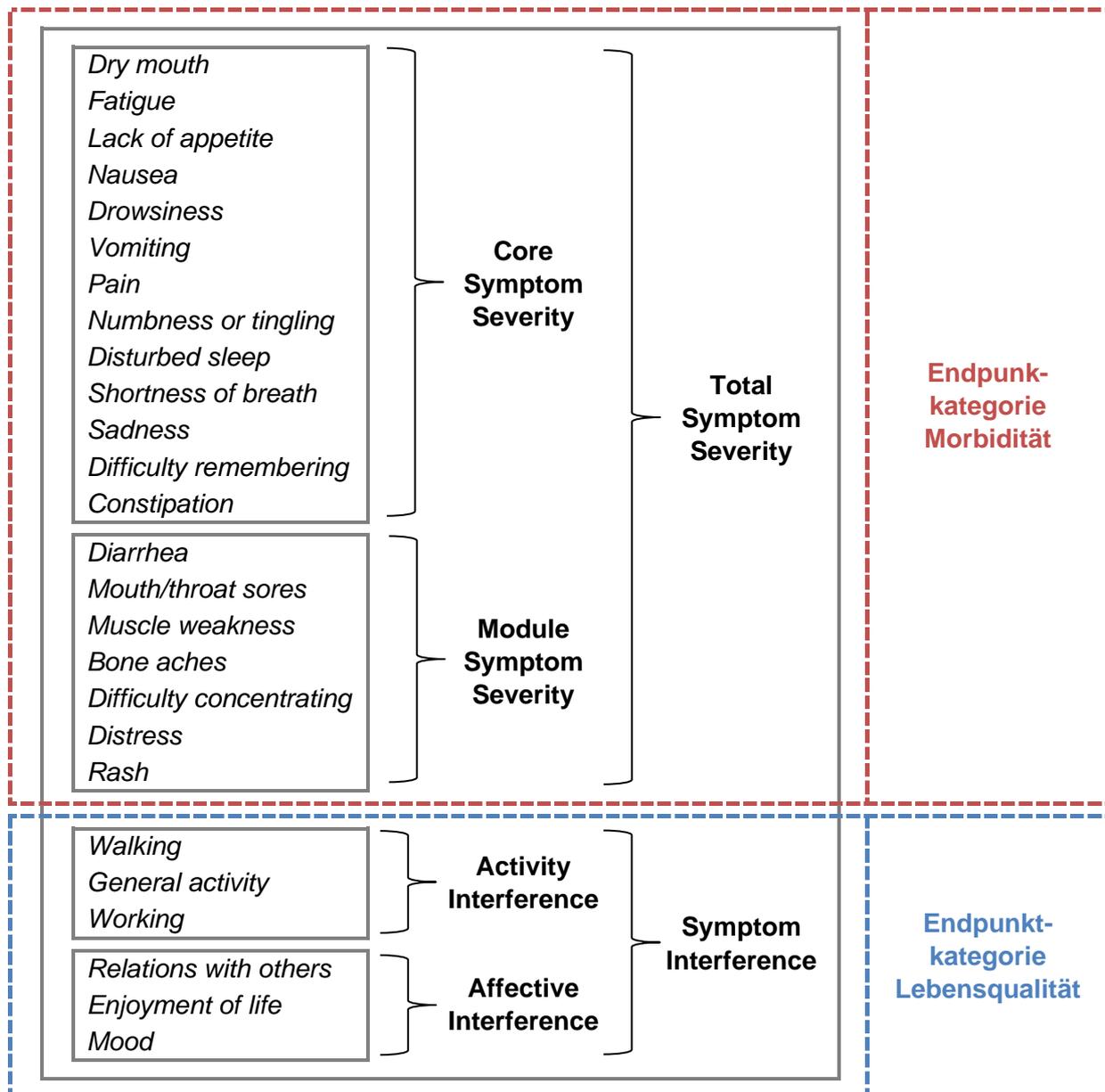


Abbildung 4-1: Einzelitems und Subskalen des MDASI-MM zu Gesundheitszustand und Lebensqualität [Quelle: eigene Darstellung]

## Verträglichkeit

### Patientenrelevanz

Unerwünschte Ereignisse (UE) reflektieren die Verträglichkeit der Therapie (therapiebedingte Morbidität) und sind hinsichtlich ihrer Schwere und Häufigkeit im besonderen Maße patientenrelevant.

### *Operationalisierung / Validität*

Die Verträglichkeit der Therapie wird in Form von UE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation operationalisiert, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 60 Tage nach Ende der Behandlung auftreten.

Die Erfassung von UE in der eingeschlossenen Studie folgte den internationalen Standards und ist somit validiert. Ein UE war definiert als jegliches neu auftretendes unerwünschtes medizinisches Ereignis oder als Verschlechterung einer bestehenden Vorerkrankung unter Studienmedikation, und zwar unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation. Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 20.1. Der Schweregrad der UE wurde nach den *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), Version 3.0, des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert.

Als schwerwiegend wurden UE definiert, auf die unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation das Folgende zutrifft:

- Ein SUE war definiert als unerwünschtes medizinisches Ereignis, das unabhängig von der Dosis
  - zum Tod führte.
  - lebensbedrohlich war (definiert durch das Risiko, dass das Ereignis zum Zeitpunkt seines Eintretens zum Tod führen konnte; die Definition schließt nicht das hypothetische Risiko ein, dass ein schwerwiegenderer Verlauf des Ereignisses zum Tode hätte führen können).
  - eine Krankenhausaufnahme erforderlich machte oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts verursachte (bestimmte Ausnahmen waren im Protokoll definiert).
  - in anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Invalidität resultierte.
  - eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler war.
  - ein wesentliches (unerwünschtes) medizinisches Ereignis war, definiert als medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich war oder zu Tod oder Krankenhauseinweisung geführt hat und das, gestützt auf medizinische und wissenschaftliche Beurteilung, den Studienteilnehmer/ Patienten gefährdet hat oder eine Intervention erforderte (z.B. Medikation, chirurgischer Eingriff), um eine der hier aufgeführten schwerwiegenden Ereignisse zu vermeiden. Beispiele solcher Ereignisse schließen ein (sind aber nicht vollständig): die Behandlung auf einer Intensivstation oder die häusliche Behandlung eines allergischen Bronchospasmus; (relevante) Blutbildveränderungen oder Krampfanfälle, die nicht zu einer Hospitalisierung führen, potentiell durch das Arzneimittel hervorgerufene Leberinsuffizienz.
- Die vermutete Übertragung eines Infektionserregers (pathogen oder nicht pathogen) via Studienmedikation war ebenfalls ein SUE.

- Nach Vorgabe des Sponsors (BMS) war auch das Eintreten einer Schwangerschaft, Überdosierung, Krebserkrankung oder arzneimittelinduzierter Leberschaden als SUE anzusehen.
- Nach Vorliegen der schriftlichen Einwilligung zur Studienteilnahme durch den Patienten mussten alle SUE erfasst werden, eingeschlossen solche, von denen ein Zusammenhang mit Protokoll-spezifischen Maßnahmen/Abläufen (Prozeduren) angenommen wurde. Ein SUE-Bericht war auch in dem Fall zu erstellen, wenn es Zweifel am Schweregrad (schwerwiegendes UE oder nicht) gab.
- SUE mussten unabhängig davon, ob sie mit der Einnahme der Prüfsubstanz in Zusammenhang gebracht wurden oder nicht, dokumentiert und innerhalb 24 Stunden an BMS oder dessen Beauftragten berichtet werden, um die Erfüllung regulatorischer Anforderungen sicherzustellen.

Die Darstellung der UE umfasst folgende Kategorien:

- Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE)
- Schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ )
- Schwerwiegende UE (SUE)
- Zum Therapieabbruch führende UE
- UE von besonderem Interesse

Zusätzlich zur Gesamtbetrachtung erfolgte die Auswertung, mit Ausnahme der UE von besonderem Interesse, auch differenziert nach MedDRA *system organ classes* (SOC) und *preferred terms* (PT).

In der Studie wurden Infusionsreaktionen, opportunistische Infektionen sowie zweite Primärtumore a priori als UE von besonderem Interesse festgelegt und daher auch entsprechend unterteilt. Neben der Gesamtbetrachtung wurden jeweils separate Analysen zu Grad  $\geq 3$  und schwerwiegenden UE von besonderem Interesse durchgeführt. Infusionsreaktionen wurden definiert als UE, die vom Prüfarzt als Infusionsreaktionen bewertet wurden und am Tag der Infusion oder dem Folgetag auftraten. Opportunistische Infektionen wurden mittels einer präspezifizierten PT-Liste festgelegt. Zweite Primärtumore wurden als solche im CRF erfasst.

Gemäß den Vorgaben des G-BA sind erkrankungsbezogene UE (z.B. Progression) für die Nutzenbewertung nicht relevant. Aus diesem Grund wurden entsprechende Ereignisse bei der Gesamtbetrachtung der UE, der schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), der SUE und der zum Therapieabbruch führenden UE ausgeschlossen. D.h. die Analysen wurden um solche Ereignisse bereinigt, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung und nicht einer neu auftretenden Krebserkrankung zuzuordnen sind. Es wurden folgende PT, die eine Progression des Multiplen Myeloms darstellen, in der Analyse nicht berücksichtigt:

- Malignant neoplasm progression (Progression einer bösartigen Neubildung)

- Metastases to bone (Knochenmetastasen)
- Plasma cell leukaemia (Plasmazelleukämie)
- Plasma cell myeloma (Plasmazellmyelom)

Die Analyse der betrachteten UE erfolgte auf Basis der Zeit bis zum ersten Ereignis innerhalb einer jeden Kategorie, um die unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten der Verträglichkeit in den Behandlungsgruppen adäquat zu berücksichtigen.

## Erläuterungen zu verwendeten statistischen Methoden

### *Time-to-event-Analysen*

Zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt eines Ereignisses wurde ein 2-seitiger Log-Rank Test stratifiziert nach Krankheitsstadium und Anzahl der vorangegangenen Therapielinien verwendet. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle (KI) zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden mit einem nach Anzahl der vorherigen Therapielinien und nach Krankheitsstadium zu Studienbeginn stratifizierten Cox-Regressionsmodell mit Behandlung als alleiniger Kovariate ermittelt. Überlebenszeitkurven sowie die daraus abgeleitete mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses und Überlebensraten zu definierten Zeitpunkten mit zugehörigen 95 %-KI wurden mit der Kaplan-Meier-Methode ermittelt.

### *Analyse kontinuierlicher Endpunkte*

Die Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen erfolgte basierend auf der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert anhand eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM). Behandlung, Visite (als kategorielle Variable), die Interaktion Behandlung\*Visite, der Wert zu Studienbeginn sowie die Stratifizierungsfaktoren (Anzahl der vorherigen Therapielinien und Krankheitsstadium zu Studienbeginn) wurden als feste Effekte verwendet. Visite wurde als wiederholte Messung („repeated effect“) definiert. Es wurden ausschließlich Behandlungsvisiten mit mindestens 10 Patienten pro Behandlungsarm berücksichtigt.

Die mittlere Änderung gegenüber dem Ausgangswert je Studienarm sowie die entsprechende Mittelwertdifferenz zwischen den Behandlungsarmen wurden als *least squares means* aus dem MMRM ermittelt. Die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g wurde basierend auf den Modellschätzern wie folgt berechnet: Mittelwertdifferenz geteilt durch gepoolte Standardabweichung (SD) multipliziert mit  $1 - [3 / (4 * (\text{Gesamtzahl Patienten} - 2) - 1)]$ . Je nach Effektrichtung wurde eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95 %-KI von Hedges' g (SMD) verwendet, um die Relevanz einer statistisch signifikanten mittleren Differenz zu beurteilen. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein“ angesehen werden kann [3].

## Datenschnitte

In der Studie ELOQUENT-3 sind folgende Datenschnitte durchgeführt worden:

- PFS-Analyse (primärer Endpunkt): Die Analyse war ereignisgesteuert und sollte nach Erreichen der Mindestanzahl von 71 Ereignissen (Progress oder Tod) erfolgen. Der Database-Lock dafür erfolgte am 21.02.2018, die erreichte Anzahl betrug 75 Ereignisse.
- Analyse für EMA: Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurde auf Nachfrage der EMA ein weiterer Datenschnitt durchgeführt, bei dem auch das OS mit ausgewertet wurde. Der Database-Lock erfolgte am 29.11.2018.
- OS-Analyse: Der Zeitpunkt der Analyse war ebenfalls ereignisgesteuert und sollte planmäßig erfolgen, sobald mindestens 78 Todesfälle aufgetreten sind. Der Database-Lock dafür erfolgte am 22.02.2021, die erreichte Anzahl betrug 78 Ereignisse.

In diesem Dossier werden die Auswertungen der OS-Analyse des finalen Datenschnitts präsentiert. Auf die Darstellung der weiteren Datenschnitte wird verzichtet, da diese keine zusätzlichen relevanten Informationen enthalten. Im Rahmen der Erstbewertung von E-Pd (Vorgangsnummer 2019-10-01-D-490) wurde der Datenschnitt dargestellt, der auf Anfrage der EMA durchgeführt wurde.

### **Analysierte Patientenpopulation**

In der Studie wurde zwischen folgenden Analysegruppen unterschieden:

- Randomisierte Patienten (ITT-Population): Alle randomisierten Patienten
- Behandelte Patienten: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhielten

Die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte und der Patientencharakteristika beruhte auf der randomisierten Population (ITT-Population). Dabei wurden die Patienten in der Behandlungsgruppe ausgewertet, in die sie randomisiert wurden – unabhängig davon, welche Behandlung sie tatsächlich erhalten hatten.

Die Endpunkte der Verträglichkeit beruhen auf der Population der behandelten Patienten. Dabei wurden die Patienten in der Behandlungsgruppe ausgewertet, in der sie tatsächlich behandelt wurden.

### **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 nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen 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>6</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 geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>7,5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), 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.*

Nicht zutreffend, da nur eine geeignete Studie vorliegt, können keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

---

<sup>5</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

<sup>6</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>7</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Die hier beschriebenen Sensitivitäts- bzw. Zusatzanalysen werden nur für die Gesamtpopulation, d.h. ohne Subgruppenanalysen, dargestellt.

#### **Zusatzanalysen für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS**

Für die EQ-5D VAS liegt eine validierte MID von 7 bis 10 Punkten vor [8, 9]. Analysen basierend auf diesen Schwellenwerten werden vom G-BA regelhaft in seinen Beschlüssen akzeptiert (z.B. [10, 11]). Daher erfolgte im vorliegenden Dossier zusätzlich zur Hauptanalyse mittels MMRM eine Ereigniszeitanalyse sowohl der Zeit bis zur ersten Verschlechterung als auch der Zeit bis zur endgültigen Verschlechterung, jeweils mit einem Schwellenwert von 7 Punkten und von 10 Punkten, als Zusatzanalyse. Eine dauerhafte Verschlechterung ist definiert als Verschlechterung um mindestens die Responseschwelle ausgehend vom Ausgangswert und ohne anschließende Verbesserung zurück auf einen Wert oberhalb der Responseschwelle.

Bei Vorliegen anerkannter und validierter Responsekriterien führt die Verwendung einer hiervon abweichenden pauschalen Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite, wie sie vom IQWiG befürwortet wird [3], zu einer vermeidbaren potenziellen Verzerrung und wird daher von BMS als nicht sinnvoll erachtet. Eine entsprechende Zusatzanalyse wird deshalb ausschließlich aus Gründen der Vollständigkeit in Anhang 4-G dargestellt.

#### **Zusatzanalysen für die Endpunkte Gesundheitszustand und Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des MDASI-MM**

Neben den in den jeweiligen Abschnitten für die einzelnen Subskalen *Core Symptom Severity*, *Module Symptom Severity*, *Total Symptom Severity*, *Symptom Interference*, *Activity Interference* und *Affective Interference* dargestellten MMRM-Analysen werden Ereigniszeitanalysen der Zeit bis zur ersten Verschlechterung sowie der Zeit bis zur endgültigen Verschlechterung um 1,5 Punkte (entsprechend 15 % der Skalenspannweite der einzelnen Subskalen des MDASI-MM) als Zusatzanalyse präsentiert.

## Zusatzanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit

### *Analyse aller erfassten UE (inkl. Progressterme)*

Die Analyse aller erfassten UE (inkl. Progressterme), die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 60 Tage nach Ende der Behandlung auftraten, entspricht der für den Studienbericht der Studie ELOQUENT-3 geplanten Analyse der UE und wird daher als Zusatzanalyse ergänzend zur Hauptanalyse der UE (bereinigt um Progressterme) dargestellt.

### 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 (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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 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. 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.*

Für den Studienbericht zu ELOQUENT-3 waren verschiedene Subgruppenanalysen für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse definiert. Um die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den hier relevanten Versorgungskontext besser beurteilen zu können, wurden für die frühe Nutzenbewertung Subgruppenanalysen für alle patientenrelevanten Endpunkte zu folgenden Subgruppen durchgeführt:

- Altersgruppe I (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- Altersgruppe II (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Altersgruppe III (< 65 Jahre vs. 65 Jahre bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- Ethnie (weiß vs. afroamerikanisch vs. asiatisch vs. andere)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Region (Nordamerika vs. Europa vs. Japan vs. restliche Länder)
- ECOG-PS I (0-1 vs. 2)
- ECOG-PS II (0 vs. ≥ 1)
- Krankheitsstadium zu Studienbeginn (I-II vs. III)
- $\beta$ -2-Mikroglobulin zu Baseline (< 3,5 mg/L vs. ≥ 3,5 mg/L)
- LDH zu Baseline (< 300 IU/L vs. ≥ 300 IU/L)
- Kreatinin-Clearance zu Baseline (< 60 ml/min vs. ≥ 60 ml/min)
- Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. ≥ 4)
- Vorangegangene Stammzelltherapie (ja vs. nein)
- Myelom-Risikokategorie (hoch vs. niedrig vs. Standard vs. nicht ermittelbar)
- Zytogenetische Abnormalitäten, FISH-Analyse T(4; 14) (ja vs. nein)
- Zytogenetische Abnormalitäten, FISH-Analyse 1Q21 (ja vs. nein)

### **Darstellung der Ergebnisse**

Zur Identifikation potenzieller Effektmodifikationen wurde je Endpunkt und Subgruppenfaktor ein Interaktionstest durchgeführt. Voraussetzung für einen entsprechenden Test war jeweils das Vorliegen von  $\geq 10$  Patienten in jeder Subgruppe (kleinere Subgruppen wurden nicht berücksichtigt) sowie im Fall von binären Daten oder Überlebenszeiten das Vorliegen von  $\geq 10$  Patienten mit einem Ereignis in mindestens einer Subgruppe [3]. Alle verfügbaren Interaktions-p-Werte werden tabellarisch dargestellt. Bei Vorliegen eines Interaktions-p-Werts  $< 0,05$

werden die Ergebnisse für die betreffenden Subgruppen analog zu den Ergebnissen für die Gesamtpopulation einzeln dargestellt.

Die Analysen für die folgenden Subgruppen zu zytogenetischen Abnormalitäten, die im statistischen Analyseplan für das PFS definiert wurden, werden nicht dargestellt, da die Anzahl der randomisierten Patienten mit diesen Abnormalitäten jeweils  $\leq 10$  liegt:

- Zytogenetische Abnormalitäten, FISH-Analyse DEL 17p (ja vs. nein)
- Zytogenetische Abnormalitäten, FISH-Analyse DEL 1p (ja vs. nein)
- Zytogenetische Abnormalitäten, FISH-Analyse T(14; 16) (ja vs. nein)

### **Interpretation der Ergebnisse**

Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG (Version 6.0) liegt bei einem Interaktions-p-Wert von  $< 0,05$  eine Effektmodifikation vor [3].

Bei der Interpretation der Ergebnisse der hier durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis der Interaktions-p-Werte sind jedoch eine Reihe von Limitationen zu berücksichtigen [3].

So können die Ergebnisse aufgrund der Vielzahl der Interaktionstests nicht konfirmatorisch interpretiert werden, da nicht für multiples Testen adjustiert wurde und somit eine hohe Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art (falsch positive Ergebnisse) vorliegt. Jede Analyse ist daher nur als deskriptiv zu betrachten und sollte unter Einbeziehung ihrer medizinischen Erklärbarkeit, der Konsistenz der Ergebnisse über die Endpunkte hinweg und des Ergebnisses für die Gesamtpopulation vorsichtig interpretiert werden. Ein Signifikanzniveau von 0,05 ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % behaftet. Dies bedeutet, dass bei 5 % der durchgeführten Interaktionstests falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind (Nullhypothese, dass kein Beleg für eine Interaktion besteht, wird fälschlicherweise abgelehnt).

Zudem sind die Ergebnisse der Interaktionstests insbesondere dann sehr vorsichtig zu interpretieren, wenn die Patientenzahlen zwischen den Behandlungsgruppen in den Subgruppenkategorien ungleich verteilt sind, oder wenn bestimmte Subgruppenkategorien nur sehr geringe Patientenzahlen aufweisen.

Die Ableitung von Aussagen aus den Effekten, die in den Subgruppen beobachtet wurden, erfolgte daher unter Berücksichtigung der Interaktionstests und deren oben beschriebenen Limitationen nur bei Vorliegen einer möglichen medizinischen Rationale.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz 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>12</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>13, 14, 15</sup>

<sup>8</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>9</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

<sup>10</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>11</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

<sup>12</sup> Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>13</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.

<sup>14</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

<sup>15</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten 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.*

Entfällt, da keine Studien für indirekte Vergleiche herangezogen wurden.

### 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)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

#### 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, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

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

<b>Studie</b>	<b>Zulassungsstudie (ja/nein)</b>	<b>Sponsor (ja/nein)</b>	<b>Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)</b>	<b>Studiendauer ggf. Datenschnitt</b>	<b>Therapiearme</b>
CA204-125	ja	ja	laufend	Studiendauer: 03/2016 – laufend; Datenschnitt: Finale OS-Analyse: 02/2021	Arm 1: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason Arm 2: Pomalidomid + Dexamethason

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

Die Informationen in Tabelle 4-4 haben den Stand vom 05.04.2021.

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

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

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</b>
Nicht zutreffend.	

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

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

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

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

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

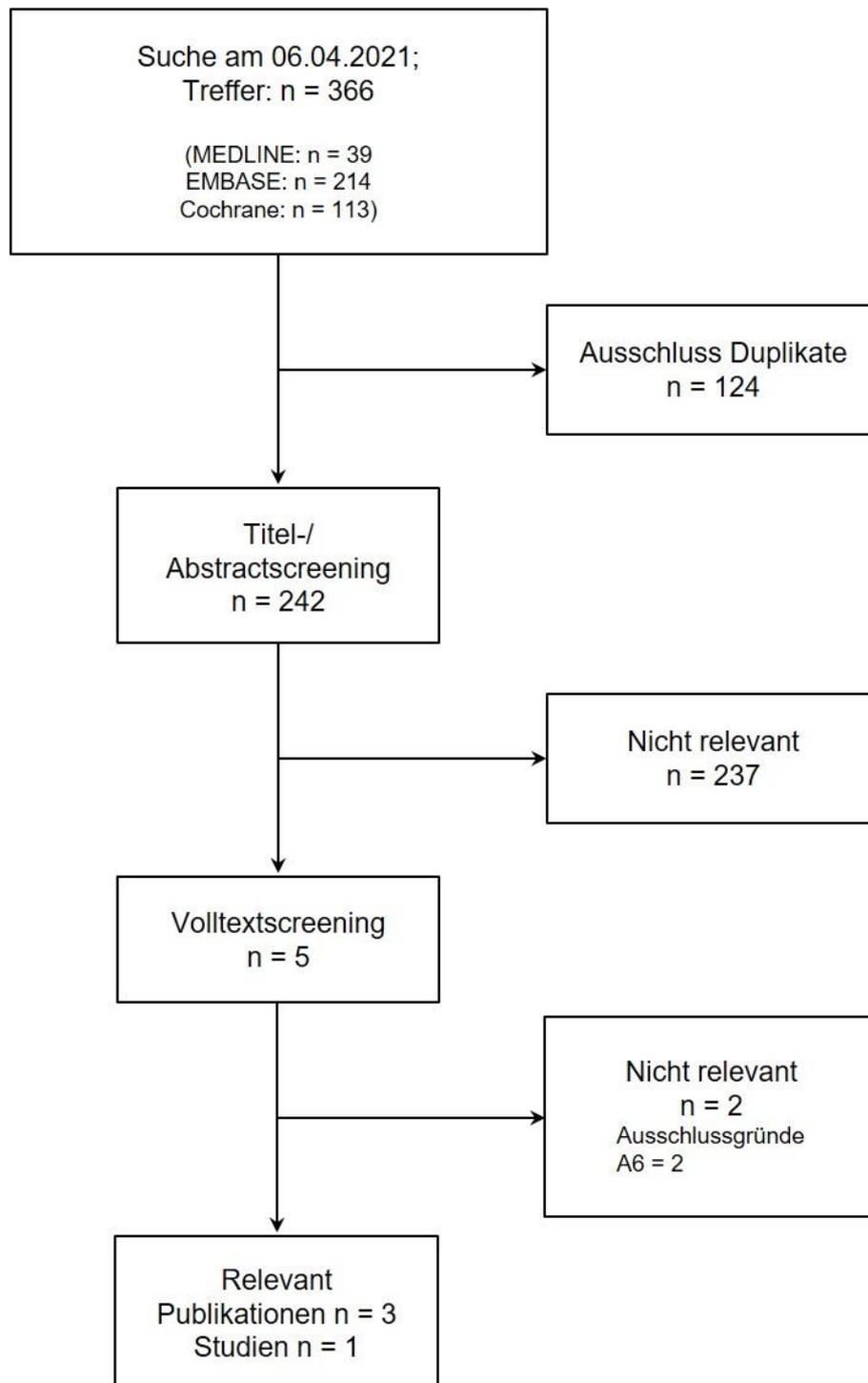


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel E-Pd

Es wurde am 06.04.2021 eine bibliografische Literaturrecherche in den drei Datenbanken MEDLINE, Embase und *The Cochrane Library* durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 366 Treffer, von denen 124 Duplikate waren. Die verbleibenden 242 Treffer wurden anhand ihrer Titel und Abstracts gescreent. Dabei wurden 237 Titel als nicht relevant ausgeschlossen und 3

Publikationen nach Volltextscreening als relevant eingestuft. Dabei handelt es sich zum einen um eine Publikation und zum anderen um zwei Registereinträge zur Studie CA204-125 (ELOQUENT-3).

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
CA204-125	clinicaltrials.gov: Registereintrag [12]  ICTRP WHO: Registereintrag [13-15]  EU Clinical Trials Register: Registereintrag [16]  PharmNet.Bund: Registereintrag [17]	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Die Informationen in Tabelle 4-6 haben den Stand vom 05.04.2021. Die relevante Studie CA204-125 wurde in vier Studienregistern identifiziert.

#### 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[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 aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
CA204-125	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2019-10-01-D-490) [18] IQWiG Nutzenbewertung (A19-80) [19, 20]	Ja	Ja	Ja

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

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.

Die Informationen in Tabelle 4-7 haben den Stand vom 05.04.2021.

#### 4.3.1.1.5 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, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) 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 aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 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)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie: Pomalidomid + Dexamethason</b>						
CA204-125	ja	ja	nein	ja [21-25]	ja [12-17]	ja [26]
<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 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (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: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

Es wurde eine relevante Studie für den Vergleich der E-Pd Kombinationstherapie gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Pd identifiziert.

#### 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. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften*

*Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. 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 <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ELOQUENT-3 (CA204-125)	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase-II-Studie	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorhergehende Therapielinien erhalten haben und bei denen die Therapie mit Lenalidomid und einem Proteasom- Inhibitor versagt hat	Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (n=60),  Pomalidomid + Dexamethason (n=57)	Screening: ≤ 28 Tage  Behandlung: bis zur Krankheits- progression oder inakzeptabler Toxizität  Follow-Up: - OS, MDASI-MM und EQ-5D bis zum Tod - PFS und ORR bis zur Krankheitsprogression - UE bis 60 Tage nach Therapieabbruch  Datenschnitte: - finale PFS-Analyse: 02/2018 - von der EMA zusätzlich angeforderte Analyse: 11/2018 - finale OS-Analyse: 02/2021	Ort: 39 Studienzentren in 10 Ländern <sup>(1)</sup> : USA, Kanada, Japan, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Italien, Niederlande, Polen, Spanien  Zeitraum: 03/2016 – laufend	Primärer Endpunkt: - PFS  Sekundäre End- punkte: - ORR - OS  Patientenrelevante, explorative End- punkte: - Verträglichkeit (UE) - MDASI-MM - EQ-5D
<p>(1) Zunächst wurde geplant, die Studie in 43 Studienzentren in 11 Ländern durchzuführen. In Australien konnten keine geeigneten Patienten eingeschlossen werden, sodass die Studienzentren dort nicht an der Studiendurchführung teilnahmen.</p> <p>EQ-5D: <i>EuroQol-5 Dimensions</i>; MDASI-MM: <i>MD Anderson Symptom Inventory Multiple Myeloma Module</i>; ORR: Objektive Ansprechrate; OS: <i>Overall Survival</i> (Gesamtüberleben); PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

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

Studie	Intervention	Kontrolle	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
ELOQUENT-3 (CA204-125)	<p><u>Zyklus 1+2:</u></p> <p><b>Elotuzumab</b> 10 mg/kg i.v. (Tag 1, 8, 15, 22)</p> <p><b>Pomalidomid</b> 4 mg oral täglich (Tag 1-21)</p> <p><b>Dexamethason</b> (Tag 1, 8, 15, 22) Patienten ≤ 75 Jahre: 28 mg oral Patienten &gt; 75 Jahre: 8 mg oral</p> <p><u>Ab Zyklus 3:</u></p> <p><b>Elotuzumab</b> 20 mg/kg i.v. (Tag 1)</p> <p><b>Pomalidomid</b> 4 mg oral täglich (Tag 1-21)</p> <p><b>Dexamethason</b> Tag 1: Patienten ≤ 75 Jahre: 28 mg oral Patienten &gt; 75 Jahre: 8 mg oral Tag 8, 15, 22: Patienten ≤ 75 Jahre: 40 mg oral &gt; 75 Jahre: 20 mg oral</p>	<p><u>Zyklus 1+2:</u></p> <p><b>Pomalidomid</b> 4 mg oral täglich (Tag 1-21)</p> <p><b>Dexamethason</b> (Tag 1, 8, 15, 22) Patienten ≤ 75 Jahre: 40 mg oral Patienten &gt; 75 Jahre: 20 mg oral</p> <p><u>Ab Zyklus 3:</u></p> <p><b>Pomalidomid</b> 4 mg oral täglich (Tag 1-21)</p> <p><b>Dexamethason</b> (Tag 1, 8, 15, 22) Patienten ≤ 75 Jahre: 40 mg oral Patienten &gt; 75 Jahre: 20 mg oral</p>	<p><u>Prämedikation vor jeder Elotuzumab-Gabe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dexamethason (8 mg i.v.)</li> <li>• H1-Blocker (Diphenhydramin 25 – 50 mg oral oder i.v.) oder äquivalenter H1-Blocker</li> <li>• H2-Blocker (Ranitidin 50 mg i.v.) oder äquivalenter H2-Blocker</li> <li>• Paracetamol (650–1000 mg oral)</li> </ul> <p><u>Gestattete Begleitbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Thromboseprophylaxe (z.B. mit Acetylsalicylsäure, niedermolekularem Heparin, Vitamin-K-Antagonisten)</li> </ul> <p><u>Empfohlene Begleitbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Infusionsreaktionen: H1-Blocker oder H2-Blocker, Paracetamol</li> <li>• wenn indiziert: Sauerstoffinhalation, Adrenalin, Bronchodilatoren, orale antivirale und antimikrobielle Prophylaxe, Antiemetika oder Bisphosphonate</li> </ul>
i.v.: intravenös			

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	ELOQUENT-3 (ITT-Population)	
	E-Pd (N = 60)	Pd (N = 57)
<b>Demographische Charakteristika</b>		
<b>Alter (in Jahren)</b>		
Mittelwert	66,2	65,5
Median	68,5	66,0
Min; Max	43; 81	36; 81
Standardabweichung	9,9	9,9
<b>Altersgruppe, n (%)</b>		
< 65 Jahre	22 (36,7)	22 (38,6)
65 Jahre bis < 75 Jahre	25 (41,7)	23 (40,4)
≥ 75 Jahre	13 (21,7)	12 (21,1)
<b>Geschlecht, n (%)</b>		
Männlich	32 (53,3)	35 (61,4)
Weiblich	28 (46,7)	22 (38,6)
<b>Ethnie („race“), n (%)</b>		
weiß	45 (75,0)	45 (78,9)
afroamerikanisch	0	1 (1,8)
asiatisch	15 (25,0)	9 (15,8)
andere	0	2 (3,5)
<b>Laborwerte</b>		
<b>M-Protein im Serum (g/L)</b>		
Mittelwert	20,3	18,3
Median	20,0	15,0
Min; Max	0; 53	0; 68
Q1; Q3	2,0; 32,0	1,0; 26,0
Standardabweichung	16,52	18,07

Studie	ELOQUENT-3 (ITT-Population)	
	E-Pd (N = 60)	Pd (N = 57)
<b>M-Protein im Urin (g/L)</b>		
Mittelwert	0,307	0,628
Median	0,050	0,140
Min; Max	0; 3,18	0; 5,12
Q1; Q3	0,010; 0,245	0,010; 0,680
Standardabweichung	0,671	1,146
<b>β-2-Mikroglobulin</b>		
< 3,5 mg/L	35 (58,3)	32 (56,1)
3,5 mg/L - < 5,5 mg/L	15 (25,0)	16 (28,1)
≥ 5,5 mg/L	9 (15,0)	9 (15,8)
unbekannt	1 (1,7)	0
<b>Albumin</b>		
< 35 g/L	20 (33,3)	20 (35,1)
≥ 35 g/L	40 (66,7)	37 (64,9)
<b>LDH-Wert</b>		
< 300 U/L	43 (71,7)	41 (71,9)
≥ 300 U/L	14 (23,3)	15 (26,3)
unbekannt	3 (5,0)	1 (1,8)
<b>Kreatinin-Clearance</b>		
< 0,5 ml/sec	0	0
0,5 - < 1 ml/sec	14 (23,3)	16 (28,1)
1 - < 1,5 ml/sec	26 (43,3)	23 (40,4)
≥ 1,5 ml/sec	19 (31,7)	17 (29,8)
unbekannt	1 (1,7)	1 (1,8)
<b>Freie Leichtketten, Serum (kappa) (mg/L)</b>		
Mittelwert	886,767	753,846
Median	73,250	36,900
Min; Max	1,15; 23.600,00	0,90; 11.900,00
Q1; Q3	8,495; 584,000	6,510; 718,000
Standardabweichung	3.180,123	1.883,6443

Studie	ELOQUENT-3 (ITT-Population)	
Gruppe	E-Pd (N = 60)	Pd (N = 57)
<b>Freie Leichtketten, Serum (lambda) (mg/L)</b>		
Mittelwert	315,023	617,608
Median	8,250	10,800
Min; Max	0,50; 9.300,00	0,50; 12.900,00
Q1; Q3	2,160; 24,600	2,350; 433,000
Standardabweichung	1.299,146	1.916,320
<b>Freie Leichtketten, Serum (kappa-lambda) (mg/L)</b>		
Mittelwert	1.189,931	1.358,698
Median	193,225	608,510
Min; Max	0,45; 23.598,27	4,10; 12.899,10
Q1; Q3	56,700; 693,885	154,580; 1.326,310
Standardabweichung	3.354,533	2.509,611
<b>Freie Leichtketten, Serum (kappa/lambda-Ratio) (mg/L)</b>		
Mittelwert	681,607	572,632
Median	11,175	7,960
Min; Max	0; 13.641,62	0; 14.000,00
Q1; Q3	0,285; 111,675	0,020; 124,280
Standardabweichung	2.382,481	2.096,236
<b>Krankheitsschwere</b>		
<b>Krankheitsstadium bei Diagnose, n (%)</b>		
I	32 (53,3)	19 (33,3)
II	11 (18,3)	21 (36,8)
III	16 (26,7)	16 (28,1)
Nicht berichtet	1 (1,7)	1 (1,8)
<b>Krankheitsstadium bei Studieneintritt, n (%)</b>		
I	32 (53,3)	27 (47,4)
II	21 (35,0)	23 (40,4)
III	7 (11,7)	7 (12,3)
Nicht berichtet	0	0

<b>Studie</b>	<b>ELOQUENT-3 (ITT-Population)</b>	
<b>Gruppe</b>	<b>E-Pd (N = 60)</b>	<b>Pd (N = 57)</b>
<b>Anzahl lytischer Knochenläsionen, n (%)</b>		
0	11 (18,3)	14 (24,6)
1-3	6 (10,0)	8 (14,0)
>3	43 (71,7)	33 (57,9)
unbekannt	0	1 (1,8)
nicht berichtet	0	1 (1,8)
<b>Plasmozytom, n (%)</b>		
Ja	4 (6,7)	9 (15,8)
Nein	54 (90,0)	48 (84,2)
unbekannt	1 (1,7)	0
nicht berichtet	1 (1,7)	0
<b>Myelomtyp, n (%)</b>		
IgG	35 (58,3)	25 (43,9)
IgA	11 (18,3)	14 (24,6)
IgM	0	0
Leichtkettenkrankheit	12 (20,0)	17 (29,8)
Biklonale Myelome	1 (1,7)	1 (1,8)
Triklonale Myelome	0	0
Nicht klassifiziert	1 (1,7)	0
<b>Zeit von der initialen Diagnose bis zur Randomisierung (Monate)<sup>(1)</sup></b>		
Mittelwert	70,74	62,34
Median	57,69	53,14
Min; Max	5,7; 262,8	8,0; 209,7
Q1; Q3	29,01; 94,16	34,38; 79,28
Standardabweichung	54,19	42,20
<b>Anzahl und Art der Vorbehandlung</b>		
<b>Anzahl der vorherigen Therapielinien, n (%)</b>		
2	13 (21,7)	18 (31,6)
3	22 (36,7)	18 (31,6)
≥ 4	25 (41,7)	21 (36,8)

Studie	ELOQUENT-3 (ITT-Population)	
Gruppe	E-Pd (N = 60)	Pd (N = 57)
<b>Refraktärität gegenüber Lenalidomid, n (%)</b>		
Refraktär	54 (90,0)	47 (82,5)
Rezidivierend und refraktär	6 (10,0)	8 (14,0)
<b>Refraktärität gegenüber Proteasom-Inhibitoren, n (%)</b>		
Refraktär	47 (78,3)	47 (82,5)
Rezidivierend und refraktär	13 (21,7)	8 (14,0)
<b>Refraktärität gegenüber Bortezomib, n (%)</b>		
Refraktär	38 (63,3)	38 (66,7)
Rezidivierend und refraktär	17 (28,3)	9 (15,8)
<b>Refraktärität gegenüber Carfilzomib, n (%)</b>		
Refraktär	9 (15,0)	15 (26,3)
Rezidivierend und refraktär	0	1 (1,8)
<b>Refraktärität gegenüber Ixazomib, n (%)</b>		
Refraktär	5 (8,3)	2 (3,5)
Rezidivierend und refraktär	0	0
<b>Refraktärität gegenüber Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid, n (%)</b>		
Refraktär	41 (68,3)	41 (71,9)
Rezidivierend und refraktär	0	4 (7,0)
Refraktär gegenüber einem; rezidivierend und refraktär gegenüber dem anderen	19 (31,7)	8 (14,0)
(1) Aufgrund fehlender Angaben N = 58 im E-Pd-Arm und N = 56 im Pd Arm. Datenschnitt: 02/2021 E-Pd: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason; LDH: Laktatdehydrogenase; n: Anzahl der Patienten; Pd: Pomalidomid + Dexamethason		

Tabelle 4-12: Behandlungsdauer in der Studie ELOQUENT-3 (Behandelte Patienten)

<b>ELOQUENT-3</b>	<b>E-Pd</b> N = 60	<b>Pd</b> N = 55
<b>Behandlungsdauer (Monate)</b>		
<b>Elotuzumab</b>		
Mittelwert	12,28	-
Median	7,61	-
Min; Max	0,3; 50,5	-
<b>Pomalidomid</b>		
Mittelwert	12,57	7,75
Median	8,05	4,37
Min; Max	<0,1; 50,5	0,3; 47,8
<b>Dexamethason</b>		
Mittelwert	12,62	6,83
Median	8,08	4,17
Min; Max	0,3; 50,5	<0,1; 39,4
Datenschnitt: 02/2021		
E-Pd: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason		

Tabelle 4-13: Beobachtungsdauer in der Studie ELOQUENT-3 (ITT-Population)

<b>ELOQUENT-3</b>	<b>E-Pd</b> N = 60	<b>Pd</b> N = 57
<b>Beobachtungsdauer (Monate)</b>		
<b>Gesamtüberleben</b>		
Mittelwert	27,12	21,02
Median	26,53	16,69
Min; Max	0,5; 52,0	0,6; 52,2
Standardabweichung	16,96	16,26
<b>Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des MDASI</b>		
analog zum Gesamtüberleben (siehe Tabelle 4-12)		
<b>Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-VAS</b>		
analog zum Gesamtüberleben (siehe Tabelle 4-12)		
<b>Unerwünschte Ereignisse bis 60 Tage nach Behandlungsende</b>		
Behandlungsdauer (siehe Tabelle 4-12) plus 60 Tage Nachbeobachtung		
Datenschnitt: 02/2021		
E-Pd: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason; EQ-5D: <i>EuroQol-5 Dimensions</i> ; MDASI-MM: <i>MD Anderson Symptom Inventory Multiple Myeloma Module</i> ; Pd: Pomalidomid + Dexamethason		

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. 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**

Die Studie ELOQUENT-3 (CA204-125) ist eine randomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte Phase-II-Studie mit zwei parallelen Behandlungsgruppen (E-Pd vs. Pd). An der Studie sind Studienzentren aus den Ländern USA, Kanada, Japan, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Italien, Niederlande, Polen und Spanien beteiligt. Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, bei welchen es zu einem Therapieversagen unter Lenalidomid und einem Proteasom-Inhibitor gekommen ist.

### **Studienziel**

Ziel der Studie ist die Untersuchung des klinischen Nutzens und der Verträglichkeit der E-Pd-Kombinationstherapie im Vergleich zu Pd bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom.

### **Studienmedikation**

Im E-Pd-Arm der Studie CA204-125 erhielten die Patienten an den Tagen 1, 8, 15 und 22 von Zyklus 1 und 2 Elotuzumab in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht kombiniert mit Dexamethason. Hier betrug die Dosierung bei Patienten  $\leq 75$  Jahren 28 mg und bei Patienten  $> 75$  Jahren 8 mg. Pomalidomid wurde an den Tagen 1 – 21 täglich in einer Dosierung von 4 mg eingenommen.

Ab dem dritten Zyklus wird Elotuzumab 20 mg/kg Körpergewicht einmal pro Zyklus (Tag 1) gegeben. Dexamethason wird am Tag der Elotuzumab-Gabe in der Dosierung 28 mg bei Patienten  $\leq 75$  Jahren und in der Dosierung 8 mg bei Patienten  $> 75$  Jahren verabreicht. In den Wochen ohne Elotuzumab-Gabe wird Dexamethason einmal pro Woche (Tag 8, 15, 22) verabreicht, bei Patienten  $\leq 75$  Jahren in der Dosierung 40 mg und bei Patienten  $> 75$  Jahren in der Dosierung 20 mg. Pomalidomid wird wie auch zuvor an den Tagen 1-21 täglich in der gleichen Dosierung (4 mg) eingenommen.

Die Patienten im Kontrollarm erhalten die Pd-Kombinationstherapie. Dabei wird in jedem Zyklus Pomalidomid an den Tagen 1 - 21 täglich eingenommen. Dexamethason wird an den

Tagen 1, 8, 15 und 22 eingenommen; bei Patienten  $\leq 75$  Jahren in einer Dosierung von 40 mg und bei Patienten  $> 75$  Jahren in einer Dosierung von 20 mg.

### **Datenschnitte**

Die finale Analyse des primären Endpunkts PFS erfolgte ereignisgesteuert nach Erreichen der Mindestanzahl von 75 Ereignissen im Februar 2018. Ein weiterer Datenschnitt wurde im November 2018 auf Anfrage der EMA durchgeführt; dieser wurde im Dossier zur Erstbewertung von E-Pd dargestellt. Der aktuelle Datenschnitt erfolgte ereignisgesteuert am 22.02.2021 zur finalen Analyse des OS, nachdem die hierfür festgelegte Anzahl von 78 Todesfällen erreicht worden war.

### **Randomisierung**

Die Patienten wurden im 1:1-Verhältnis den beiden Studienarmen zugewiesen. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach der Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2 – 3 vs.  $\geq 4$ ) und dem Krankheitsstadium bei Studieneintritt (I – II vs. III). Dem Behandlungsarm E-Pd wurden 60 Patienten zugeteilt, dem Kontrollarm Pd 57 Patienten (ITT-Population). Im E-Pd-Arm wurden alle 60 Patienten auch tatsächlich mit der zugeordneten Studientherapie behandelt, im Pd-Arm der Studie 55 Patienten (Behandelte Patienten). Zwei Patienten (im Pd-Arm) zogen ihre Einverständniserklärung kurze Zeit nach Randomisierung und vor der ersten Dosis der Studientherapie zurück, weshalb sie nicht zur Population der behandelten Patienten zählen.

### **Patientencharakteristika**

Etwas über die Hälfte der Studienteilnehmer waren Männer. Das mediane Alter der Patienten lag bei 68,6 Jahren im E-Pd-Arm und bei 66,0 Jahren im Pd-Arm. In etwa die Hälfte der Patienten war zu Studienbeginn nicht mehr im Krankheitsstadium I und 12 % der Patienten in beiden Studienarmen befanden sich im Krankheitsstadium III. Hinsichtlich der Laborparameter ist die Verteilung der Patienten auf die Studienarme ausgewogen.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Ergebnisse der Studie ELOQUENT-3 sind aus mehreren Gründen gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Zum einen wird die Studie unter anderem in Deutschland und anderen westlichen Industrieländern (EU, USA, Kanada) durchgeführt, in denen der medizinische Versorgungsstandard mit dem in Deutschland vergleichbar ist. Darüber hinaus entspricht die Dosierung in den Studienarmen der zugelassenen Dosierung in Deutschland. Auch die berichteten Vor- und Folge-therapien decken das in Deutschland verfügbare Medikamentenspektrum ab.

In der Studie ELOQUENT-3 sind 20,5 % der eingeschlossenen Patienten asiatischer Herkunft. Bezüglich Krankheitssymptomen, zytogenetischem Profil und klinischer Parameter, für die ein Einfluss auf das Überleben beschrieben ist, bestehen keine relevanten Unterschiede zu westlichen Patienten [27].

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist ohne Einschränkung gegeben.

#### 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 4-14: 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			
CA204-125	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung wurde in der Studie ELOQUENT-3 zentral unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (*Interactive Voice Response System, IVRS*) stratifiziert durchgeführt. Stratifikationsfaktoren waren die Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2 – 3 vs.  $\geq$  4) und das Krankheitsstadium bei Studieneintritt (I – II vs. III).

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign, welches sowohl durch die intravenöse Gabe von Elotuzumab als auch durch die erforderliche, teilweise intravenöse Prämedikation im E-Pd-Arm gegenüber der ausschließlich oralen Gabe von Pd im Kontrollarm begründet ist. Eine Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit wird nicht auf Studienebene diskutiert, sondern separat für jeden Endpunkt dargestellt, da die Endpunkte nicht in gleichem Maße von einem offenen Studiendesign betroffen sind. Der Patientenfluss ist im Studienbericht transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es lassen sich auf Studienebene keine Anzeichen ergebnisgesteuerter Berichterstattung oder sonstige Hinweise auf verzerrende Aspekte identifizieren. Darüber hinaus finden sich keine Anhaltspunkte für eine inhaltliche oder formal verzerrende Darstellung der Ergebnisse. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist daher niedrig.

Die Studie ELOQUENT-3 ist geeignet, falls keine endpunktspezifischen Verzerrungsaspekte dagegensprechen, 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 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität – Gesamtüberleben (OS)	Morbidität – Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS	Morbidität – Gesundheitszustand gemessen anhand des MDASI-MM	Lebensqualität gemessen anhand des MDASI-MM	Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse)
CA204-125	ja	ja	ja	ja	ja
EQ-5D VAS: <i>EuroQol-5 Dimensions Visual Analogue Scale</i> ; MDASI-MM: <i>M.D. Anderson Symptom Inventory Multiple Myeloma module</i> ; OS: <i>Overall Survival (Gesamtüberleben)</i>					

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte – 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 inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- 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.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
  - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad

(dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben (OS)

Studie	Operationalisierung
CA204-125	<p>Mortalität im Sinne von Gesamtüberleben (OS) ist definiert als Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Für Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wurde das OS zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren („last known alive date“). Bei Patienten, die randomisiert wurden, allerdings kein Follow-up hatten, wurde das OS zum Tag der Randomisierung zensiert.</p> <p>Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wird das Hazard Ratio (HR) aus einem stratifizierten Cox-Modell herangezogen. Die Stratifizierung erfolgte nach der Anzahl der vorherigen Therapielinien (2-3 vs. <math>\geq 4</math>) und des Krankheitsstadiums nach ISS (I-II vs. III). Der Median der Überlebenszeiten wird in beiden Behandlungsgruppen mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten nach dem Intention-to-Treat-Prinzip (ITT) ein.</p>
<p>HR: Hazard Ratio; ISS: <i>International Staging System</i>; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; OS: <i>Overall Survival</i> (Gesamtüberleben)</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 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) 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
CA204-125 – OS	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
OS: <i>Overall Survival</i> (Gesamtüberleben)						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Es handelt sich um einen objektiv bestimmbareren Endpunkt, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene trotz des offenen Studiendesigns als niedrig eingestuft. Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Da Folgetherapien nach Progression der Erkrankung einen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben könnten, wurden diese in beiden Studienarmen erfasst und analysiert (Tabelle 4-18). Die Anzahl der Patienten, die eine systemische Folgetherapie erhalten haben, ist in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Der Großteil der Patienten sowohl im E-Pd- als auch im Pd-Arm erhielt eine Therapie mit den Wirkstoffen Dexamethason (61,7 % vs. 64,9 %) und/oder Daratumumab (43,3 % vs. 43,9 %). Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-18: Folgetherapien der Patienten aus Studie ELOQUENT-3 (ITT-Population)

<b>ELOQUENT-3</b>	<b>E-Pd (N = 60)</b>	<b>Pd (N = 57)</b>
<b>Patienten mit Folgetherapien, n (%)</b>	42 (70,0)	39 (68,4)
Art der systemischen Therapie <sup>(1)</sup> :		
Dexamethason	37 (61,7)	37 (64,9)
Daratumumab	26 (43,3)	25 (43,9)
Carfilzomib	18 (30,0)	16 (28,1)
Cyclophosphamid	15 (25,0)	14 (24,6)
Bortezomib	11 (18,3)	11 (19,3)
Lenalidomid	11 (18,3)	8 (14,0)
Pomalidomid	9 (15,0)	10 (17,5)
Bendamustin	7 (11,7)	7 (12,3)
Isatuximab	6 (10,0)	3 (5,3)
Prednison	5 (8,3)	1 (1,8)
Melphalan	4 (6,7)	4 (7,0)
Doxorubicin	3 (5,0)	3 (5,3)
Etoposid	3 (5,0)	3 (5,3)
Antineoplastische Prüfpräparate	3 (5,0)	6 (10,5)
Ixazomib	3 (5,0)	1 (1,8)
Prednisolon	2 (3,3)	1 (1,8)
Thalidomid	2 (3,3)	2 (3,5)
antilymphozytische Immunglobuline	1 (1,7)	0
Carmustin	1 (1,7)	0
Cisplatin	1 (1,7)	1 (1,8)
Kortikosteroide	1 (1,7)	0
Spender-Lymphozyten-Infusion	1 (1,7)	1 (1,8)

<b>ELOQUENT-3</b>	<b>E-Pd (N = 60)</b>	<b>Pd (N = 57)</b>
<b>Patienten mit Folgetherapien, n (%)</b>	42 (70,0)	39 (68,4)
Elotuzumab	1 (1,7)	5 (8,8)
Fludarabin	1 (1,7)	1 (1,8)
Immunologisches Prüfpräparat	1 (1,7)	2 (3,5)
Panobinostat	1 (1,7)	2 (3,5)
Selinexor	1 (1,7)	2 (3,5)
Salvage Stammzelltransplantation	1 (1,7)	2 (3,5)
Treosulfan	1 (1,7)	0
Tretinoin	1 (1,7)	0
Vincristin	1 (1,7)	0
Clarithromycin	0	1 (1,8)
Gemcitabin	0	1 (1,8)
Nivolumab	0	1 (1,8)
Venetoclax	0	1 (1,8)
(1) Es ist möglich, dass Patienten mehr als mit einem Wirkstoff behandelt wurden. Datenschnitt: 02/2021		

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus Studie ELOQUENT-3 (ITT-Population)

E-Pd (N = 60)			Pd (N = 57)			E-Pd vs. Pd	
Pati- enten mit Ereignis n/N (%)	Zensierte Pati- enten n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>(1)</sup>	Pati- enten mit Ereignis n/N (%)	Zensierte Pati- enten n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>(1)</sup>	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>(2)</sup>	p-Wert <sup>(3)</sup>
<b>Gesamtüberleben (Monate)</b>							
37/60 (61,7)	23/60 (38,3)	29,80 [22,87; 45,67]	41/57 (71,9)	16/57 (28,1)	17,41 [13,83; 27,70]	0,588 [0,371; 0,930]	0,0217
<p>(1) Kaplan-Meier-Schätzer. Das 2-seitige 95 %-KI wurde nach Brookmeyer-Crowley berechnet (log-log Transformation).</p> <p>(2) Cox-Modell stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Krankheitsstadium zu Studienbeginn.</p> <p>(3) Log-Rank Test stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Krankheitsstadium zu Studienbeginn.</p> <p>Datenschnitt: 02/2021</p> <p>E-Pd: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; Pd: Pomalidomid + Dexamethason</p>							

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus Studie ELOQUENT-3 – Kaplan-Meier-Überlebensraten (ITT-Population)

	E-Pd (N = 60)	Pd (N = 57)
1-Jahres-Überlebensrate [95 %-KI]	79,4 [66,5; 87,7]	67,8 [53,4; 78,6]
2-Jahres-Überlebensrate [95 %-KI]	62,8 [48,7; 74,0]	43,9 [30,1; 56,8]
3-Jahres-Überlebensrate [95 %-KI]	38,8 [26,0; 51,3]	29,4 [17,5; 42,3]
<p>Überlebensrate basiert auf Kaplan-Meier-Schätzern</p> <p>Datenschnitt: 02/2021</p> <p>E-Pd: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; Pd: Pomalidomid + Dexamethason</p>		

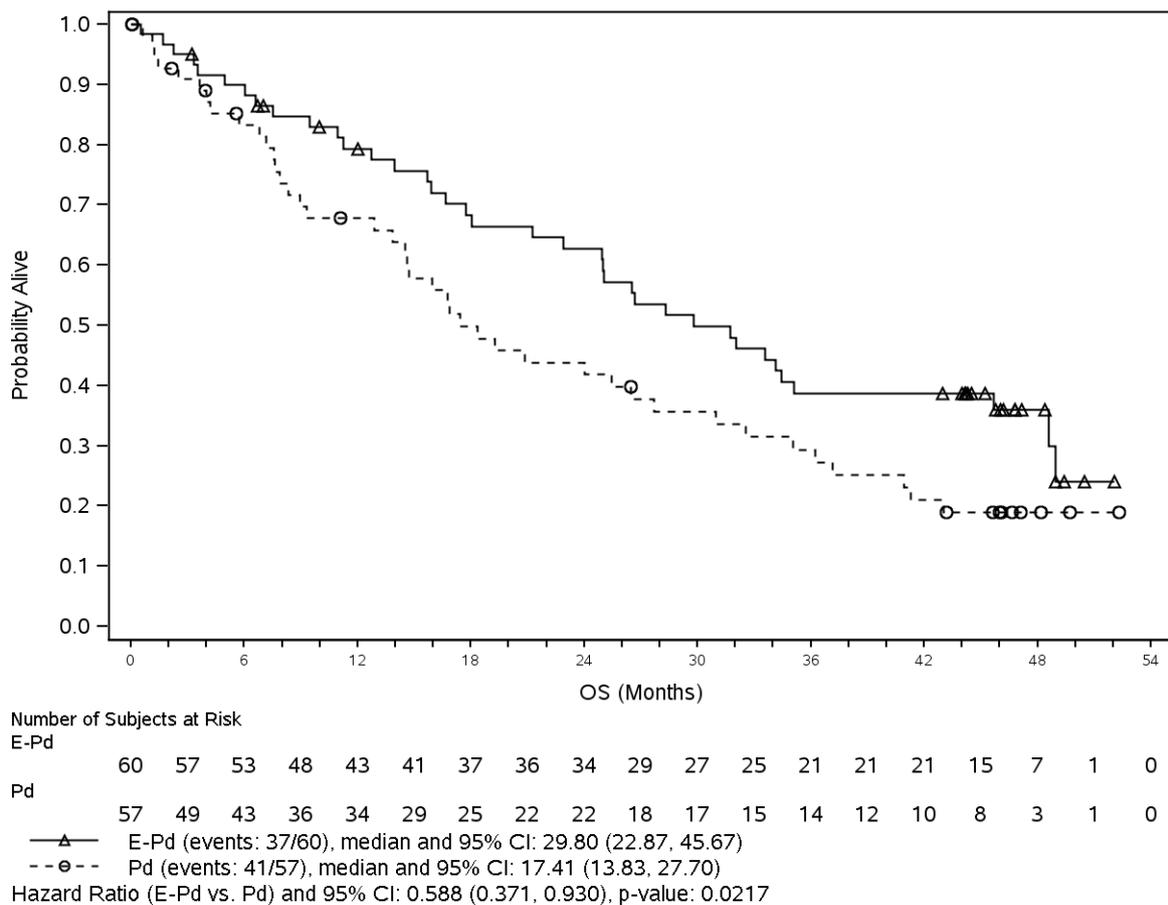


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus Studie ELOQUENT-3 (Datenschnitt: 02/2021)

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie mit Elotuzumab: HR = 0,588; 95 %-KI: [0,371; 0,930]; p = 0,0217. Das entspricht einer Reduktion des Mortalitätsrisikos um ca. 41 % durch die zusätzliche Gabe von Elotuzumab gegenüber dem alleinigen Einsatz von Pd. Das mediane Gesamtüberleben betrug im E-Pd-Arm ca. 30 Monate und im Pd-Arm ca. 17 Monate (Tabelle 4-19). Die geschätzte Überlebensrate lag nach 2 Jahren im E-Pd-Arm bei 63 % gegenüber 44 % im Pd-Arm (Tabelle 4-20).

*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.*

Da nur eine geeignete Studie vorliegt (ELOQUENT-3), können keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

#### 4.3.1.3.1.2 Morbidität – Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
CA204-125	<p>Der EQ-5D ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands von Patienten. Auf der EQ-5D VAS können die Patienten ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtest möglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) bewerten.</p> <p>Der Fragebogen wurde zu folgenden Zeitpunkten ausgefüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baseline (vor der Randomisierung)</li> <li>• Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus (4-wöchentlich)</li> <li>• Ende der Behandlung oder Austreten aus der Studie</li> <li>• Überlebens-Follow-up nach der Behandlung (telefonisch, alle 12 Wochen)</li> </ul> <p>Zur Quantifizierung des Unterschieds der EQ-5D VAS zwischen den Behandlungsgruppen wurde die mittlere Veränderung zwischen Baseline und Behandlungsvisiten mittels eines MMRM und standardisierten Mittelwertdifferenzen gemäß Hodges' g ermittelt (Hauptanalyse).</p> <p>Folgende zusätzliche Ereigniszeitanalysen wurden zur umfassenden Darstellung des Gesundheitszustands gemessen anhand der EQ-5D VAS durchgeführt (Zusatzanalysen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur ersten Verschlechterung um <math>\geq 7</math> Punkte</li> <li>• Zeit bis zur ersten Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte</li> <li>• Zeit bis zur endgültigen Verschlechterung um <math>\geq 7</math> Punkte</li> <li>• Zeit bis zur endgültigen Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte</li> </ul> <p>Eine ergänzende Analyse der Zeit bis zur ersten und bis zur endgültigen Verschlechterung um <math>\geq 15</math> Punkte findet sich in Anhang 4-G.</p>
EQ-5D VAS: <i>EuroQol-5 Dimensions Visual Analogue Scale</i>	

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 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS 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
CA204-125	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Patienten mit verfügbaren Daten bei der MMRM-Analyse berücksichtigt wurden (> 85 % der randomisierten Patienten).

Durch das offene Studiendesign ist eine Verzerrung patientenberichteter Endpunkte nicht auszuschließen, sodass insgesamt das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft wird.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-23: Rücklaufquote des EQ-5D nach Erhebungszeitpunkt in der Studie ELOQUENT-3 (ITT-Population)

Zyklus	E-Pd (N = 60)		Pd (N= 57)	
	Erwartete Patienten <sup>(2)</sup>	Patienten mit ausgefülltem Fragebogen, n (%)	Erwartete Patienten <sup>(2)</sup>	Patienten mit ausgefülltem Fragebogen, n (%)
Baseline + 1 weiterer Zeitpunkt <sup>(1)</sup>	60	55 (91,7 %)	57	51 (89,5 %)
Baseline	60	60 (100,0 %)	57	56 (98,2 %)
Zyklus 2	57	50 (87,7 %)	53	50 (94,3 %)
Zyklus 3	52	50 (96,2 %)	46	43 (93,5 %)
Zyklus 4	50	43 (86,0 %)	42	40 (95,2 %)
Zyklus 5	46	42 (91,3 %)	37	34 (91,9 %)
Zyklus 6	43	40 (93,0 %)	33	27 (81,8 %)
Zyklus 7	42	37 (88,1 %)	26	22 (84,6 %)
Zyklus 8	38	36 (94,7 %)	21	18 (85,7 %)

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

Zyklus	E-Pd (N = 60)		Pd (N= 57)	
	Erwartete Patienten <sup>(2)</sup>	Patienten mit ausgefülltem Fragebogen, n (%)	Erwartete Patienten <sup>(2)</sup>	Patienten mit ausgefülltem Fragebogen, n (%)
Zyklus 9	37	30 (81,1 %)	19	17 (89,5 %)
Zyklus 10	31	28 (90,3 %)	17	15 (88,2 %)
Zyklus 11	29	28 (96,6 %)	15	12 (80,0 %)
Zyklus 12	29	28 (96,6 %)	13	11 (84,6 %)
Zyklus 13	28	27 (96,4 %)	11	11 (100 %)
Zyklus 14	26	20 (76,9 %)	11	8 (72,7 %)
Zyklus 15	21	20 (95,2 %)	8	7 (87,5 %)
Zyklus 16	21	21 (100 %)	7	5 (71,4 %)
Zyklus 17	21	18 (85,7 %)	6	6 (100 %)
Zyklus 18	19	18 (94,7 %)	6	6 (100 %)
Zyklus 19	18	17 (94,4 %)	6	5 (83,3 %)
Zyklus 20	18	16 (88,9 %)	6	4 (66,7 %)
Zyklus 21	17	16 (94,1 %)	5	4 (80,0 %)
Zyklus 22	17	16 (94,1 %)	5	5 (100 %)
Zyklus 23	16	16 (100 %)	5	5 (100 %)
Zyklus 24	16	15 (93,8 %)	5	5 (100 %)
Zyklus 25	16	14 (87,5 %)	5	5 (100 %)
Zyklus 26	13	13 (100 %)	5	4 (80,0 %)
Zyklus 27	13	12 (92,3 %)	5	3 (60,0 %)
Zyklus 28	13	11 (84,6 %)	5	4 (80,0 %)
Zyklus 29	11	9 (81,8 %)	4	3 (75,0 %)
Zyklus 30	9	7 (77,8 %)	3	3 (100,0 %)
Zyklus 31	8	8 (100 %)	3	3 (100,0 %)
Zyklus 32	8	6 (75,0 %)	3	3 (100,0 %)
Zyklus 33	8	5 (62,5 %)	3	2 (66,7 %)
Zyklus 34	6	5 (83,3 %)	3	3 (100,0 %)
Zyklus 35	5	5 (100 %)	3	3 (100,0 %)
Zyklus 36	5	4 (80,0 %)	3	2 (66,7 %)
Zyklus 37	4	4 (100 %)	3	3 (100,0 %)
Zyklus 38	4	4 (100 %)	3	3 (100,0 %)
Zyklus 39	4	2 (50 %)	3	3 (100,0 %)
Zyklus 40	2	2 (100 %)	3	2 (66,7 %)
Zyklus 41	2	1 (50 %)	3	3 (100,0 %)

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

Zyklus	E-Pd (N = 60)		Pd (N= 57)	
	Erwartete Patienten <sup>(2)</sup>	Patienten mit ausgefülltem Fragebogen, n (%)	Erwartete Patienten <sup>(2)</sup>	Patienten mit ausgefülltem Fragebogen, n (%)
Zyklus 42	2	1 (50 %)	3	2 (66,7 %)
Zyklus 43	2	2 (100 %)	3	3 (100,0 %)
Zyklus 44	2	1 (50 %)	3	2 (66,7 %)
Zyklus 45	2	1 (50 %)	2	0
Zyklus 46	2	2 (100 %)	1	1 (100 %)
Zyklus 47	2	2 (100 %)	1	1 (100 %)
Zyklus 48	2	1 (50 %)	1	1 (100 %)
Zyklus 49	2	2 (100 %)	1	1 (100 %)
Zyklus 50	2	1 (50 %)	1	1 (100 %)
Zyklus 51	2	1 (50 %)	1	0
Zyklus 52	1	1 (100 %)	1	1 (100 %)
Zyklus 53	1	1 (100 %)	1	0
Zyklus 54	1	1 (100 %)	0	0
Zyklus 55	1	1 (100 %)	0	0
Zyklus 56	1	1 (100 %)	0	0
Ende der Behandlung	54	44 (81,5 %)	49	34 (69,4 %)
Follow-up 1	47	12 (25,5 %)	41	9 (22,0 %)
Follow-up 2	38	10 (26,3 %)	34	9 (26,5 %)
Follow-up 3	31	9 (29,0 %)	29	8 (27,6 %)
Follow-up 4	29	8 (27,6 %)	24	8 (33,3 %)
Follow-up 5	27	9 (33,3 %)	22	7 (31,8 %)
Follow-up 6	23	8 (34,8 %)	20	8 (40,0 %)
Follow-up 7	20	6 (30,0 %)	18	7 (38,9 %)
Follow-up 8	16	6 (37,5 %)	17	6 (35,3 %)
Follow-up 9	12	4 (33,3 %)	16	6 (37,5 %)
Follow-up 10	11	4 (36,4 %)	13	4 (30,8 %)
Follow-up 11	8	3 (37,5 %)	10	2 (20,0 %)
Follow-up 12	8	3 (37,5 %)	8	2 (25,0 %)
Follow-up 13	8	2 (25,0 %)	7	2 (28,6 %)
Follow-up 14	5	2 (40,0 %)	5	2 (40,0 %)
Follow-up 15	5	2 (40,0 %)	4	1 (25,0 %)
Follow-up 16	4	2 (50,0 %)	3	1 (33,3 %)
Follow-up 17	2	1 (50,0 %)	3	1 (33,3 %)

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

Zyklus	E-Pd (N = 60)		Pd (N = 57)	
	Erwartete Patienten <sup>(2)</sup>	Patienten mit ausgefülltem Fragebogen, n (%)	Erwartete Patienten <sup>(2)</sup>	Patienten mit ausgefülltem Fragebogen, n (%)
Follow-up 18	1	0	3	1 (33,3 %)
Follow-up 19	1	1 (100 %)	3	0
Follow-up 20	1	1 (100 %)	3	1 (33,3 %)

(1) Anzahl der Patienten mit Baseline-Wert und mind. einem post-Baseline-Wert (inklusive Follow-up)  
(2) Erwartete Patienten sind bei den Behandlungsvisiten alle Patienten, die sich zum jeweiligen Zeitpunkt unter Behandlung befinden, und bei den Follow-up-Visiten jeweils alle lebenden Patienten.

Datenschnitt: 02/2021

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS aus Studie ELOQUENT-3 (ITT-Population)

E-Pd (N = 60)			Pd (N = 57)			E-Pd vs. Pd	
n	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung gegenüber Studienbeginn MW (SE) <sup>(1)</sup>	n	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung gegenüber Studienbeginn MW (SE) <sup>(1)</sup>	Mittlere Differenz [95 %-KI]; p-Wert <sup>(1)</sup>	Hedges' g [95 %-KI]
<b>EQ-5D VAS</b>							
52	65,8 (18,9)	3,0 (2,7)	48	69,0 (21,0)	-1,4 (2,9)	4,4 [-1,2; 10,1]; 0,1201	0,31 [-0,09; 0,70]

(1) MMRM basierend auf der Veränderung gegenüber Baseline mit Behandlung, Visite, der Interaktion Behandlung\*Visite, dem Wert zu Studienbeginn sowie den Stratifizierungsfaktoren (Anzahl der vorherigen Therapielinien und Krankheitsstadium zu Studienbeginn) als festen Effekten sowie Visite als wiederholte Messung.

Datenschnitt: 02/2021

EQ-5D: *European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions*; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; n = Anzahl der ausgewerteten Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visueller Analogskalenwert

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS ergab sich bei der MMRM-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-24). Der zeitliche Verlauf zeigt, dass unter der Behandlung mit E-Pd der Gesundheitszustand der Patienten stabil blieb und keine relevanten Verschlechterungen oder Verbesserungen auftraten (Graphische Darstellung siehe Anhang 4-G).

### Zusatzanalysen für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS aus Studie ELOQUENT-3 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (ITT-Population)

E-Pd (N = 60)			Pd (N = 57)			E-Pd vs. Pd	
Pati- enten mit Ereignis n/N (%)	Zensierte Pati- enten n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>(1)</sup>	Pati- enten mit Ereignis n/N (%)	Zensierte Pati- enten n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>(1)</sup>	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>(2)</sup>	p-Wert <sup>(2)</sup>
<b>EQ-5D VAS (MID 7 Punkte)</b>							
39/60 (65,0)	21/60 (35,0)	2,79 [1,91; 5,59]	36/57 (63,2)	21/57 (36,8)	1,05 [1,02; 2,83]	0,732 [0,445; 1,205]	0,2199
<b>EQ-5D VAS (MID 10 Punkte)</b>							
39/60 (65,0)	21/60 (35,0)	2,79 [1,91; 5,59]	35/57 (61,4)	22/57 (38,6)	1,05 [1,02; 2,89]	0,794 [0,483; 1,304]	0,3619
<p>(1) Kaplan-Meier-Schätzer. Das 2-seitige 95 %-KI wurde nach Brookmeyer-Crowley berechnet (log-log Transformation).</p> <p>(2) Cox-Modell stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Krankheitsstadium zu Studienbeginn.</p> <p>Datenschnitt: 02/2021</p> <p>EQ-5D VAS: <i>European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions Visual Analogue Scale</i>; KI: Konfidenzintervall; MID: <i>Minimal Important Difference</i>; N.A.: nicht berechenbar</p>							

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS aus Studie ELOQUENT-3 – Zeit bis zur endgültigen Verschlechterung (ITT-Population)

E-Pd (N = 60)			Pd (N = 57)			E-Pd vs. Pd	
Pati- enten mit Ereignis n/N (%)	Zensierte Pati- enten n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>(1)</sup>	Pati- enten mit Ereignis n/N (%)	Zensierte Pati- enten n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>(1)</sup>	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>(2)</sup>	p-Wert <sup>(2)</sup>
<b>EQ-5D VAS (MID 7 Punkte)</b>							
24/60 (40,0)	36/60 (60,0)	29,73 [22,67; N.A.]	25/57 (43,9)	32/57 (56,1)	12,29 [3,75; 32,92]	0,728 [0,396; 1,336]	0,3049
<b>EQ-5D VAS (MID 10 Punkte)</b>							
23/60 (38,3)	37/60 (61,7)	34,30 [23,26; N.A.]	25/57 (43,9)	32/57 (56,1)	25,36 [5,55; 32,92]	0,734 [0,396; 1,358]	0,3244
(1) Kaplan-Meier-Schätzer. Das 2-seitige 95 %-KI wurde nach Brookmeyer-Crowley berechnet (log-log Transformation).							
(2) Cox-Modell stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Krankheitsstadium zu Studienbeginn.							
Datenschnitt: 02/2021							
EQ-5D VAS: <i>European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions Visual Analogue Scale</i> KI: Konfidenzintervall; MID: <i>Minimal Important Difference</i> ; N.A.: nicht berechenbar							

In den Ereigniszeitanalysen zeigen sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-25, Tabelle 4-26).

*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.*

Da nur eine geeignete Studie vorliegt (ELOQUENT-3), können keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

**4.3.1.3.1.3 Morbidität – Gesundheitszustand gemessen anhand des MDASI-MM**

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand gemessen anhand des MDASI-MM

Studie	Operationalisierung
CA204-125	<p>Der MDASI-MM ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Selbstbeurteilung von krebs- und therapiebedingten Symptomen sowie deren Einfluss auf die Lebensqualität. Verschiedene Kriterien können auf einer numerischen Bewertungsskala von 0 bis 10 bewertet werden. Zudem wurden für das Multiple Myelom spezifische Symptome erfragt (Knochenschmerzen, Schwäche in den Muskeln, wunde Stellen in Mund/Rachen, Ausschlag, Konzentrationsschwierigkeiten, Verstopfung, Diarrhö). Die Fragen 1-20 (13 <i>Core Items</i> + 7 <i>MM-items</i>) wurden zur Ermittlung des Gesundheitszustands verwendet.</p> <p>Der Fragebogen wurde zu folgenden Zeitpunkten ausgefüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baseline (vor der Randomisierung)</li> <li>• Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus (4-wöchentlich)</li> <li>• Ende der Behandlung oder Austreten aus der Studie</li> <li>• Überlebens-Follow-up nach der Behandlung (telefonisch, alle 12 Wochen)</li> </ul> <p>Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurde die mittlere Veränderung zwischen Baseline und Behandlungsvisiten mittels eines MMRM und standardisierten Mittelwertdifferenzen gemäß Hedges' g ermittelt (Hauptanalyse).</p> <p>Folgende zusätzliche Ereigniszeitanalysen wurden zur umfassenden Darstellung des Gesundheitszustands gemessen anhand des MDASI-MM durchgeführt (Zusatzanalysen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur ersten Verschlechterung um <math>\geq 1,5</math> Punkte</li> <li>• Zeit bis zur endgültigen Verschlechterung um <math>\geq 1,5</math> Punkte</li> </ul>
MDASI-MM: <i>M.D. Anderson Symptom Inventory Multiple Myeloma module</i>	

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 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand des MDASI-MM 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
CA 204-125	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das ITT-Prinzip konnte bei den MMRM-Analysen aufgrund fehlender Daten nur teilweise umgesetzt werden (berücksichtigt sind ca. 74 % der randomisierten Patienten).

Durch das offene Studiendesign ist eine Verzerrung des patientenberichteten Endpunkts nicht auszuschließen, sodass insgesamt das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft wird.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand des MDASI-MM für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-29: Rücklaufquote des MDASI-MM nach Erhebungszeitpunkt in Studie ELOQUENT-3 (ITT-Population)

Zyklus	E-Pd (N = 60)		Pd (N = 57)	
	Erwartete Patienten <sup>(2)</sup>	Patienten mit ausgefülltem Fragebogen, n (%)	Erwartete Patienten <sup>(2)</sup>	Patienten mit ausgefülltem Fragebogen, n (%)
Baseline + 1 weiterer Zeitpunkt <sup>(1)</sup>	60	48 (80,0 %)	57	41 (71,9 %)
Baseline	60	52 (86,7 %)	57	47 (82,5%)
Zyklus 2	57	44 (77,2 %)	53	40 (75,5 %)
Zyklus 3	52	44 (84,6 %)	46	35 (76,1 %)
Zyklus 4	50	38 (76,0 %)	42	32 (76,2 %)
Zyklus 5	46	38 (82,6 %)	37	26 (70,3 %)
Zyklus 6	43	36 (83,7 %)	33	20 (60,6 %)
Zyklus 7	42	34 (81,0 %)	26	17 (65,4 %)

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

Zyklus	E-Pd (N = 60)		Pd (N= 57)	
	Erwartete Patienten <sup>(2)</sup>	Patienten mit ausgefülltem Fragebogen, n (%)	Erwartete Patienten <sup>(2)</sup>	Patienten mit ausgefülltem Fragebogen, n (%)
Zyklus 8	38	33 (86,8 %)	21	15 (71,4 %)
Zyklus 9	37	27 (73,0 %)	19	14 (73,7 %)
Zyklus 10	31	25 (80,6 %)	17	12 (70,6 %)
Zyklus 11	29	25 (86,2 %)	15	10 (66,7 %)
Zyklus 12	29	25 (86,2 %)	13	10 (76,9%)
Zyklus 13	28	24 (85,7 %)	11	10 (90,9 %)
Zyklus 14	26	17 (65,4 %)	11	7 (63,6 %)
Zyklus 15	21	17 (81,0 %)	8	6 (75,0 %)
Zyklus 16	21	18 (85,7 %)	7	4 (57,1 %)
Zyklus 17	21	15 (71,4 %)	6	5 (83,3 %)
Zyklus 18	19	14 (73,7 %)	6	5 (83,3 %)
Zyklus 19	18	14 (77,8 %)	6	4 (66,7 %)
Zyklus 20	18	14 (77,8 %)	6	3 (50,0 %)
Zyklus 21	17	14 (82,4 %)	5	3 (60,0 %)
Zyklus 22	17	14 (82,4 %)	5	4 (80,0 %)
Zyklus 23	16	14 (87,5 %)	5	4 (80,0 %)
Zyklus 24	16	13 (81,3 %)	5	4 (80,0 %)
Zyklus 25	16	12 (75,0 %)	5	4 (80,0 %)
Zyklus 26	13	11 (84,6 %)	5	3 (60,0 %)
Zyklus 27	13	11 (84,6 %)	5	2 (40,0 %)
Zyklus 28	13	10 (76,9 %)	5	3 (60,0 %)
Zyklus 29	11	8 (72,7 %)	4	2 (50,0 %)
Zyklus 30	9	6 (66,7 %)	3	2 (66,7 %)
Zyklus 31	8	7 (87,5 %)	3	2 (66,7 %)
Zyklus 32	8	5 (62,5 %)	3	2 (66,7 %)
Zyklus 33	8	4 (50 %)	3	1 (33,3 %)
Zyklus 34	6	4 (66,7 %)	3	2 (66,7 %)
Zyklus 35	5	4 (80,0 %)	3	2 (66,7 %)
Zyklus 36	5	3 (60,0 %)	3	1 (33,3 %)
Zyklus 37	4	3 (75,0 %)	3	2 (66,7 %)
Zyklus 38	4	3 (75,0 %)	3	2 (66,7 %)
Zyklus 39	4	2 (50,0 %)	3	2 (66,7 %)
Zyklus 40	2	2 (100 %)	3	1 (33,3 %)

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

Zyklus	E-Pd (N = 60)		Pd (N= 57)	
	Erwartete Patienten <sup>(2)</sup>	Patienten mit ausgefülltem Fragebogen, n (%)	Erwartete Patienten <sup>(2)</sup>	Patienten mit ausgefülltem Fragebogen, n (%)
Zyklus 41	2	1 (50,0 %)	3	2 (66,7 %)
Zyklus 42	2	1 (50,0 %)	3	1 (33,3 %)
Zyklus 43	2	2 (100 %)	3	2 (66,7 %)
Zyklus 44	2	1 (50,0 %)	3	1 (33,3 %)
Zyklus 45	2	1 (50,0 %)	2	1 (50,0 %)
Zyklus 46	2	2 (100 %)	1	1 (100 %)
Zyklus 47	2	2 (100 %)	1	1 (100 %)
Zyklus 48	2	1 (50,0 %)	1	1 (100 %)
Zyklus 49	2	2 (100 %)	1	1 (100 %)
Zyklus 50	2	1 (50,0 %)	1	1 (100 %)
Zyklus 51	2	1 (50,0 %)	1	1 (100 %)
Zyklus 52	1	1 (100,0 %)	1	1 (100 %)
Zyklus 53	1	1 (100,0 %)	1	0
Zyklus 54	1	1 (100,0 %)	0	0
Zyklus 55	1	1 (100,0 %)	0	0
Zyklus 56	1	1 (100,0 %)	0	0
Ende der Behandlung	54	40 (74,1 %)	49	29 (59,2 %)
Follow-up 1	47	16 (34,0 %)	41	10 (24,4 %)
Follow-up 2	38	12 (31,6 %)	34	9 (26,5 %)
Follow-up 3	31	10 (32,3 %)	29	10 (34,5 %)
Follow-up 4	29	9 (31,0 %)	24	9 (37,5 %)
Follow-up 5	27	12 (44,4 %)	22	6 (27,3 %)
Follow-up 6	23	10 (43,5 %)	20	7 (35,0 %)
Follow-up 7	20	5 (25,0 %)	18	6 (33,3 %)
Follow-up 8	16	6 (37,5 %)	17	6 (35,3 %)
Follow-up 9	12	4 (33,3 %)	16	5 (31,3 %)
Follow-up 10	11	4 (36,4 %)	13	3 (23,1 %)
Follow-up 11	8	3 (37,5 %)	10	2 (20,0 %)
Follow-up 12	8	3 (37,5 %)	8	2 (25,0 %)
Follow-up 13	8	2 (25,0 %)	7	2 (28,6 %)
Follow-up 14	5	2 (40,0 %)	5	2 (40,0 %)
Follow-up 15	5	2 (40,0 %)	4	1 (25,0 %)
Follow-up 16	4	2 (50,0 %)	3	1 (33,3 %)

Zyklus	E-Pd (N = 60)		Pd (N= 57)	
	Erwartete Patienten <sup>(2)</sup>	Patienten mit ausgefülltem Fragebogen, n (%)	Erwartete Patienten <sup>(2)</sup>	Patienten mit ausgefülltem Fragebogen, n (%)
Follow-up 17	2	1 (50,0 %)	3	1 (33,3 %)
Follow-up 18	1	0	3	1 (33,3 %)
Follow-up 19	1	1 (100,0 %)	3	0
Follow-up 20	1	1 (100,0 %)	3	1 (33,3 %)
<p>(1) Anzahl der Patienten mit Baseline-Wert und mind. einem post-Baseline-Wert (inklusive Follow-up)</p> <p>(2) Erwartete Patienten sind bei den Behandlungsvisiten alle Patienten, die sich zum jeweiligen Zeitpunkt unter Behandlung befinden, und bei den Follow-up-Visiten jeweils alle lebenden Patienten.</p> <p>Datenschnitt: 02/2021</p>				

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand des MDASI-MM aus Studie ELOQUENT-3 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (ITT-Population)

E-Pd (N = 60)			Pd (N = 57)			E-Pd vs. Pd	
n	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung gegenüber Studienbeginn MW (SE) <sup>(1)</sup>	n	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung gegenüber Studienbeginn MW (SE) <sup>(1)</sup>	Mittlere Differenz [95 %-KI]; p-Wert <sup>(1)</sup>	Hedges' g [95 %-KI]
<b>Core Symptom Severity</b>							
47	1,7 (1,5)	0,5 (0,2)	40	1,7 (1,5)	0,4 (0,3)	0,1 [-0,5; 0,6]; 0,8285	0,05 [-0,38; 0,47]
<b>Module Symptom Severity</b>							
46	1,2 (1,3)	0,8 (0,2)	40	1,4 (1,4)	0,6 (0,2)	0,1 [-0,4; 0,6]; 0,5793	0,12 [-0,31; 0,54]
<b>Total Symptom Severity</b>							
47	1,5 (1,4)	0,6 (0,2)	40	1,6 (1,4)	0,5 (0,2)	0,1 [-0,5; 0,6]; 0,7987	0,05 [-0,37; 0,48]
<p>(1) MMRM basierend auf der Veränderung gegenüber Baseline mit Behandlung, Visite, der Interaktion Behandlung*Visite, dem Wert zu Studienbeginn sowie den Stratifizierungsfaktoren (Anzahl der vorherigen Therapielinien und Krankheitsstadium zu Studienbeginn) als festen Effekten sowie Visite als wiederholte Messung.</p> <p>Datenschnitt: 02/2021</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl der ausgewerteten Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>							

Auf keiner der drei Skalen zum Gesundheitszustand gemessen anhand des MDASI-MM ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-30).

Der zeitliche Verlauf zeigt, dass in beiden Behandlungsarmen der Gesundheitszustand der Patienten stabil blieb und keine relevanten Verschlechterungen oder Verbesserungen auftraten (Graphische Darstellung siehe Anhang 4-G).

### Zusatzanalysen für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand des MDASI-MM

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand des MDASI-MM aus Studie ELOQUENT-3 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (ITT-Population)

E-Pd (N = 60)			Pd (N = 57)			E-Pd vs. Pd	
Pati- enten mit Ereignis n/N (%)	Zensierte Pati- enten n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>(1)</sup>	Pati- enten mit Ereignis n/N (%)	Zensierte Pati- enten n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>(1)</sup>	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>(2)</sup>	p-Wert <sup>(2)</sup>
<b>Core Symptom Severity</b>							
24/60 (40,0)	36/60 (60,0)	21,22 [6,31; N.A.]	16/57 (28,1)	41/57 (71,9)	16,43 [7,43; N.A.]	1,089 [0,546; 2,172]	0,8094
<b>Module Symptom Severity</b>							
23/60 (38,3)	37/60 (61,7)	17,58 [5,55; N.A.]	15/57 (26,3)	42/57 (73,7)	13,37 [8,31; N.A.]	1,171 [0,589; 2,327]	0,6520
<b>Total Symptom Severity</b>							
23/60 (38,3)	37/60 (61,7)	24,90 [6,31; N.A.]	16/57 (28,1)	41/57 (71,9)	16,43 [7,43; 34,37]	0,995 [0,498; 1,989]	0,9890
<p>(1) Kaplan-Meier-Schätzer. Das 2-seitige 95 %-KI wurde nach Brookmeyer-Crowley berechnet (log-log Transformation).</p> <p>(2) Cox-Modell stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Krankheitsstadium zu Studienbeginn.</p> <p>Datenschnitt: 02/2021</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MID: <i>Minimal Important Difference</i>; N.A.: nicht berechenbar</p>							

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand des MDASI-MM aus Studie ELOQUENT-3 – Zeit bis zur endgültigen Verschlechterung (ITT-Population)

E-Pd (N = 60)			Pd (N = 57)			E-Pd vs. Pd	
Pati- enten mit Ereignis n/N (%)	Zensierte Pati- enten n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>(1)</sup>	Pati- enten mit Ereignis n/N (%)	Zensierte Pati- enten n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>(1)</sup>	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>(2)</sup>	p-Wert <sup>(2)</sup>
<b>Core Symptom Severity</b>							
10/60 (16,7)	50/60 (83,3)	N.A. [29,73; N.A.]	7/57 (12,3)	50/57 (87,7)	N.A. [47,08; N.A.]	0,860 [0,304; 2,434]	0,7766
<b>Module Symptom Severity</b>							
6/60 (10,0)	54/60 (90,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	8/57 (14,0)	49/57 (86,0)	34,37 [27,96; N.A.]	0,433 [0,138; 1,360]	0,1519
<b>Total Symptom Severity</b>							
9/60 (15,0)	51/60 (85,0)	N.A. [29,73; N.A.]	6/57 (10,5)	51/57 (89,5)	N.A. [34,37; N.A.]	0,989 [0,324; 3,015]	0,9843
(1) Kaplan-Meier-Schätzer. Das 2-seitige 95 %-KI wurde nach Brookmeyer-Crowley berechnet (log-log Transformation).							
(2) Cox-Modell stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Krankheitsstadium zu Studienbeginn.							
Datenschnitt: 02/2021							
KI: Konfidenzintervall; MID: <i>Minimal Important Difference</i> ; N.A.: nicht berechenbar							

In den Ereigniszeitanalysen zeigen sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-31, Tabelle 4-32).

*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.*

Da nur eine geeignete Studie vorliegt (ELOQUENT-3), können keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

#### 4.3.1.3.1.4 Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des MDASI-MM

Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des MDASI-MM

Studie	Operationalisierung
CA204-125	<p>Der MDASI-MM ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Selbstbeurteilung von krebs- und therapiebedingten Symptomen sowie deren Einfluss auf die Lebensqualität. Verschiedene Kriterien können auf einer numerischen Bewertungsskala von 0 bis 10 bewertet werden. Zudem wurden spezifisch für das Multiple Myelom Symptome erfragt (Knochenschmerzen, Schwäche in den Muskeln, wunde Stellen in Mund/Rachen, Ausschlag, Konzentrationsschwierigkeiten, Verstopfung, Diarrhö). Die Fragen 21-27 wurden zur Ermittlung der Lebensqualität verwendet.</p> <p>Der Fragebogen wurde zu folgenden Zeitpunkten ausgefüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baseline (vor der Randomisierung)</li> <li>• Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus (4-wöchentlich)</li> <li>• Ende der Behandlung oder Austreten aus der Studie</li> <li>• Überlebens-Follow-up nach der Behandlung (telefonisch, alle 12 Wochen)</li> </ul> <p>Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wird die mittlere Veränderung zwischen Baseline und Behandlungsvisiten mittels eines MMRM und standardisierten Mittelwertdifferenzen gemäß Hedges' g ermittelt (Hauptanalyse).</p> <p>Folgende zusätzliche Ereigniszeitanalysen wurden zur umfassenden Darstellung der Lebensqualität gemessen anhand des MDASI-MM durchgeführt (Zusatzanalysen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur ersten Verschlechterung um <math>\geq 1,5</math> Punkte</li> <li>• Zeit bis zur endgültigen Verschlechterung um <math>\geq 1,5</math> Punkte</li> </ul>
MDASI-MM: <i>M.D. Anderson Symptom Inventory Multiple Myeloma module</i>	

*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 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des MDASI-MM 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
CA204-125	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das ITT-Prinzip konnte bei den MMRM-Analysen aufgrund fehlender Daten nur teilweise umgesetzt werden (berücksichtigt sind ca. 74 % der randomisierten Patienten).

Durch das offene Studiendesign ist eine Verzerrung nicht auszuschließen, sodass insgesamt das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft wird.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des MDASI-MM für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Der Anteil der ausgefüllten Fragebögen lag in beiden Behandlungsarmen bis zum Ende der Behandlung zu fast allen Zeitpunkten bei über 70 % (Tabelle 4-29).

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des MDASI-MM aus Studie ELOQUENT-3 (ITT-Population)

E-Pd (N = 60)			Pd (N = 57)			E-Pd vs. Pd	
n	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung gegenüber Studienbeginn MW (SE) <sup>(1)</sup>	n	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung gegenüber Studienbeginn MW (SE) <sup>(1)</sup>	Mittlere Differenz [95 %-KI]; p-Wert <sup>(1)</sup>	Hedges' g [95 %-KI]
<b>Activity Interference</b>							
46	2,5 (2,8)	0,9 (0,4)	40	2,8 (2,8)	1,1 (0,4)	-0,2 [-1,0; 0,7]; 0,7037	-0,08 [-0,50; 0,34]
<b>Affective Interference</b>							
46	2,4 (2,8)	0,3 (0,3)	40	1,5 (1,6)	0,7 (0,4)	-0,4 [-1,2; 0,4]; 0,3420	-0,20 [-0,63; 0,22]
<b>Symptom Interference</b>							
46	2,5 (2,7)	0,7 (0,3)	40	2,1 (2,0)	1,0 (0,4)	-0,3 [-1,1; 0,5]; 0,4451	-0,16 [-0,59; 0,26]
<p>(1) MMRM basierend auf der Veränderung gegenüber Baseline mit Behandlung, Visite, der Interaktion Behandlung*Visite, dem Wert zu Studienbeginn sowie den Stratifizierungsfaktoren (Anzahl der vorherigen Therapielinien und Krankheitsstadium zu Studienbeginn) als festen Effekten sowie Visite als wiederholte Messung.</p> <p>Datenschnitt: 02/2021</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl der ausgewerteten Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>							

Auf keiner der drei Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des MDASI-MM ergaben sich statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-35). Der zeitliche Verlauf zeigt, dass in beiden Behandlungsarmen der Gesundheitszustand der Patienten stabil blieb und keine relevanten Verschlechterungen oder Verbesserungen auftraten (Graphische Darstellung siehe Anhang 4-G).

### Zusatzanalysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des MDASI-MM

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des MDASI-MM aus Studie ELOQUENT-3 – Zeit bis zur ersten Verschlechterung (ITT-Population)

E-Pd (N = 60)			Pd (N = 57)			E-Pd vs. Pd	
Pati- enten mit Ereignis n/N (%)	Zensierte Pati- enten n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>(1)</sup>	Pati- enten mit Ereignis n/N (%)	Zensierte Pati- enten n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>(1)</sup>	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>(2)</sup>	p-Wert <sup>(2)</sup>
<b>Activity Interference</b>							
34/60 (56,7)	26/60 (43,3)	2,89 [1,97; 9,26]	20/57 (35,1)	37/57 (64,9)	6,31 [1,97; N.A.]	1,224 [0,690; 2,171]	0,4893
<b>Affective Interference</b>							
32/60 (53,3)	28/60 (46,7)	6,47 [2,83; 9,26]	22/57 (38,6)	35/57 (61,4)	6,51 [2,92; 10,68]	0,944 [0,539; 1,654]	0,8409
<b>Symptom Interference</b>							
32/60 (53,3)	28/60 (46,7)	4,70 [2,83; 11,10]	22/57 (38,6)	35/57 (61,4)	4,67 [1,91; 32,92]	1,180 [0,661; 2,106]	0,5757
<p>(1) Kaplan-Meier-Schätzer. Das 2-seitige 95 %-KI wurde nach Brookmeyer-Crowley berechnet (log-log Transformation).</p> <p>(2) Cox-Modell stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Krankheitsstadium zu Studienbeginn.</p> <p>Datenschnitt: 02/2021</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MID: <i>Minimal Important Difference</i>; N.A.: nicht berechenbar</p>							

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des MDASI-MM aus Studie ELOQUENT-3 – Zeit bis zur endgültigen Verschlechterung (ITT-Population)

E-Pd (N = 60)			Pd (N = 57)			E-Pd vs. Pd	
Pati- enten mit Ereignis n/N (%)	Zensierte Pati- enten n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) <sup>(1)</sup>	Pati- enten mit Ereignis n/N (%)	Zensierte Pati- enten n/N (%)	Median [95 %-KI] (Monate) <sup>(1)</sup>	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>(2)</sup>	p-Wert <sup>(2)</sup>
<b>Activity Interference</b>							
22/60 (36,7)	38/60 (63,3)	29,73 [22,90; 46,78]	14/57 (24,6)	43/57 (75,4)	31,64 [19,35; N.A.]	1,043 [0,500; 2,175]	0,9113
<b>Affective Interference</b>							
19/60 (31,7)	41/60 (68,3)	30,85 [25,63; 50,50]	12/57 (21,1)	45/57 (78,9)	32,39 [19,35; N.A.]	1,277 [0,598; 2,727]	0,5271
<b>Symptom Interference</b>							
20/60 (33,3)	40/60 (66,7)	30,85 [25,63; 46,78]	15/57 (26,3)	42/57 (73,7)	31,64 [13,37; N.A.]	0,992 [0,480; 2,051]	0,9837
<p>(1) Kaplan-Meier-Schätzer. Das 2-seitige 95 %-KI wurde nach Brookmeyer-Crowley berechnet (log-log Transformation).</p> <p>(2) Cox-Modell stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Krankheitsstadium zu Studienbeginn.</p> <p>Datenschnitt: 02/2021</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MID: <i>Minimal Important Difference</i>; N.A.: nicht berechenbar</p>							

In den Ereigniszeitanalysen zeigen sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-36, Tabelle 4-37).

*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.*

Da nur eine geeignete Studie vorliegt (ELOQUENT-3), können keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

#### 4.3.1.3.1.5 Verträglichkeit

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
CA204-125	<p>Bei der Analyse wurden alle UE berücksichtigt, die ab Beginn der Behandlung bis 60 Tage nach Erhalt der letzten Studienmedikation auftraten (zweite Primärtumore wurden abweichend von den übrigen Ereignissen auch über diesen Zeitraum hinaus erfasst).</p> <p>Die Auswertung umfasst folgende Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliche UE (insgesamt und unterteilt nach SOC/PT<sup>(1)</sup>)</li> <li>• Schwere UE (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>) (insgesamt und unterteilt nach SOC/PT<sup>(1)</sup>)</li> <li>• SUE (insgesamt und unterteilt nach SOC/PT<sup>(1)</sup>)</li> <li>• Zum Therapieabbruch führende UE (insgesamt und unterteilt nach SOC/PT<sup>(1)</sup>)</li> <li>• UE von besonderem Interesse (jegliche Ereignisse, CTCAE Grad <math>\geq 3</math> Ereignisse, schwerwiegende Ereignisse) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Infusionsreaktionen</li> <li>○ Opportunistische Infektionen</li> <li>○ Zweite Primärtumore<sup>(2)</sup></li> </ul> </li> </ul> <p>Die Hauptanalyse der betrachteten UE erfolgte (mit Ausnahme der zum Therapieabbruch führenden UE unterteilt nach SOC/PT, die nur als deskriptive Inzidenzen dargestellt werden<sup>(1)</sup>) auf Basis der Zeit bis zum ersten Ereignis innerhalb einer jeden Kategorie. Die Kodierung der UE in Bezug auf SOC und PT erfolgte nach MedDRA Version 20.1. UE auf SOC- und PT-Ebene werden bei einer Häufigkeit von <math>\geq 5\%</math> (jegliche UE) bzw. <math>\geq 1\%</math> (schwere UE, SUE, zum Therapieabbruch führende UE) in mindestens einer der Behandlungsgruppen dargestellt<sup>(1)</sup>. Bei der Gesamtbetrachtung der UE, der schweren UE, der SUE und der zum Therapieabbruch führenden UE wurden folgende Ereignisse mit den folgenden PT ausgeschlossen, die als wahrscheinlich erkrankungsbezogen (d.h. als Progress des Multiplen Myeloms) betrachtet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Malignant neoplasm progression (Progression einer bösartigen Neubildung)</li> <li>• Metastases to bone (Knochenmetastasen)</li> <li>• Plasma cell leukaemia (Plasmazellleukämie)</li> <li>• Plasma cell myeloma (Plasmazellmyelom)</li> </ul> <p>Alle Analysen beruhen auf den behandelten Patienten.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Folgende zusätzliche Analyse wurde zur umfassenden Darstellung der Verträglichkeit durchgeführt (Zusatzanalyse):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtbetrachtung für jegliche UE, schwere UE, SUE und zum Therapieabbruch führende UE ohne Bereinigung um erkrankungsbezogene Ereignisse, d.h. einschließlich Progressterme</li> </ul>
	<p>(1) Die Darstellung der UE nach SOC/PT erfolgt im separaten Anhang 4-G.</p> <p>(2) Abweichend von den übrigen UE ist für zweite Primärtumore keine Differenzierung hinsichtlich des Schweregrads oder schwerwiegender Ereignisse verfügbar.</p> <p>CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; HR: Hazard Ratio; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; NCI: <i>National Cancer Institute</i>; PT: Bevorzugte Begriffe (<i>Preferred Terms</i>); UE: Unerwünschte Ereignisse; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); SUE: Schwerwiegende UE</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 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA204-125 – jegliche UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
CA204-125 – UE Grad $\geq 3$	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
CA204-125 – SUE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
CA204-125 – zum Therapieabbruch führende UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers aufgrund des offenen Studiendesigns der ELOQUENT-3 Studie beeinflusst die Bewertung des Verzerrungspotentials der Endpunkte zur Verträglichkeit. Während die schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE nach definierten Regeln/Kriterien objektiv erhoben wurden, kann die subjektive Beeinflussung bei jeglichen UE und Therapieabbrüchen wegen UE aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden. Zudem kann grundsätzlich eine informative Zensierung nicht ausgeschlossen werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Analyse bezog alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis erhielten. Die entsprechende Analysepopulation der behandelten Patienten ist bis auf zwei Patienten aus dem Pd-Arm deckungsgleich mit der ITT-Population. Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, sodass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Abschließend wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der potenziell informativen Zensierung dennoch für alle UE-Kategorien als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studie ELOQUENT-3 – Gesamtbetrachtung der UE ohne Progressterme (Behandelte Patienten)

E-Pd (N = 60)			Pd (N = 55)			E-Pd vs. Pd	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>(1)</sup>	Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>(1)</sup>	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>(2)</sup>	p-Wert <sup>(3)</sup>
<b>Jegliche UE</b>							
58/60 (96,7)	2/60 (3,3)	0,23 [0,10; 0,26]	53/55 (96,4)	2/55 (3,6)	0,10 [0,03; 0,26]	0,838 [0,569; 1,233]	0,4565
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>							
43/60 (71,7)	17/60 (28,3)	3,19 [0,72; 10,12]	44/55 (80,0)	11/55 (20,0)	0,72 [0,69; 2,00]	0,621 [0,399; 0,968]	0,0358
<b>Schwerwiegende UE (SUE)</b>							
41/60 (68,3)	19/60 (31,7)	9,20 [3,35; 17,31]	29/55 (52,7)	26/55 (47,3)	7,23 [3,32; 40,25]	0,979 [0,588; 1,628]	0,9359
<b>Zum Therapieabbruch führende UE</b>							
11/60 (18,3)	49/60 (81,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	12/55 (21,8)	43/55 (78,2)	N.A. [40,25; N.A.]	0,660 [0,287; 1,520]	0,3259
<p>(1) Kaplan-Meier-Schätzer. Das 2-seitige 95 %-KI wurde nach Brookmeyer-Crowley berechnet (log-log Transformation).</p> <p>(2) Cox-Modell stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Krankheitsstadium zu Studienbeginn.</p> <p>(3) Log-Rank Test stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Krankheitsstadium zu Studienbeginn.</p> <p>Datenschnitt: 02/2021</p> <p>CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; KI: Konfidenzintervall; UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; N.A.: nicht berechenbar</p>							

In Bezug auf die Zeit bis zum ersten UE, die Zeit bis zum ersten SUE und die Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden UE (jeweils ohne Berücksichtigung von Progresstermen) zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-40).

Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Kombinationstherapie E-Pd gegenüber der Pd-Therapie: HR = 0,621; 95 %-KI: [0,399; 0,968]; p = 0,0358. Die mediane Zeit bis zum ersten schweren UE im E-Pd-Arm betrug im E-Pd-Arm 3,2 Monate gegenüber 0,7 Monaten im Pd-Arm (Tabelle 4-40).

### UE von besonderem Interesse

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studie ELOQUENT-3 – UE von besonderem Interesse (Behandelte Patienten)

E-Pd (N = 60)			Pd (N = 55)			E-Pd vs. Pd	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>(1)</sup>	Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>(1)</sup>	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>(2)</sup>	p-Wert <sup>(3)</sup>
<b>Jegliche UE von besonderem Interesse (Monate)</b>							
14/60 (23,3)	46/60 (76,7)	38,54 [23,95; N.A.]	7/55 (12,7)	48/55 (87,3)	N.A. [30,26; N.A.]	2,071 [0,737; 5,817]	0,1584
<b>Infusionsreaktionen</b>							
2/60 (3,3)	58/60 (96,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	0/55 (0)	55/55 (100)	N.A. [N.A.; N.A.]	N.A. [N.A.; N.A.]	0,1607
<b>Opportunistische Infektionen</b>							
9/60 (15,0)	51/60 (85,0)	N.A. [24,87; N.A.]	5/55 (9,1)	50/55 (90,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,360 [0,443; 4,174]	0,5899
<b>Zweite Primärtumore</b>							
4/60 (6,7)	56/60 (93,3)	N.A. [27,60; N.A.]	2/55 (3,6)	53/55 (96,4)	N.A. [30,26; N.A.]	0,943 [0,149; 5,864]	0,9415
<p>(1) Kaplan-Meier-Schätzer. Das 2-seitige 95 %-KI wurde nach Brookmeyer-Crowley berechnet (log-log Transformation).</p> <p>(2) Cox-Modell stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Krankheitsstadium zu Studienbeginn.</p> <p>(3) Log-Rank Test stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Krankheitsstadium zu Studienbeginn.</p> <p>Datenschnitt: 02/2021</p> <p>KI: Konfidenzintervall; UE: unerwünschte Ereignisse; N.A.: nicht berechenbar</p>							

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studie ELOQUENT-3 – schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) von besonderem Interesse (Behandelte Patienten)

E-Pd (N = 60)			Pd (N = 55)			E-Pd vs. Pd	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>(1)</sup>	Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>(1)</sup>	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>(2)</sup>	p-Wert <sup>(3)</sup>
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) von besonderem Interesse <sup>(4)</sup></b>							
2/60 (3,3)	58/60 (96,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	0/55 (0,0)	55/55 (100)	N.A. [N.A.; N.A.]	N.A. [N.A.; N.A.]	0,3139
<b>Infusionsreaktionen (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b>							
0/60 (0,0)	60/60 (100)	N.A. [N.A.; N.A.]	0/55 (0,0)	55/55 (100)	N.A. [N.A.; N.A.]	N.A. [N.A.; N.A.]	N.A.
<b>Opportunistische Infektionen (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b>							
2/60 (3,3)	58/60 (96,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	0/55 (0,0)	55/55 (100)	N.A. [N.A.; N.A.]	N.A. [N.A.; N.A.]	0,3139
<p>(1) Kaplan-Meier-Schätzer. Das 2-seitige 95 %-KI wurde nach Brookmeyer-Crowley berechnet (log-log Transformation).</p> <p>(2) Cox-Modell stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Krankheitsstadium zu Studienbeginn.</p> <p>(3) Log-Rank Test stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Krankheitsstadium zu Studienbeginn.</p> <p>(4) Umfasst keine zweiten Primärtumore, da abweichend von den übrigen UE ist für zweite Primärtumore keine Differenzierung hinsichtlich des Schweregrads verfügbar ist.</p> <p>Datenschnitt: 02/2021</p> <p>KI: Konfidenzintervall; UE: unerwünschte Ereignisse; N.A.: nicht berechenbar; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i></p>							

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studie ELOQUENT-3 – schwerwiegende UE von besonderem Interesse (Behandelte Patienten)

E-Pd (N = 60)			Pd (N = 55)			E-Pd vs. Pd	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>(1)</sup>	Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>(1)</sup>	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>(2)</sup>	p-Wert <sup>(3)</sup>
<b>Schwerwiegende UE von besonderem Interesse <sup>(4)</sup></b>							
1/60 (1,7)	59/60 (98,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	0/55 (0,0)	55/55 (100)	N.A. [N.A.; N.A.]	N.A. [N.A.; N.A.]	0,3276
<b>Schwerwiegende Infusionsreaktionen</b>							
0/60 (0,0)	60/60 (100)	N.A. [N.A.; N.A.]	0/55 (0,0)	55/55 (100)	N.A. [N.A.; N.A.]	N.A. [N.A.; N.A.]	N.A.
<b>Schwerwiegende opportunistische Infektionen</b>							
1/60 (1,7)	59/60 (98,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	0/55 (0,0)	55/55 (100)	N.A. [N.A.; N.A.]	N.A. [N.A.; N.A.]	0,3276
<p>(1) Kaplan-Meier-Schätzer. Das 2-seitige 95 %-KI wurde nach Brookmeyer-Crowley berechnet (log-log Transformation).</p> <p>(2) Cox-Modell stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Krankheitsstadium zu Studienbeginn.</p> <p>(3) Log-Rank Test stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Krankheitsstadium zu Studienbeginn.</p> <p>(4) Umfasst keine zweiten Primärtumore, da abweichend von den übrigen UE ist für zweite Primärtumore keine Differenzierung hinsichtlich schwerwiegender Ereignisse verfügbar ist.</p> <p>Datenschnitt: 02/2021</p> <p>KI: Konfidenzintervall; UE: unerwünschte Ereignisse; N.A.: nicht berechenbar</p>							

Die Analyse der UE von besonderem Interesse zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen E-Pd und Pd (Tabelle 4-41, Tabelle 4-42, Tabelle 4-43).

Ein UE von besonderem Interesse trat bei insgesamt 23 % der Patienten im E-Pd-Arm und 13 % der Patienten im Pd-Arm auf. Infusionsreaktionen wurden bei zwei Patienten im E-Pd-Arm berichtet, wobei davon keines der Ereignisse in die Kategorien „schwer“ oder „schwerwiegend“ fiel. Opportunistische Infektionen traten bei 15 % der Patienten im E-Pd-Arm und bei 9 % der Patienten im Pd-Arm auf. Darunter wiesen im E-Pd-Arm zwei Patienten (3 %) eine schwere opportunistischen Infektion auf; bei einem Patienten (2 %) wurde das Ereignis als schwerwiegend eingestuft. Im Pd-Arm traten keine schweren oder schwerwiegenden

opportunistischen Infektionen auf. Zweite Primärtumore wurden bei 7 % der Patienten im E-Pd-Arm und 4 % der Patienten im Pd-Arm berichtet (für diese Ereignisse liegt keine Differenzierung hinsichtlich des Schweregrads oder schwerwiegender Ereignisse vor).

#### **Auswertung der UE nach SOC/PT**

Auf Ebene der einzelnen SOC und PT zeigen sich nur wenige statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen, wobei ausschließlich Vorteile für den E-Pd-Arm vorliegen. So ergibt sich unter E-Pd gegenüber Pd für UE mit dem PT „Arthralgie“ und für UE aus der SOC „Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ ein statistisch signifikant geringeres Risiko. Darüber hinaus besteht für UE, einschließlich schwerer (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und schwerwiegender UE, aus der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ sowie entsprechenden UE mit dem PT „Progression einer bösartigen Neubildung“ ebenfalls ein statistisch signifikant geringeres Risiko im E-Pd-Arm.

Eine vollumfassende Darstellung der UE unterteilt nach SOC und PT findet sich Anhang 4-G.

**Zusatzanalyse für den Endpunkt Verträglichkeit**

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studie ELOQUENT-3 – Gesamtbetrachtung der UE inkl. Progressterme (Behandelte Patienten)

E-Pd (N = 60)			Pd (N = 55)			E-Pd vs. Pd	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>(1)</sup>	Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI] <sup>(1)</sup>	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>(2)</sup>	p-Wert <sup>(3)</sup>
<b>Jegliche UE</b>							
58/60 (96,7)	2/60 (3,3)	0,23 [0,10; 0,26]	53/55 (96,4)	2/55 (3,6)	0,10 [0,03; 0,26]	0,838 [0,569; 1,233]	0,4565
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>							
44/60 (73,3)	16/60 (26,7)	2,86 [0,72; 9,20]	45/55 (81,8)	10/55 (18,2)	0,72 [0,69; 1,87]	0,618 [0,399; 0,958]	0,0315
<b>SUE</b>							
42/60 (70,0)	18/60 (30,0)	9,20 [3,12; 15,21]	33/55 (60,0)	22/55 (40,0)	5,09 [2,43; 18,60]	0,865 [0,531; 1,411]	0,5624
<b>Zum Therapieabbruch führende UE</b>							
11/60 (18,3)	49/60 (81,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	13/55 (23,6)	42/55 (76,4)	40,25 [40,25; N.A.]	0,612 [0,270; 1,388]	0,2360
<p>(1) Kaplan-Meier-Schätzer. Das 2-seitige 95 %-KI wurde nach Brookmeyer-Crowley berechnet (log-log Transformation).</p> <p>(2) Cox-Modell stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Krankheitsstadium zu Studienbeginn.</p> <p>(3) Log-Rank Test stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Krankheitsstadium zu Studienbeginn.</p> <p>Datenschnitt: 02/2021</p> <p>KI: Konfidenzintervall; UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; N.A.: nicht berechenbar; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i></p>							

Die Ergebnisse der Analyse einschließlich Progressterme sind konsistent mit denen der um Progressterme bereinigten Analyse. Auch hier ist ein signifikanter Vorteil von E-Pd für die Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zu beobachten: HR = 0,618; 95 %-KI: [0,399; 0,958]; p = 0,0315 (Tabelle 4-44).

*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.*

Da nur eine geeignete Studie vorliegt (ELOQUENT-3), können keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

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.

#### **4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT**

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>16</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

### **Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von quantitativen Merkmalen**

#### ***Altersgruppe***

Die Trennpunkte bei Altersgruppe I (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) orientieren sich an der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)-Leitlinie zur Berücksichtigung von geriatrischen Patienten in klinischen Studien [28]. Der Trennpunkt bei Altersgruppe II (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) orientiert sich an sozialrechtlichen Gegebenheiten [3]. Die Trennpunkte bei Altersgruppe III (< 65 Jahre vs. 65 Jahre bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) fassen die Trennpunkte bei Altersgruppe I und II in eine Operationalisierung zusammen und wurden im Vorfeld festgelegt.

#### ***Ethnie und Region***

Bei ELOQUENT-3 handelt es sich um eine internationale multizentrische Studie. Die Gruppierungen für Ethnie und Region wurden im Vorfeld festgelegt.

#### ***Baseline Laborwerte***

Die Trennpunkte bei den Subgruppenmerkmalen der Baseline Laborwerte β-2-Mikroglobulin, Kreatinin-Clearance und LDH wurden im Vorfeld festgelegt und orientieren sich an gebräuchlichen Einteilungen im Anwendungsgebiet.

#### ***Krankheitsschwere***

Bei den Subgruppenmerkmalen der Krankheitsschwere ECOG-PS, Krankheitsstadium, Myelom-Risikogruppe und zytogenetische Abnormalitäten wurden die Trennpunkte im Vor-

feld definiert und orientieren sich an den medizinisch etablierten Einteilungen im Anwendungsgebiet.

### **Darstellung der Subgruppenanalysen**

Für alle relevanten Endpunkte werden die Interaktions-p-Werte aller Tests der Subgruppenanalysen dargestellt. Im Folgenden werden ausschließlich die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert von  $< 0,05$  dargestellt (Abschnitt 4.2.5.5).

Eine vollumfängliche Darstellung aller Subgruppenanalysen (inkl. der Subgruppenanalysen auf Ebene der SOC und PT, bei denen in der Gesamtpopulation ein signifikantes Ergebnis vorliegt) findet sich im separaten Anhang 4-G.

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

Tabelle 4-45: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für Studie ELOQUENT-3

Subgruppen	Mortalität	Morbidität		Lebensqualität	Sicherheit
	Gesamt- überleben	Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-VAS	Gesundheitszustand gemessen anhand des MDASI-MM	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des MDASI-MM	UE
<b>Demographische Charakteristika</b>					
Altersgruppe I ( < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	●	○	○	○	○
Altersgruppe II ( < 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	●	○	○	○	○
Altersgruppe III ( < 65 Jahre vs. 65 Jahre bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	○	○	○	○	●
Ethnie (weiß vs. afro- amerikanisch vs. asiatisch vs. andere)	●	○	○	○	●
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	●	○	○	○	●
Region (Nordamerika vs. Europa vs. Japan vs. restliche Länder)	●	○	○	○	●
<b>Krankheitsschwere / Prognosefaktoren</b>					
ECOG-PS I (0-1 vs. 2)	●	○	○	○	○
ECOG-PS II (0 vs. ≥ 1)	○	○	○	○	●
Krankheitsstadium zu Studienbeginn (I-II vs. III)	●	○	○	○	○

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

Subgruppen	Mortalität	Morbidität		Lebensqualität	Sicherheit
	Gesamt- überleben	Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-VAS	Gesundheitszustand gemessen anhand des MDASI-MM	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des MDASI-MM	UE
β-2-Mikroglobulin zu Baseline (< 3,5 mg/L vs. ≥ 3,5 mg/L)	●	○	○	○	○
LDH zu Baseline (< 300 IU/L vs. ≥ 300 IU/L)	●	○	○	○	○
Kreatinin-Clearance zu Baseline (< 60 ml/min vs. ≥ 60 ml/min)	●	○	○	○	○
Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. ≥ 4)	●	○	○	○	●
Vorangegangene Stammzelltherapie (ja vs. nein)	●	○	○	○	○
Myelom-Risikokategorie (hoch vs. niedrig vs. Standard vs. nicht ermittelbar)	●	○	○	○	●

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

Subgruppen	Mortalität	Morbidität		Lebensqualität	Sicherheit
	Gesamt- überleben	Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-VAS	Gesundheitszustand gemessen anhand des MDASI-MM	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des MDASI-MM	UE
Zytogenetische Abnormalitäten, FISH- Analyse T(4; 14) (ja vs. nein)	○	○	○	○	○
Zytogenetische Abnormalitäten, FISH- Analyse 1Q21 (ja vs. nein)	○	○	○	○	○
○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalysen; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; EQ-5D VAS: <i>European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions Visual Analogue Scale</i> ; MDASI-MM: <i>MD Anderson Symptom Inventory for Multiple Myeloma</i> ; LDH: Laktatdehydrogenase; OS: <i>Overall Survival</i> ; UE: Unerwünschte Ereignisse					

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-46 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie ELOQUENT-3

Subgruppen/ Endpunkte	OS	EQ-5D VAS	MDASI-MM						Verträglichkeit <sup>(4)</sup>						
			Core Symptom Severity	Modul Symptom Severity	Total Symptom Severity	Symptom Interference	Activity Interference	Affective Interference	UE	Schwere UE	SUE	Zum Therapieabbruch führende UE	UE von besonderem Interesse	Schwere UE von besonderem Interesse	Schwerwiegende UE von besonderem Interesse
<b>Demographische Charakteristika</b>															
Altersgruppe I (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	0,2419	0,5659	0,1988	<b>0,0490</b>	<b>0,0113</b>	0,2213	0,3977	0,1160	<b>0,0477</b>	0,2934	0,6326	0,5401	0,9923	N.A. <sup>(5)</sup>	N.A. <sup>(5)</sup>
Altersgruppe II (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,6678	0,3529	0,9715	0,4658	0,7122	0,7949	0,6889	0,8707	<b>0,0185</b>	0,0578	0,1959	0,0534	0,0661	N.A. <sup>(5)</sup>	N.A. <sup>(5)</sup>
Altersgruppe III (< 65 Jahre vs. 65 Jahre bis < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	0,2909	0,6311	0,3706	0,0563	0,1707	0,4409	0,7079	0,2463	<b>0,0332</b>	0,1623	0,4325	0,1456	N.A. <sup>(5)</sup>	N.A. <sup>(5)</sup>	N.A. <sup>(5)</sup>
Ethnie (weiß vs. afroamerikanisch vs. asiatisch vs. andere) <sup>(1)</sup>	0,4677	<b>0,0175</b>	0,5154	0,9501	0,6436	0,7330	0,7899	0,7177	0,1151	0,9866	0,9994	0,5714	0,5809	N.A. <sup>(5)</sup>	N.A. <sup>(5)</sup>
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,9705	0,0824	0,9717	0,2173	0,9938	0,0697	0,1228	<b>0,0262</b>	0,0972	0,4299	0,3555	0,8912	0,3200	N.A. <sup>(5)</sup>	N.A. <sup>(5)</sup>

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

Subgruppen/ Endpunkte	OS	EQ-5D VAS	MDASI-MM						Verträglichkeit <sup>(4)</sup>						
			Core Symptom Severity	Modul Symptom Severity	Total Symptom Severity	Symptom Interference	Activity Interference	Affective Interference	UE	Schwere UE	SUE	Zum Therapieabbruch führende UE	UE von besonderem Interesse	Schwere UE von besonderem Interesse	Schwerwiegende UE von besonderem Interesse
Region (Nordamerika vs. Europa vs. Japan vs. restliche Länder) <sup>(2)</sup>	0,0679	<b>0,0047</b>	0,1569	0,9836	0,4041	0,5361	0,3931	0,3427	0,1207	0,7670	0,9232	0,9932	0,7276	N.A. <sup>(5)</sup>	N.A. <sup>(5)</sup>
<b>Krankheitsschwere / Prognosefaktoren</b>															
ECOG-PS I (0-1 vs. 2)	0,5396	0,7236	0,9673	0,9229	0,6942	0,4882	0,4247	0,6167	0,9157	0,8127	0,1286	0,2039	0,8647	N.A. <sup>(5)</sup>	N.A. <sup>(5)</sup>
ECOG-PS II (0 vs. ≥ 1)	0,7612	0,2361	0,4740	0,2859	0,1385	<b>0,0326</b>	<b>0,0067</b>	0,4185	0,3567	0,8456	0,4733	0,7149	0,6934	N.A. <sup>(5)</sup>	N.A. <sup>(5)</sup>
Krankheitsstadium zu Studienbeginn (I-II vs. III)	0,5282	0,6162	0,8975	0,1459	0,4634	<b>0,0171</b>	<b>0,0155</b>	0,0500	0,1778	0,6199	0,5155	0,8070	0,9906	N.A. <sup>(5)</sup>	N.A. <sup>(5)</sup>
β-2-Mikroglobulin zu Baseline (< 3,5 mg/L vs. ≥ 3,5 mg/L)	0,9334	0,3946	0,5960	0,8484	0,4104	0,5555	0,4948	0,9553	0,0905	0,8811	0,8209	0,0834	0,0717	N.A. <sup>(5)</sup>	N.A. <sup>(5)</sup>
LDH zu Baseline (< 300 IU/L vs. ≥ 300 IU/L)	0,7145	0,7412	0,5436	0,3500	0,5510	0,2304	0,1005	0,2571	0,2742	0,9879	0,1490	0,2817	0,6340	N.A. <sup>(5)</sup>	N.A. <sup>(5)</sup>

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

Subgruppen/ Endpunkte	OS	EQ-5D VAS	MDASI-MM						Verträglichkeit <sup>(4)</sup>						
			Core Symptom Severity	Modul Symptom Severity	Total Symptom Severity	Symptom Interference	Activity Interference	Affective Interference	UE	Schwere UE	SUE	Zum Therapieabbruch führende UE	UE von besonderem Interesse	Schwere UE von besonderem Interesse	Schwerwiegende UE von besonderem Interesse
Kreatinin-Clearance zu Baseline (< 60 ml/min vs. ≥ 60 ml/min)	0,2117	0,8330	0,1572	0,0827	<b>0,0313</b>	<b>0,0486</b>	0,2045	0,0792	<b>0,0270</b>	<b>0,0029</b>	0,7686	0,6810	0,6948	N.A. <sup>(5)</sup>	N.A. <sup>(5)</sup>
Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. ≥ 4)	0,2222	0,8185	0,1385	0,2225	0,1334	0,2866	0,0685	0,6106	0,4255	<b>0,0072</b>	0,5572	0,5183	0,7624	N.A. <sup>(5)</sup>	N.A. <sup>(5)</sup>
Vorangegangene Stammzelltherapie (ja vs. nein)	<b>0,0079</b>	0,7755	0,7063	0,3532	0,9582	0,8029	0,7135	0,3679	0,1032	0,9741	0,5912	0,8929	0,9925	N.A. <sup>(5)</sup>	N.A. <sup>(5)</sup>
Myelom-Risikokategorie (hoch vs. niedrig vs. Standard vs. nicht ermittelbar) <sup>(3)</sup>	0,5926	0,7750	0,9519	0,8479	0,9930	0,1540	0,1287	0,2740	0,8488	0,8933	0,3578	0,9910	0,7018	N.A. <sup>(5)</sup>	N.A. <sup>(5)</sup>
Zytogenetische Abnormalitäten, FISH-Analyse T(4; 14) (ja vs. nein)	0,9710	0,2866	0,7501	0,2718	0,3981	<b>0,0219</b>	<b>0,0103</b>	0,2499	0,4357	0,4520	0,2925	0,9926	0,6763	N.A. <sup>(5)</sup>	N.A. <sup>(5)</sup>

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

Subgruppen/ Endpunkte	OS	EQ-5D VAS	MDASI-MM						Verträglichkeit <sup>(4)</sup>						
			Core Symptom Severity	Modul Symptom Severity	Total Symptom Severity	Symptom Interference	Activity Interference	Affective Interference	UE	Schwere UE	SUE	Zum Therapieabbruch führende UE	UE von besonderem Interesse	Schwere UE von besonderem Interesse	Schwerwiegende UE von besonderem Interesse
Zytogenetische Abnormalitäten, FISH-Analyse 1Q21 (ja vs. nein)	0,2295	0,8571	0,0779	0,2353	0,4717	0,9605	0,9121	0,8468	0,6528	0,4910	0,7294	0,5186	N.A. <sup>(5)</sup>	N.A. <sup>(5)</sup>	N.A. <sup>(5)</sup>

p-Werte < 0,05 (signifikante Effektmodifikationen) sind durch Fettdruck hervorgehoben.

- (1) Die Subgruppen „Ethnie: afroamerikanisch“ und „Ethnie: andere“ umfassen jeweils weniger als 10 Patienten und wurden deshalb bei den Subgruppenanalysen nicht berücksichtigt.
- (2) Die Subgruppe „Region: restliche Länder“ umfasst weniger als 10 Patienten und wurde deshalb bei den Subgruppenanalysen nicht berücksichtigt. Für die Subgruppenanalysen mittels MMRM wurde darüber hinaus die Subgruppe „Region: Nordamerika“ ebenfalls nicht herangezogen.
- (3) Die Subgruppe „Myelom-Risikokategorie: nicht ermittelbar“ wurde für die Subgruppenanalysen mittels MMRM nicht herangezogen.
- (4) Subgruppenanalysen auf Ebene der SOC und PT, bei denen in der Gesamtpopulation ein signifikantes Ergebnis vorliegt, sind ausschließlich in Anhang 4-G dargestellt. Diese Analysen beinhalten keine signifikanten Effektmodifikationen.
- (5) Nicht durchgeführt, da in keiner Subgruppe  $\geq 10$  Ereignisse aufgetreten sind.

Datenschnitt: 02/2021

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensions; MDASI-MM: MD Anderson Symptom Inventory for Multiple Myeloma; LDH: Laktatdehydrogenase; N.A.: nicht durchgeführt; OS: Overall Survival; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschte Ereignisse

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

*Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.*

*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.*

### 4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen mit signifikantem Interaktionsterm – RCT

#### Subgruppenanalysen Gesamtüberleben

Tabelle 4-47: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus Studie ELOQUENT-3 (ITT-Population)

Gesamt- überleben Subgruppen	E-Pd			Pd			E-Pd vs. Pd	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Kaplan-Meier Median in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Kaplan-Meier Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> ; p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(3)</sup>
<b>Stammzelltherapie</b>								0,0079
Ja	31	23 (74,2)	26,64 [18,04; 34,14]	33	21 (63,6)	27,70 [13,83; 37,13]	1,053 [0,582; 1,903]; 0,8646	
Nein	29	14 (48,3)	48,59 [15,70; N.A.]	24	20 (83,3)	14,62 [6,80; 16,89]	0,328 [0,161; 0,670]; 0,0014	
(1) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung als einziger abhängiger Variable. (2) Unstratifizierter Log-rank Test. (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. Datenschnitt: 02/2021 HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten								

#### Fazit Endpunkt Gesamtüberleben

Für die Subgruppenanalyse „vorangegangene Stammzelltherapie“ liegt mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 eine potenzielle Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Die Subgruppe „vorangegangene Stammzelltherapie: Nein“ zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie E-Pd. In der Subgruppe „vorangegangene Stammzelltherapie: Ja“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen keine Effektmodifikationen vor.

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

Die Aussagekraft der Subgruppenergebnisse wird insgesamt als zu gering bewertet, als dass eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens gerechtfertigt wäre, auch da sich eine entsprechende Effektmodifikation bei den weiteren Endpunkten nicht zeigt.

**Subgruppenanalysen Morbidität – Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS**

Tabelle 4-48: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS aus Studie ELOQUENT-3 (ITT-Population)

EQ-5D VAS Subgruppen	E-Pd			Pd			E-Pd vs. Pd		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) <sup>(1)</sup>	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) <sup>(1)</sup>	Mittlere Differenz [95 %-KI]; p-Wert <sup>(1)</sup>	Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests <sup>(1)</sup>
<b>Ethnie</b>									0,0175
weiß	37	67,8 (18,5)	-0,6 (2,2)	38	70,2 (19,7)	-1,3 (2,4)	0,7 [-5,9; 7,2]; 0,8426	0,04 [-0,41; 0,50]	
asiatisch	15	61,1 (19,6)	4,6 (3,3)	8	67,3 (22,7)	-11,5 (4,6)	16,1 [4,8; 27,4]; 0,0059	1,18 [0,25; 2,10]	
<b>Region</b>									0,0047
Europa	37	67,2 (18,2)	0,7 (2,2)	37	67,8 (20,7)	-0,4 (2,5)	1,1 [-5,6; 7,8]; 0,7420	0,07 [-0,38; 0,53]	
Japan	13	59,0 (20,2)	3,8 (3,6)	6	63,0 (25,1)	-18,2 (5,4)	22,0 [9,2; 34,8]; 0,0010	1,59 [0,50; 2,68]	
<p>(1) MMRM basierend auf der Veränderung gegenüber Baseline mit Behandlung, Visite, dem Interaktionsterm Behandlung*Visite, dem jeweiligen Subgruppenmerkmal, dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal und dem Wert zu Studienbeginn als festen Effekten sowie Visite als wiederholte Messung.</p> <p>Datenschnitt: 02/2021</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MDASI-MM: <i>MD Anderson Symptom Inventory for multiple myeloma</i>; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>									

***Fazit Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS***

Für die Subgruppenanalysen „Ethnie“ und „Region“ liegen mit p-Werten für den Interaktionsterm von  $< 0,05$  potenzielle Effektmodifikationen für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS vor. In der Subgruppe „Ethnie: asiatisch“ zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie E-Pd, in der Subgruppe „Ethnie: weiß“ zeigt sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Subgruppe „Region: Japan“ zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie E-Pd, in der Subgruppe „Region: Europa“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS liegen keine Effektmodifikationen vor.

Die Aussagekraft der Subgruppenergebnisse wird insgesamt als zu gering bewertet, als dass eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens gerechtfertigt wäre.

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

**Subgruppenanalysen Morbidität – Gesundheitszustand gemessen anhand des MDASI-MM**

Tabelle 4-49: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand des MDASI-MM aus Studie ELOQUENT-3 – *Module Symptom Severity* (ITT-Population)

MDASI-MM <i>Module Symptom Severity</i> Subgruppen	E-Pd			Pd			E-Pd vs. Pd		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) <sup>(1)</sup>	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) <sup>(1)</sup>	Mittlere Differenz [95 %-KI]; p-Wert <sup>(1)</sup>	Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests <sup>(1)</sup>
<b>Altersgruppe I</b>									0,0490
< 75 Jahre	35	1,2 (1,3)	0,4 (0,2)	30	1,0 (1,2)	0,5 (0,2)	-0,1 [-0,6; 0,5]; 0,7648	-0,07 [-0,56; 0,42]	
≥ 75 Jahre	11	1,1 (1,1)	0,4 (0,3)	10	2,5 (1,4)	-0,5 (0,3)	0,9 [0,0; 1,8]; 0,0474	0,83 [-0,06; 1,72]	
<p>(1) MMRM basierend auf der Veränderung gegenüber Baseline mit Behandlung, Visite, dem Interaktionsterm Behandlung*Visite, dem jeweiligen Subgruppenmerkmal, dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal und dem Wert zu Studienbeginn als festen Effekten sowie Visite als wiederholte Messung.</p> <p>Datenschnitt: 02/2021</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MDASI-MM: <i>MD Anderson Symptom Inventory for multiple myeloma</i>; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>									

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

Tabelle 4-50: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand des MDASI-MM aus Studie ELOQUENT-3 – Total Symptom Severity (ITT-Population)

MDASI-MM Total Symptom Severity Subgruppen	E-Pd			Pd			E-Pd vs. Pd		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) <sup>(1)</sup>	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) <sup>(1)</sup>	Mittlere Differenz [95 %-KI]; p-Wert <sup>(1)</sup>	Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(1)</sup>
<b>Altersgruppe I</b>									0,0113
< 75 Jahre	36	1,5 (1,4)	0,3 (0,2)	30	1,3 (1,2)	0,5 (0,2)	-0,2 [-0,7; 0,3]; 0,4198	-0,20 [-0,68; 0,29]	
≥ 75 Jahre	11	1,5 (1,2)	0,5 (0,3)	10	2,5 (1,4)	-0,6 (0,3)	1,1 [0,2; 2,0]; 0,0144	1,03 [0,12; 1,94]	
<b>Kreatinin-Clearance zu Baseline</b>									0,0313
< 60 ml/min	11	1,9 (1,3)	0,5 (0,3)	13	2,7 (1,4)	-0,3 (0,3)	0,8 [-0,0; 1,7]; 0,0615	0,74 [-0,09; 1,57]	
≥ 60 ml/min	35	1,5 (1,4)	0,3 (0,2)	27	1,1 (1,0)	0,5 (0,2)	-0,2 [-0,8; 0,4]; 0,4730	-0,18 [-0,68; 0,32]	
<p>(1) MMRM basierend auf der Veränderung gegenüber Baseline mit Behandlung, Visite, dem Interaktionsterm Behandlung*Visite, dem jeweiligen Subgruppenmerkmal, dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal und dem Wert zu Studienbeginn als festen Effekten sowie Visite als wiederholte Messung.</p> <p>Datenschnitt: 02/2021</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MDASI-MM: MD Anderson Symptom Inventory for multiple myeloma; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>									

***Fazit Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand des MDASI-MM***

Auf den Skalen *Module Symptom Severity* und *Total Symptom Severity* liegt für die Subgruppenanalyse „Altersgruppe I“ mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von  $< 0,05$  jeweils eine potenzielle Effektmodifikation vor. In der Subgruppe „Altersgruppe I:  $< 75$  Jahre“ zeigen sich dabei keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In der Subgruppe „Altersgruppe I:  $\geq 75$  Jahre“ zeigt sich dagegen auf beiden Skalen jeweils ein signifikanter Unterschied zuungunsten der Kombinationstherapie E-Pd, der die klinische Relevanzschwelle jedoch nicht überschreitet.

Auf der Skala *Total Symptom Severity* liegt darüber hinaus für die Subgruppenanalyse „Kreatinin-Clearance zu Baseline“ mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von  $< 0,05$  eine potenzielle Effektmodifikation vor; hier zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand des MDASI-MM liegen keine Effektmodifikationen vor.

Die Aussagekraft der Subgruppenergebnisse wird insgesamt als zu gering bewertet, als dass eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens gerechtfertigt wäre.

**Subgruppenanalysen Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des MDASI-MM**

Tabelle 4-51: Subgruppenanalysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des MDASI-MM aus Studie ELOQUENT-3 – *Activity Interference* (ITT-Population)

MDASI-MM <i>Activity Interference</i> Subgruppen	E-Pd			Pd			E-Pd vs. Pd		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) <sup>(1)</sup>	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) <sup>(1)</sup>	Mittlere Differenz [95 %-KI]; p-Wert <sup>(1)</sup>	Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(1)</sup>
<b>ECOG-PS II</b>									0,0067
0	25	1,8 (2,4)	-0,1 (0,4)	20	1,7 (1,8)	1,1 (0,5)	-1,2 [-2,4; 0,0]; 0,0458	-0,59 [-1,19; 0,01]	
≥ 1	21	3,4 (3,1)	1,8 (0,4)	20	3,8 (3,2)	0,7 (0,5)	1,1 [-0,1; 2,3]; 0,0770	0,54 [-0,08; 1,16]	
<b>Krankheitsstadium zu Studienbeginn</b>									0,0155
I-II	41	2,6 (2,9)	0,5 (0,3)	35	2,4 (2,5)	1,0 (0,3)	-0,5 [-1,4; 0,4]; 0,2757	-0,25 [-0,70; 0,21]	
III	5	1,5 (1,3)	2,4 (0,8)	5	5,3 (3,3)	-0,4 (1,0)	2,8 [0,3; 5,3]; 0,0300	1,24 [-0,11; 2,60]	
<b>Zytogenetische Abnormalitäten, FISH-Analyse T(4; 14)</b>									0,0103
Ja	6	2,8 (4,2)	-0,9 (0,7)	6	2,4 (3,2)	2,0 (0,8)	-2,9 [-5,1; -0,8]; 0,0076	-1,44 [-2,71; -0,17]	
Nein	33	2,7 (2,7)	1,0 (0,3)	27	2,6 (2,5)	0,9 (0,4)	0,1 [-0,8; 1,1]; 0,8043	0,06 [-0,45; 0,57]	
<p>(1) MMRM basierend auf der Veränderung gegenüber Baseline mit Behandlung, Visite, dem Interaktionsterm Behandlung*Visite, dem jeweiligen Subgruppenmerkmal, dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal und dem Wert zu Studienbeginn als festen Effekten sowie Visite als wiederholte Messung.</p> <p>Datenschnitt: 02/2021</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MDASI-MM: <i>MD Anderson Symptom Inventory for multiple myeloma</i>; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>									

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

Tabelle 4-52: Subgruppenanalysen für den Endpunkt für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des MDASI-MM aus Studie ELOQUENT-3 – *Affective Interference* (ITT-Population)

MDASI-MM <i>Affective Interference</i> Subgruppen	E-Pd			Pd			E-Pd vs. Pd		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) <sup>(1)</sup>	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) <sup>(1)</sup>	Mittlere Differenz [95 %-KI]; p-Wert <sup>(1)</sup>	Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions- tests <sup>(1)</sup>
<b>Geschlecht</b>									0,0262
männlich	26	2,4 (2,8)	0,1 (0,3)	24	1,4 (1,5)	1,2 (0,4)	-1,1 [-2,1; -0,1]; 0,0292	-0,61 [-1,18; -0,04]	
weiblich	20	2,4 (2,8)	1,1 (0,4)	16	1,8 (1,8)	0,5 (0,4)	0,5 [-0,6; 1,7]; 0,3492	0,30 [-0,36; 0,97]	
<p>(1) MMRM basierend auf der Veränderung gegenüber Baseline mit Behandlung, Visite, dem Interaktionsterm Behandlung*Visite, dem jeweiligen Subgruppenmerkmal, dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal und dem Wert zu Studienbeginn als festen Effekten sowie Visite als wiederholte Messung.</p> <p>Datenschnitt: 02/2021</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MDASI-MM: <i>MD Anderson Symptom Inventory for multiple myeloma</i>; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>									

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

Tabelle 4-53: Subgruppenanalysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des MDASI-MM aus Studie ELOQUENT-3 – *Symptom Interference* (ITT-Population)

MDASI-MM <i>Symptom Interference</i> Subgruppen	E-Pd			Pd			E-Pd vs. Pd		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) <sup>(1)</sup>	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) <sup>(1)</sup>	Mittlere Differenz [95 %-KI]; p-Wert <sup>(1)</sup>	Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests <sup>(1)</sup>
<b>ECOG-PS II</b>									0,0326
0	25	1,7 (2,4)	0,0 (0,3)	20	1,4 (1,4)	1,0 (0,4)	-1,0 [-2,1; 0,0]; 0,0587	-0,56 [-1,16; 0,04]	
≥ 1	21	3,3 (2,9)	1,4 (0,4)	20	2,9 (2,3)	0,8 (0,4)	0,6 [-0,5; 1,7]; 0,2760	0,33 [-0,29; 0,95]	
<b>Krankheitsstadium zu Studienbeginn</b>									0,0171
I-II	41	2,5 (2,8)	0,4 (0,3)	35	1,9 (1,8)	1,0 (0,3)	-0,6 [-1,4; 0,2]; 0,1407	-0,33 [-0,79; 0,12]	
III	5	1,9 (1,7)	1,8 (0,7)	5	4,0 (2,5)	-0,5 (0,8)	2,3 [0,0; 4,5]; 0,0455	1,14 [-0,19; 2,48]	
<b>Kreatinin-Clearance zu Baseline</b>									0,0486
< 60	11	2,6 (3,0)	1,1 (0,5)	13	3,6 (2,1)	0,1 (0,5)	1,0 [-0,5; 2,5]; 0,1891	0,52 [-0,30; 1,33]	
≥ 60	34	2,5 (2,6)	0,5 (0,3)	27	1,5 (1,6)	1,3 (0,4)	-0,8 [-1,7; 0,1]; 0,0972	-0,42 [-0,93; 0,09]	

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

MDASI-MM <i>Symptom Interference</i> Subgruppen	E-Pd			Pd			E-Pd vs. Pd		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) <sup>(1)</sup>	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) <sup>(1)</sup>	Mittlere Differenz [95 %-KI]; p-Wert <sup>(1)</sup>	Hedges' g [95 %-KI]	p-Wert des Interaktions-tests <sup>(1)</sup>
<b>Zytogenetische Abnormalitäten, FISH-Analyse T(4; 14)</b>									0,0326
Ja	6	2,9 (4,2)	-0,9 (0,7)	6	2,0 (2,6)	1,5 (0,7)	-2,4 [-4,3; -0,5]; 0,0142	-1,32 [-2,57; -0,07]	
Nein	33	2,6 (2,6)	0,9 (0,3)	27	2,1 (1,9)	0,9 (0,3)	0,0 [-0,8; 0,9]; 0,9511	0,02 [-0,49; 0,52]	
(1) MMRM basierend auf der Veränderung gegenüber Baseline mit Behandlung, Visite, dem Interaktionsterm Behandlung*Visite, dem jeweiligen Subgruppenmerkmal, dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal und dem Wert zu Studienbeginn als festen Effekten sowie Visite als wiederholte Messung. Datenschnitt: 02/2021 KI: Konfidenzintervall; MDASI-MM: <i>MD Anderson Symptom Inventory for multiple myeloma</i> ; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler									

**Fazit Endpunkt Lebensqualität gemessen anhand des MDASI-MM**

Auf der Skala *Activity Interference* liegen bei den Subgruppenanalysen „ECOG-PS II“, „Krankheitsstadium zu Studienbeginn“ und „Zytogenetische Abnormalitäten, FISH-Analyse T(4;14)“ mit p-Werten für den Interaktionsterm von < 0,05 potenzielle Effektmodifikationen vor. In der Subgruppe „ECOG-PS II: 0“ und der Subgruppe „Zytogenetische Abnormalitäten: Ja“ liegt dabei jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie E-Pd vor, der die klinische Relevanzschwelle jedoch nicht überschreitet. In der Subgruppe „Krankheitsstadium zu Studienbeginn: III“ liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Kombinationstherapie E-Pd vor, der die klinische Relevanzschwelle jedoch ebenfalls nicht überschreitet. In den übrigen Subgruppen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Auf der Skala *Affective Interference* liegt für die Subgruppenanalyse „Geschlecht“ mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 eine potenzielle Effektmodifikation vor. In der Subgruppe „Geschlecht: männlich“ liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie E-Pd vor, der die klinische Relevanzschwelle jedoch nicht überschreitet. In der Subgruppe „Geschlecht: weiblich“ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

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

Auf der Skala *Symptom Interference* liegen für die Subgruppenanalysen „ECOG-PS II“, „Krankheitsstadium zu Studienbeginn“, „Kreatinin-Clearance zu Baseline“ und „Zytogenetische Abnormalitäten, FISH-Analyse T(4;14)“ mit p-Werten für den Interaktionsterm von  $< 0,05$  potenzielle Effektmodifikationen vor. In der Subgruppe „Krankheitsstadium zu Studienbeginn: III“ liegt dabei ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Kombinationstherapie E-Pd vor, der die klinische Relevanzschwelle jedoch nicht überschreitet. In der Subgruppe „Zytogenetische Abnormalitäten, FISH-Analyse T(4;14): Ja“ liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie E-Pd vor, der die klinische Relevanzschwelle jedoch ebenfalls nicht überschreitet. In den übrigen Subgruppen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die übrigen Subgruppenanalysen für den Endpunkt Lebensqualität gemessen anhand des MDASI-MM liegen keine Effektmodifikationen vor.

Die Aussagekraft der Subgruppenergebnisse wird insgesamt als zu gering bewertet, als dass eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens gerechtfertigt wäre.

### Subgruppenanalysen Verträglichkeit

Tabelle 4-54: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studie ELOQUENT-3 – Jegliche UE ohne Progressterme (Behandelte Patienten)

Jegliche UE Subgruppen	E-Pd			Pd			E-Pd vs. Pd	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Kaplan-Meier Median in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Kaplan-Meier Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> ; p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions-tests <sup>(3)</sup>
<b>Altersgruppe I</b>								0,0477
< 75 Jahre	47	45 (95,7)	0,23 [0,10; 0,43]	43	42 (97,7)	0,07 [0,03; 0,20]	0,706 [0,461; 1,080]; 0,1337	
≥ 75 Jahre	13	13 (100,0)	0,23 [0,03; 0,26]	12	11 (91,7)	0,34 [0,03; 0,69]	1,915 [0,826; 4,439]; 0,1262	
<b>Altersgruppe II</b>								0,0185
< 65 Jahre	22	21 (95,5)	0,34 [0,03; 0,66]	21	21 (100,0)	0,07 [0,03; 0,10]	0,508 [0,269; 0,961]; 0,0370	
≥ 65 Jahre	38	37 (97,4)	0,23 [0,10; 0,26]	34	32 (94,1)	0,26 [0,03; 0,43]	1,269 [0,748; 2,053]; 0,2771	

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

Jegliche UE Subgruppen	E-Pd			Pd			E-Pd vs. Pd	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Kaplan-Meier Median in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Kaplan-Meier Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> ; p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions-tests <sup>(3)</sup>
<b>Altersgruppe III</b>								0,0332
< 65 Jahre	22	21 (95,5)	0,34 [0,03; 0,66]	21	21 (100,0)	0,07 [0,03; 0,10]	0,508 [0,269; 0,961]; 0,0370	
65 Jahre bis < 75 Jahre	25	24 (96,0)	0,23 [0,10; 0,26]	22	21 (95,5)	0,13 [0,03; 0,33]	1,023 [0,564; 1,854]; 0,8341	
≥ 75 Jahre	13	13 (100)	0,23 [0,10; 0,26]	12	11 (91,7)	0,34 [0,03; 0,69]	1,915 [0,826; 4,439]; 0,1262	
<b>Kreatinin-Clearance zu Baseline</b>								0,0270
< 60 ml/min	14	14 (100,0)	0,08 [0,03; 0,26]	16	15 (93,8)	0,26 [0,03; 0,62]	2,113 [0,957; 4,666]; 0,0559	
≥ 60 ml/min	45	43 (95,6)	0,23 [0,10; 0,46]	39	38 (97,4)	0,07 [0,03; 0,26]	0,698 [0,449; 1,087]; 0,1409	
<p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung als einziger abhängiger Variable.                      (2) Unstratifizierter Log-rank Test.                      (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.</p> <p>Datenschnitt: 02/2021                      HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; UE: unerwünschte Ereignisse</p>								

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

Tabelle 4-55: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit aus Studie ELOQUENT-3 – Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ohne Progesterme (Behandelte Patienten)

Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) Subgruppen	E-Pd			Pd			E-Pd vs. Pd	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Kaplan-Meier Median in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Kaplan-Meier Median in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] <sup>(1)</sup> ; p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktionstests <sup>(3)</sup>
<b>Kreatinin-Clearance zu Baseline</b>								0,0029
< 60 ml/min	14	12 (85,7)	0,54 [0,23; 0,76]	16	12 (75,0)	0,72 [0,62; 4,07]	1,708 [0,760; 3,835]; 0,1748	
$\geq 60$ ml/min	45	30 (66,7)	7,89 [2,17; 14,00]	39	32 (82,1)	1,18 [0,49; 2,40]	0,442 [0,262; 0,745]; 0,0019	
<b>Anzahl der vorangegangenen Therapielinien</b>								0,0072
2-3	35	22 (62,9)	7,89 [1,54; 24,11]	35	31 (88,6)	0,72 [0,62; 1,41]	0,384 [0,216; 0,685]; 0,0009	
$\geq 4$	25	21 (84,0)	0,79 [0,49; 6,47]	20	13 (65,0)	2,40 [0,49; 12,85]	1,257 [0,622; 2,539]; 0,5230	
<p>(1) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung als einziger abhängiger Variable.</p> <p>(2) Unstratifizierter Log-rank Test.</p> <p>(3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.</p> <p>Datenschnitt: 02/2021</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; UE: Unerwünschte Ereignisse</p>								

**Fazit Endpunkt Verträglichkeit**

Beim Endpunkt jegliche UE liegen für die Subgruppenanalyse „Altersgruppe I“, „Altersgruppe II“, „Altersgruppe III“ und „Kreatinin-Clearance zu Baseline“ mit p-Werten für den Interaktionsterm von  $< 0,05$  potenzielle Effektmodifikationen vor. In der Subgruppe „Altersgruppe II:  $< 65$  Jahre“ und der Subgruppe „Altersgruppe III:  $< 65$  Jahre“ zeigt sich jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten der Kombinationstherapie E-Pd. In den übrigen Subgruppen zeigen sich analog zur Gesamtpopulation keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Beim Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ) liegen für die Subgruppen „Kreatinin-Clearance zu Baseline“ und „Anzahl der vorangegangene Therapielinien“ mit p-Werten für den Interaktionsterm von  $< 0,05$  potenzielle Effektmodifikationen vor. In der Subgruppe „Kreatinin-Clearance zu Baseline:  $\geq 60$  ml/min“ und der Subgruppe „Anzahl der vorangegangenen Therapielinien: 2-3“ zeigt sich analog zur Gesamtpopulation jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie E-Pd. In den Subgruppen „Kreatinin-Clearance zu Baseline:  $< 60$  ml/min“ und „Anzahl der vorangegangene Therapielinien:  $\geq 4$ “ zeigen sich dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Für die übrigen Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit liegen keine Effektmodifikationen vor.

Die Aussagekraft der Subgruppenergebnisse wird insgesamt als zu gering bewertet, als dass eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens gerechtfertigt wäre.

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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).

#### Studie CA204-125 (ELOQUENT-3)

- Studienberichte [21-25]
- Studienregistereinträge [12-17]
- Publikationen [26]

#### 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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Entfällt, da keine Informationsbeschaffung für Studien für indirekte Vergleiche durchgeführt wurde.

##### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten

*Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

Entfällt, da keine Studien für indirekte Vergleiche herangezogen wurden.

#### 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 4-56: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

##### 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 drei 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 4-57: 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>
Nicht zutreffend.					

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

Entfällt, da keine Studien für indirekte Vergleiche herangezogen wurden.

*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 &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

*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 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

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

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Entfällt, da keine Studien für indirekte Vergleiche herangezogen wurden.

*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 4-60: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	

Entfällt, da keine Studien für indirekte Vergleiche herangezogen wurden.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.*

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

Entfällt, da keine Studien für indirekte Vergleiche herangezogen wurden.

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.*

Entfällt, da keine Studien für indirekte Vergleiche herangezogen wurden.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

*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).*

Entfällt, da keine Studien für indirekte Vergleiche herangezogen wurden.

#### **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/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Entfällt, da keine Informationsbeschaffung für nicht randomisierte vergleichende Studien durchgeführt wurde.

#### 4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-61: 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		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

#### 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 4-63: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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 4-64: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

*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.*

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

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.*

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

#### **4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende 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).*

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

#### **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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Entfällt, da keine Informationsbeschaffung für weitere Untersuchungen durchgeführt wurde.

#### 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.**

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

#### 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 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.*

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

*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.*

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

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.*

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

*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).*

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

#### 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.*

Der Zusatznutzen von Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom wird in dem vorliegendem Dossier basierend auf der Zulassungsstudie ELOQUENT-3 untersucht. Im Rahmen des Beratungsgesprächs wurden verschiedene Wirkstoffe als gleichwertige zVT durch den G-BA festgelegt. BMS wählt aus diesen Optionen gemäß § 6 Abs. 2a AM-NutzenV zur Herleitung des Zusatznutzens Pomalidomid + Dexamethason aus, da diese Kombinationstherapie auch dem Studienkomparator in ELOQUENT-3 entspricht.

Nach der § 5 Abs. 6 Satz 3 AM-NutzenV werden die im Dossier eingereichten Unterlagen nach Evidenzstufen von Ia bis V definiert (Tabelle 4-67).

Tabelle 4-67: Definitionen der Evidenzstufen nach AM-NutzenV

Evidenzstufe	Definition
Ia	Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib
Ib	Randomisierte klinische Studien
IIa	Systematische Übersichtsarbeiten der Evidenzstufe IIb
IIb	Prospektiv vergleichende Kohortenstudien
III	Retrospektiv vergleichende Studien
IV	Fallserien und andere nicht vergleichende Studien
V	Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologischen Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Konsensuskonferenzen und Berichte von Expertenkomitees

Da es sich bei ELOQUENT-3 um eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische klinische Studie handelt, entspricht diese der Evidenzstufe Ib.

Die Studie wird unter anderem in Deutschland und anderen westlichen Industrieländern (EU, USA, Kanada) durchgeführt, in denen der medizinische Versorgungsstandard mit dem in Deutschland vergleichbar ist. Die Dosierung in den Studienarmen entspricht der zugelassenen Dosierung in Deutschland. Die berichteten Vor- und Folgetherapien decken das in Deutschland verfügbare Medikamentenspektrum ab. Insgesamt 20,5 % der eingeschlossenen Patienten sind asiatischer Herkunft. Bezüglich der Krankheitssymptome, zytogenetischem Profil und klinischer Parameter, für die ein Einfluss auf das Überleben beschrieben ist, bestehen keine relevanten Unterschiede zu westlichen Patienten [27]. Es ist somit von einer guten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wurde anhand der folgenden patientenrelevanten Endpunkte untersucht:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben (*Overall Survival, OS*)
- Morbidität
  - Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS (*EuroQol-5 Dimension Visual Analogue Scale*)
  - Gesundheitszustand gemessen anhand des MDASI-MM (*MD Anderson Symptom Inventory Multiple Myeloma Module*)
- Lebensqualität
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des MDASI-MM
- Verträglichkeit
  - Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE)
  - Schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ )
  - Schwerwiegende UE (SUE)
  - Zum Therapieabbruch führende UE
  - UE von besonderem Interesse

Bei den hier genannten Endpunkten handelt es sich ausnahmslos um patientenrelevante, valide Endpunkte. Mortalität, Krankheitssymptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse sind grundsätzlich patientenrelevant. Alle betrachteten Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene sowie für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Für die Endpunkte Morbidität (EQ-5D VAS und MDASI-MM), Lebensqualität (MDASI-MM) und Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse) wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Insgesamt ist die Aussagekraft der Studie ELOQUENT-3 als hoch einzustufen.

#### **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.

In Tabelle 4-68 werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Pd gegenüber der zVT Pd für die betrachteten Endpunkte im Detail dargestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des Schweregrades des entsprechenden Ereignisses gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV werden für die einzelnen Endpunkte wie folgt bewertet:

Tabelle 4-68: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt RCT	E-Pd vs. Pd Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben (OS)	HR: 0,588 [0,371; 0,930]; <b>0,0217</b> Median [95 %-KI] (Monate): - E-Pd: 29,80 [22,87; 45,67] - Pd: 17,41 [13,83; 27,70]	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Morbidität</b>		
<b>Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-VAS</b>		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
EQ-5D-VAS	MWD: 4,4 [-1,2; 10,1]; 0,1201	
<b>Gesundheitszustand gemessen anhand des MDASI-MM</b>		
Core Symptom Severity	MWD: 0,1 [-0,5; 0,6]; 0,8285	
Module Symptom Severity	MWD: 0,1 [-0,4; 0,6]; 0,5793	
Total Symptom Severity	MWD: 0,1 [-0,5; 0,6]; 0,7987	

Endpunkt RCT	E-Pd vs. Pd Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
<b>Lebensqualität</b>		
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des MDASI-MM</i>		
<i>Activity Interference</i>	MWD: -0,2 [-1,0; 0,7]; 0,7037	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
<i>Affective Interference</i>	MWD: -0,4 [-1,2; 0,4]; 0,3420	
<i>Symptom Interference</i>	MWD: -0,3 [-1,1; 0,5]; 0,4451	
<b>Verträglichkeit</b>		
<i>Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung</i>		
Jegliche UE	HR: 0,838 [0,569; 1,233]; 0,4565	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	HR: 0,621 [0,399; 0,968]; <b>0,0358</b>	
Schwerwiegende UE (SUE)	HR: 0,979 [0,588; 1,628]; 0,9359	
Zum Therapieabbruch führende UE	HR: 0,660 [0,287; 1,520]; 0,3259	
CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; E-Pd: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason; EQ-5D: <i>EuroQol-5 Dimension</i> ; KI: Konfidenzintervall; MDASI-MM: <i>MD Anderson Symptom Inventory Multiple Myeloma Module</i> ; ORR: <i>Objective Response Rate</i> (Gesamtansprechrate); OS: <i>Overall Survival</i> (Gesamtüberleben); Pd: Pomalidomid + Dexamethason; PFS: <i>Progression-free Survival</i> (Progressionsfreies Überleben); RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse		

### **Verlängerung des Gesamtüberlebens (Mortalität)**

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) zeigt sich in der Studie ELOQUENT-3 ein signifikanter Unterschied zugunsten von E-Pd mit einem HR von 0,588 (95%-KI: [0,371; 0,930]). Durch die zusätzliche Gabe von Elotuzumab wird das Mortalitätsrisiko gegenüber dem alleinigen Einsatz von Pd um 41 % gesenkt. Mit 30 Monaten gegenüber 17 Monaten wird unter E-Pd im Vergleich zu Pd ein deutlich längeres medianes Gesamtüberleben erreicht. Hierbei handelt es sich um eine klare Verbesserung der Prognose für Patienten in der Rezidivsituation des Multiplen Myeloms, in welcher eine Heilung nicht erreicht werden kann.

Damit ergibt sich in der Kategorie Mortalität ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von E-Pd im Sinne einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, welcher durch die Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pd begründet ist.

### **Erhaltung des Gesundheitszustandes (Morbidität)**

Für den patientenberichteten Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS und der Symptomskalen des MDASI-MM zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen E-Pd und Pd. Diese Ergebnisse sind vor dem Hintergrund des Vergleichs einer Dreifachkombination gegenüber einer Zweifachkombination und der progredienten Erkrankung als positiv zu bewerten.

Zusammenfassend ist für die krankheitsbedingte Symptomatik in der Kategorie Morbidität **weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen** nachgewiesen.

### ***Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität***

Für die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Lebensqualitätsskalen des MDASI-MM ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen E-Pd und Pd. Diese Ergebnisse sind vor dem Hintergrund des Vergleichs einer Dreifachkombination gegenüber einer Zweifachkombination und der progredienten Erkrankung als positiv zu bewerten.

Zusammenfassend ist für die Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität **weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen** nachgewiesen.

### ***Verträglichkeit***

Die Vermeidung schwerer unerwünschter Ereignisse stellt für die Patienten einen großen Vorteil dar. In der Studie ELOQUENT-3 war das Risiko für schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) unter E-Pd statistisch signifikant geringer als unter Pd (HR [95 %-KI]: 0,621 [0,399; 0,968]). Darüber hinaus zeigen sich bei den übrigen UE trotz der zusätzlichen Gabe von Elotuzumab keine statistisch signifikanten Unterschiede zuungunsten von E-Pd.

Damit ergibt sich in der Kategorie Verträglichkeit ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von E-Pd im Sinne einer bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, der durch eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pd begründet ist.

### ***Subgruppenanalysen***

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studie ELOQUENT-3 sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation. Bei den Interaktionstests für die betrachteten Subgruppen sind nur vereinzelt Belege für potenzielle Effektmodifikationen zu sehen, ohne dass sich dabei über die Endpunkte hinweg ein Muster zeigt. Somit lässt sich aus den Subgruppenanalysen kein Nachweis ableiten, dass bestimmte Patientengruppen in nennenswert stärkerem oder geringerem Umfang von einer Dreifachkombination mit E-Pd im Vergleich zu Pd profitieren. Daher werden ausschließlich die **Ergebnisse aus der Gesamtpopulation** für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

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

In der Gesamtschau sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid und Dexamethason folgende Ergebnisse zu berücksichtigen:

- **Mortalität:** Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen beim Gesamtüberleben

- **Verträglichkeit:** Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei den schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
- Zusätzlich zu den Ergebnissen mit signifikanten Unterschieden sind zudem folgende Ergebnisse zu berücksichtigen:
  - Keine klinisch relevante Veränderung des Gesundheitszustands und der Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe
  - Keine Nachteile in den übrigen UE-Kategorien trotz zusätzlicher Gabe von Elotuzumab

Zusammenfassend ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von E-Pd im Sinne von § 5 Abs. 7 AM-NutzenV. Gegenüber der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird mit E-Pd eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens erzielt, welcher durch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen begründet ist. Diese Ergebnisse gelten für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen.

#### 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 4-69: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit rezidiertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben	Zusatznutzen beträchtlich (Wahrscheinlichkeit: Hinweis)

#### 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.*

Entfällt.

#### **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.*

Entfällt.

#### **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.*

Entfällt.

#### **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>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</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

<sup>17</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>18</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.

<sup>19</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</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.*

Entfällt.

---

<sup>20</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

## 4.6 Referenzliste

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Elotuzumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4241/2020-04-02\\_AM-RL-XII\\_Elotuzumab\\_D-490\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4241/2020-04-02_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-490_BAnz.pdf).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Elotuzumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6478/2020-04-02\\_AM-RL-XII\\_Elotuzumab\\_D-490\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6478/2020-04-02_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-490_TrG.pdf).
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): Allgemeine Methoden, Version 6.0. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-6-0.pdf?rev=180500>.
4. Hanaizi Z, Flores B, Hemmings R, Camarero J, Sancho-Lopez A, Salmonson T, et al. (2015): The European medicines agency review of pomalidomide in combination with low-dose dexamethasone for the treatment of adult patients with multiple myeloma: summary of the scientific assessment of the committee for medicinal products for human use. *The oncologist*; 20(3):329-34.
5. Cleeland CS, Mendoza TR, Wang XS, Chou C, Harle MT, Morrissey M, et al. (2000): Assessing symptom distress in cancer patients: the M.D. Anderson Symptom Inventory. *Cancer*; 89(7):1634-46.
6. Jones D, Vichaya EG, Wang XS, Williams LA, Shah ND, Thomas SK, et al. (2013): Validation of the M. D. Anderson Symptom Inventory multiple myeloma module. *Journal of hematology & oncology*; 6:13.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-271, Elotuzumab - VERTRAULICH.
8. Pickard AS, Neary MP, Cella D (2007): Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health and quality of life outcomes*; 5:70.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): 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 - Bosutinib (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostizierte Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase). [Zugriff: 08.04.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5449/2018-11-22\\_AM-RL-XII\\_Bosutinib\\_D-355\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5449/2018-11-22_AM-RL-XII_Bosutinib_D-355_TrG.pdf).

10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Enzalutamid (Neubewertung nach Fristablauf: nicht-metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom). [Zugriff: 29.04.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4534/2020-11-05\\_AM-RL-XII\\_Enzalutamid\\_D-541\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4534/2020-11-05_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-541_BAnz.pdf).
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason). [Zugriff: 29.04.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4424/2020-08-20\\_AM-RL-XII\\_Daratumumab\\_D-521\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4424/2020-08-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-521_BAnz.pdf).
12. Bristol-Myers Squibb (2015): CA204-125 2014-003282-19 ( EudraCT Number ) - An Open Label, Randomized Phase 2 Trial of Pomalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (ELOQUENT-3) - ClinicalTrials.gov (NCT02654132). Stand des Eintrags: 14.07.2020. [Zugriff: 08.06.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02654132>
13. Bristol-Myers Squibb (2015): 2014-003282-19 CA204-125 - An Open Label, Randomized Phase 2 Trial of Pomalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (ELOQUENT-3) - WHO ICTRP (NCT02654132). Stand des Eintrags: 12.12.2020. [Zugriff: 08.06.2021]. URL: <https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=NCT02654132>
14. Bristol-Myers Squibb (2016): 2014-003282-19 CA204-125 NCT02654132 - An Open Label, Randomized Phase 2 Trial of Pomalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma - WHO ICTRP (DRKS00010601). Stand des Eintrags: 22.02.2021. [Zugriff: 08.06.2021]. URL: <https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010601>
15. Bristol-Myers Squibb K.K (2016): An Open Label, Randomized Phase 2 Trial of Pomalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in relapsed and refractory Multiple Myeloma - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-163245). Stand des Eintrags: 09.01.2020. [Zugriff: 08.06.2021]. URL: <https://ictrptest.azurewebsites.net/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163245>
16. Bristol-Myers Squibb International Corporation (2016): CA204-125 - An Open Label, Randomized Phase 2 Trial of Pomalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in relapsed and refractory Multiple Myeloma. - EU-CTR (2014-003282-19). [Zugriff: 08.06.2021]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-003282-19](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003282-19)
17. Bristol-Myers Squibb International Corporation (2014): An Open Label, Randomized Phase 2 Trial of Pomalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in relapsed and refractory Multiple Myeloma. - PharmNet.Bund (2014-003282-19). [Zugriff: 08.06.2021]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>
18. Bristol-Myers Squibb (2019): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Elotuzumab (EMPLICITI®) Modul 4 B. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3348/2019-09-19\\_Modul4B\\_Elotuzumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3348/2019-09-19_Modul4B_Elotuzumab.pdf).

19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2019): Elotuzumab (multiples Myelom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, A19-80. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3349/2019-10-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Elotuzumab\\_D-490.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3349/2019-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Elotuzumab_D-490.pdf).
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): Elotuzumab (multiples Myelom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, A19-80 - Addendum zum Auftrag A19-80. [Zugriff: 08.04.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3474/2020-04-02\\_Addendum-IQWiG\\_Elotuzumab\\_D-490.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3474/2020-04-02_Addendum-IQWiG_Elotuzumab_D-490.pdf).
21. Bristol-Myers Squibb (2018): Elotuzumab - Final clinical study report for study CA204125; An open label, randomized phase 2 trial of pomalidomide/dexamethasone with or without elotuzumab in relapsed and refractory multiple myeloma - VERTRAULICH.
22. Bristol-Myers Squibb (2018): Elotuzumab - Addendum 01 for Study CA204125; An open label, randomized phase 2 trial of pomalidomide/dexamethasone with or without elotuzumab in relapsed and refractory multiple myeloma - VERTRAULICH.
23. Bristol-Myers Squibb (2018): Elotuzumab - Addendum 02 to Final Clinical Study Report for Study CA204125; An open label, randomized phase 2 trial of pomalidomide/dexamethasone with or without elotuzumab in relapsed and refractory multiple myeloma - VERTRAULICH.
24. Bristol-Myers Squibb (2018): Elotuzumab - Erratum to Final Clinical Study Report for Study CA204125; An open label, randomized phase 2 trial of pomalidomide/dexamethasone with or without elotuzumab in relapsed and refractory multiple myeloma - VERTRAULICH.
25. Bristol-Myers Squibb (2021): Elotuzumab - Addendum 03 to Final Clinical Study Report for Study CA204125; An open label, randomized phase 2 trial of pomalidomide/dexamethasone with or without elotuzumab in relapsed and refractory multiple myeloma - VERTRAULICH.
26. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, et al. (2018): Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New England journal of medicine*; 379(19):1811-22.
27. Kim K, Lee JH, Kim JS, Min CK, Yoon SS, Shimizu K, et al. (2014): Clinical profiles of multiple myeloma in Asia-An Asian Myeloma Network study. *American journal of hematology*; 89(7):751-6.
28. International Conference on Harmonisation (ICH) (1993): ICH harmonised tripartite guideline: Studies in support of special populations: geriatrics E7. Current step 4 version dated 24 June 1993. [Zugriff: 30.04.2021]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-7-studies-support-special-populations-geriatrics-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-7-studies-support-special-populations-geriatrics-step-5_en.pdf).
29. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association : JMLA*; 94(4):451-5.

**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>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>21</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>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily Updates	
<b>Datum der Suche</b>	06.04.2021	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to April 05, 2021	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al., 2006 [29]	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	elotuzumab*.mp. <sup>a</sup>	325
2	empliciti*.mp.	11
3	BMS-901608.mp.	1
4	BMS901608.mp.	0
5	„BMS 901608“.mp.	1
6	HuLuc63.mp.	10
7	HuLuc-63.mp.	2
8	„HuLuc 63“.mp.	2
9	PDL-063.mp.	1
10	PDL063.mp.	1
11	„PDL 063“.mp.	1
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	328
13	randomized controlled trial.pt.	526302
14	randomized.mp.	890660
15	placebo.mp.	223887
16	13 or 14 or 15	955912
17	12 and 16	39
<sup>a</sup> kein MeSH-Term verfügbar		

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid SP	
<b>Datum der Suche</b>	06.04.2021	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2021 April 05	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al., 2006 [29]	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	elotuzumab*.mp.	1284
2	empliciti*.mp.	58
3	BMS-901608.mp.	3
4	BMS901608.mp.	1
5	„BMS 901608“.mp.	3
6	HuLuc63.mp.	26
7	HuLuc-63.mp.	13
8	„HuLuc 63“.mp.	13
9	PDL-063.mp.	2
10	PDL063.mp.	0
11	„PDL 063“.mp.	2
12	elotuzumab/	1202
13	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	1292
14	random*.tw.	1.660.604
15	placebo*.mp.	474.822
16	double-blind*.tw.	220.199
17	14 or 15 or 16	1.922.473
18	13 and 17	214

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	06.04.2021	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Nur klinische Studien ( <i>Trials</i> ) in #12	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	elotuzumab*	115
2	empliciti*	5
3	BMS901608*	0
4	BMS-901608*	6
5	„BMS 901608“	6
6	HuLuc63*	6
7	HuLuc-63*	0
8	„HuLuc 63“	0
9	PDL063*	0
10	PDL-063*	0
11	„PDL 063“	0
12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	115
13	<i>Trials</i> in #12	113

**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/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 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 jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank 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/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

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

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	05.04.2021
<b>Suchstrategie<sup>a</sup></b>	elotuzumab OR Empliciti OR BMS-901608 OR BMS901608 OR "BMS 901608" OR HuLuc63 OR HuLuc-63 OR "HuLuc 63" OR PDL-063 OR PDL063 OR "PDL 063"
<b>Treffer</b>	<b>57</b>
<sup>a</sup> Aufgrund der Vielzahl der Suchbegriffe wurde die Suche über Expert Search durchgeführt (Zugang unter <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/results/refine?&amp;show_xprt=Y">https://clinicaltrials.gov/ct2/results/refine?&amp;show_xprt=Y</a> )	

<b>Studienregister</b>	ICTRP Search Portal der WHO
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://ictrptest.azurewebsites.net/Default.aspx">https://ictrptest.azurewebsites.net/Default.aspx</a> <sup>(1)</sup>
<b>Datum der Suche</b>	05.04.2021
<b>Suchstrategie</b>	elotuzumab OR Empliciti OR BMS-901608 OR BMS901608 OR "BMS 901608" OR HuLuc63 OR HuLuc-63 OR "HuLuc 63" OR PDL-063 OR PDL063 OR "PDL 063"
<b>Treffer</b>	<b>118</b> Einträge zu <b>70</b> Studien
(1) Ersatzweise verwendet, da <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a> auf Grund der Überlastung der WHO-Seite infolge der Covid 19-Pandemie nicht funktionierte.	

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	05.04.2021
<b>Suchstrategie<sup>a</sup></b>	elotuzumab OR Empliciti OR BMS-901608 OR BMS901608 OR "BMS 901608" OR HuLuc63 OR HuLuc-63 OR "HuLuc 63" OR PDL-063 OR PDL063 OR "PDL 063"
<b>Treffer</b>	<b>15</b>
<sup>a</sup> : Keine Verwendung der Advanced Search bzw. Search tools, um die Suche nicht einzuschränken.	

**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**

#	Quelle	Ausschlussgrund
01	Killock D (2019): Second elotuzumab triplet efficacious in MM. Nature Reviews Clinical Oncology. 16(2):67, 2019 02.	A6
02	Rasche L (2019): Therapie des multiplen Myeloms mit Elotuzumab plus Pomalidomid und Dexamethason. Der Internist Volume 60, pages 658–660 (2019)	A6

#### **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/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen 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	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov		
1	Natalie Callendar (2020). Phase II Study of Immunomaintenance Using Pomalidomide With Elotuzumab after Second Autologous Transplant (Immuno-POWER Trial): Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-MM19-428 - ClinicalTrials.gov.	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
2	M.D. Anderson Cancer Center (2020). A Pilot Study of the Anti-SLAMF7 Monoclonal Antibody, Elotuzumab, in Patients With Myelofibrosis - ClinicalTrials.gov.	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
3	Multiple Myeloma Research Consortium (2019). A Phase I/II Assessment of Combination Immuno-Oncology Drugs Elotuzumab, Anti-LAG-3 (BMS-986016) and Anti-TIGIT (BMS-986207) - ClinicalTrials.gov.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
4	Wuerzburg University Hospital (2018). Elotuzumab in Combination With Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone (E-KRd) Versus KRd Prior to and Following Auto-SCT in Newly Diagnosed Multiple Myeloma and Subsequent Maintenance With Elotuzumab and Lenalidomide Versus Single-Agent Lenalidomide- A Phase III Study by DSMM - ClinicalTrials.gov.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
5	Mayo Clinic (2018). Phase II Trial of Sequential Treatment of Multiple Myeloma With Antibody Therapy - ClinicalTrials.gov.	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
6	Bristol-Myers Squibb (2018). Emlipiciti (Elotuzumab) Postmarketing Surveillance in Korean Patients With Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov.	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
7	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2018). A Randomized Parallel Phase 2 Study of Elotuzumab Plus Lenalidomide (Elo/Rev) for the Treatment of Serologic Relapse/Progression While on Lenalidomide Maintenance for Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
8	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2017). Induction and Consolidation With Elotuzumab Before and After Peripheral Stem Cell Autologous Graft in Elderly Patients With Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov.	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt

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

9	Saad Z. Usmani and Md (2017). LCI-HEM-MYE-CRD-002: A Phase II Study of Carfilzomib- Revlimid-Dexamethasone-Elotuzumab in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
10	Fate Therapeutics (2020). A Phase I, Open-Label, Multicenter Study of FT538 as Monotherapy in Relapsed/Refractory Acute Myelogenous Leukemia and in Combination With Monoclonal Antibodies in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
11	Dana-Farber Cancer Institute (2017). An Exploratory Study to Evaluate the Combination of Elotuzumab and Nivolumab With and Without Pomalidomide in Relapsed Refractory Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
12	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute (2017). A Randomized Phase 2 Trial of Lenalidomide/ Dexamethasone/ Elotuzumab +/- Cyclophosphamide Followed by Lenalidomide/ Dexamethasone/Elotuzumab Maintenance as Second-Line Therapy for Patients With Relapsed AL Amyloidosis - ClinicalTrials.gov.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
13	Raija Silvennoinen (2017). Phase 2 Study of Carfilzomib + Elotuzumab + Dexamethasone for Relapsed or Progressed Multiple Myeloma After 1-3 Prior Treatment Lines - ClinicalTrials.gov.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
14	Bristol-Myers Squibb (2017). Expanded Access to Elotuzumab (Empliciti) for Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov.	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
15	Oncotherapeutics (2017). A Phase 2 Trial of the Efficacy and Safety of Elotuzumab in Combination With Pomalidomide, Carfilzomib and Dexamethasone Among High Risk Relapsed/ Refractory Multiple Myeloma Patients - ClinicalTrials.gov.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
16	Washington University School of Medicine (2017). A Phase II Study of Elotuzumab, Pomalidomide, & Dexamethasone (Elo-Pom-Dex) With Second Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
17	University of Arkansas (2016). 2015-10: A Phase II Pilot Study of Expanded Natural Killer Cells and Elotuzumab to Eradicate High-Risk Myeloma Post Autologous Stem Cell Transplant - ClinicalTrials.gov.	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
18	Bristol-Myers Squibb (2016). Elotuzumab Safety Surveillance In Japanese Patients With Relapse Or Refractory Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov.	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
19	University of Chicago (2016). Open-label, Single-arm, Phase 2 Study of Initial Treatment With Elotuzumab, Carfilzomib (Kyprolis), Lenalidomide (Revlimid) and Low Dose Dexamethasone (E-KRd) in Newly Diagnosed, Multiple Myeloma Requiring Systemic Chemotherapy - ClinicalTrials.gov.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
20	Scri Development Innovations and Llc (2016). Phase 2 Study Assessing Feasibility and Tolerance of the Combination of Elotuzumab, Lenalidomide and Dexamethasone in Induction, Consolidation and Maintenance Treatment of Transplant-Eligible	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt

	Patients Newly Diagnosed With Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov.	
21	Bristol-Myers Squibb (2016). Early Patient Access Treatment Use Protocol CA204-220 - ClinicalTrials.gov.	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
22	Bristol-Myers Squibb (2016). Continuing Treatment for Subjects Who Have Participated in a Prior Protocol Investigating Elotuzumab - ClinicalTrials.gov.	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
23	Massachusetts General Hospital (2016). A Phase II Study of Elotuzumab in Combination With Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
24	Hearn Jay Cho (2016). Phase 1 Study of Elotuzumab in Combination With Autologous Stem Cell Transplantation and Lenalidomide Maintenance for Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
25	Bristol-Myers Squibb (2015). An Open Label, Randomized Phase 2 Trial of Pomalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (ELOQUENT-3) - ClinicalTrials.gov.	Einschluss
26	Bristol-Myers Squibb (2015). A Phase 2, Multiple Cohort Study of Elotuzumab in Combination With Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone (EPd), and in Combination With Nivolumab (EN), in Patients With Multiple Myeloma Relapsed or Refractory to Prior Treatment With Lenalidomide. - ClinicalTrials.gov.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
27	Sundar Jagannath (2015). Expanded Access Single Named Patient Program With Elotuzumab (BMS-901608) for the Treatment of Patient R-A With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov.	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
28	University of Heidelberg Medical Center (2015). A Randomized Phase III Trial on the Effect of Elotuzumab in VRD Induction Consolidation and Lenalidomide Maintenance in Patients With Newly Diagnosed Myeloma - ClinicalTrials.gov.	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
29	M.D. Anderson Cancer Center (2015). Phase II Study of the Combination of Elotuzumab With Lenalidomide as Maintenance Therapy Post Autologous Stem Cell Transplant in Patients With Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov.	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
30	Dana-Farber Cancer Institute (2015). An Open-Label, Single Arm, Phase 2a Study of Bortezomib, Lenalidomide, Dexamethasone and Elotuzumab in Newly Diagnosed Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov.	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
31	Dana-Farber Cancer Institute (2014). E- PRISM: Precision Intervention Smoldering Myeloma: Phase II Trial of Combination of Elotuzumab, Lenalidomide and Dexamethasone in High-Risk Smoldering Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov.	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
32	Bristol-Myers Squibb (2014). A Phase 2, Randomized, Open Label Trial of Lenalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma in Japan - ClinicalTrials.gov.	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
33	Bristol-Myers Squibb (2014). A Phase I Open Label Dose Escalation and Randomized Cohort Expansion Study of the Safety and Tolerability of Elotuzumab (BMS-901608) Administered in	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

	Combination With Either Lirilumab (BMS-986015) or Urelumab (BMS-663513) in Subjects With Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov.	
34	Bristol-Myers Squibb (2015). Expanded Access Treatment Protocol CA204-143 - ClinicalTrials.gov.	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
35	Bristol-Myers Squibb (2014). A Phase 2 Single Arm Study of Safety of Elotuzumab Administered Over Approximately 60 Minutes in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone for Newly Diagnosed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients - ClinicalTrials.gov.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
36	Bristol-Myers Squibb (2013). A Phase 3, Randomized, Open Label Trial of Lenalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
37	University of Arkansas (2017). University of Arkansas (UARK# 2017-03): A Single-Arm, Open-label Study of Anti-SLAMF7 mAb Therapy After Autologous Stem Cell Transplant in Patients With Multiple Myeloma (Total Therapy 8) - ClinicalTrials.gov.	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
38	Bristol-Myers Squibb (2016). An Open-Label, Randomized Phase 3 Trial of Combinations of Nivolumab, Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
39	M.D. Anderson Cancer Center (2012). Phase II Study of Umbilical Cord Blood-Derived Natural Killer Cells in Conjunction With Elotuzumab, Lenalidomide and High Dose Melphalan Followed by Autologous Stem Cell Transplant for Patients With Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
40	Southwest Oncology Group (2012). A Randomized Phase I/II Study of Optimal Induction Therapy of Bortezomib, Dexamethasone and Lenalidomide With or Without Elotuzumab (NSC-764479) for Newly Diagnosed High Risk Multiple Myeloma (HRMM) - ClinicalTrials.gov.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
41	Bristol-Myers Squibb (2012). Phase 2a Single-Arm Safety Study of Elotuzumab in Combination With Thalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
42	Bristol-Myers Squibb (2011). A Phase 2, Randomized Study of Bortezomib/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
43	Bristol-Myers Squibb (2011). A Phase 2 Biomarker Study of Elotuzumab (Humanized Anti-CS1 Monoclonal IgG1 Antibody) Monotherapy to Assess the Association Between NK Cell Status and Efficacy in High Risk Smoldering Myeloma - ClinicalTrials.gov.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
44	Bristol-Myers Squibb (2011). PH Ib Study of Elotuzumab in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Multiple Myeloma and Normal Renal Function, Severe Renal Impairment, or End Stage Renal Disease Requiring Dialysis - ClinicalTrials.gov.	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt

45	Pethema Foundation (2017). Not Provided - ClinicalTrials.gov.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
46	Bristol-Myers Squibb (2011). A Phase 3, Randomized, Open Label Trial of Lenalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
47	Bristol-Myers Squibb (2010). Phase 1 Multiple Ascending Dose Study of Elotuzumab (BMS-901608) in Combination With Lenalidomide/Low-dose Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma in Japan - ClinicalTrials.gov.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
48	Bristol-Myers Squibb (2010). Phase 3, Randomized, Open Label Trial of Lenalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM) - ClinicalTrials.gov.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
49	AbbVie (2008). A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label, Dose-escalation Study of Elotuzumab (Humanized Anti-CS1 Monoclonal IgG1 Antibody) in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
50	Abbott (2008). A Phase 1/2, Multi-center, Open-label, Dose-escalation Study of Elotuzumab(Humanized Anti-CS1 Monoclonal IgG1 Antibody) and Bortezomib in Subjects With Multiple Myeloma Following One to Three Prior Therapies. - ClinicalTrials.gov.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
51	Celgene (2018). A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label Study to Compare the Efficacy and Safety of bb2121 Versus Standard Regimens in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (KarMMa-3) - ClinicalTrials.gov.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
52	Facet Biotech (2007). Phase I, Multi-Center, Open-Label, Dose Escalation Study of HuLuc63 (Humanized Anti-CS1 Monoclonal IgG1 Antibody) in Subjects With Advanced Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov.	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
53	Karyopharm Therapeutics Inc (2015). A Phase 1b/2 Study of Selinexor (KPT-330) in Combination With Backbone Treatments for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma and Newly Diagnosed Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov.	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
54	Masonic Cancer Center and University of Minnesota (2017). A Phase I Trial Testing NAM Expanded Haploidentical or Mismatched Related Donor Natural Killer (NK) Cells Followed by a Short Course of IL-2 for the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma and Relapsed/Refractory CD20+ Non-Hodgkin Lymphoma - ClinicalTrials.gov.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
55	National University Hospital and Singapore (2017). Phase 2 Study of Daratumumab in Combination With Thalidomide and Dexamethasone in Relapse and or Refractory Myeloma - ClinicalTrials.gov.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
56	University of Arkansas (2016). 2015-09: A Phase II Randomized, Open-label Study of Anti-SLAMF7 mAb During Maintenance Therapy Versus Standard Maintenance Therapy in Gene Expression Profiling (GEP)- Defined Low Risk Multiple Myeloma	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt

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

	Patients With High Risk Cytogenetic Abnormalities - ClinicalTrials.gov.	
57	University of California and San Francisco (2019). A Phase II Study, Evaluating the Efficacy of Montelukast in Reducing the Incidence and Severity of Monoclonal Antibodies Associated Infusion Reactions - ClinicalTrials.gov.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
EU Clinical Trials Register		
58	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2011). A Phase 3, Randomized, Open Label Trial of Lenalidomide/dexamethasone With or Without Elotuzumab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma - EU-CTR.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
59	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2020). Continuing Treatment for Subjects Who Have Participated in a Prior Protocol Investigating Elotuzumab - EU-CTR.	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
60	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2016). An Open Label, Randomized Phase 2 Trial of Pomalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in relapsed and refractory Multiple Myeloma. - EU-CTR.	Einschluss
61	Ruprecht-Karls-University Heidelberg and Medical Faculty represented by University Hospital Heidelberg (2014). A randomized phase III trial on the effect of elotuzumab in VRD induction consolidation and lenalidomide maintenance in patients with newly diagnosed myeloma - EU-CTR.	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
62	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2017). Myeloma - EU-CTR.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
63	Helsinki University Central Hospital (2016). Phase 2 study of carfilzomib + elotuzumab + dexamethasone for relapsed or progressed multiple myeloma after 1-3 prior treatment lines - EU-CTR.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
64	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2011). A Phase 3, Randomized, Open Label Trial of Lenalidomide/dexamethasone With or Without Elotuzumab in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma. - EU-CTR.	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
65	University Hospital Wuerzburg (2017). A phase III study by DSMM (Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom) - EU-CTR.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
66	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2012). Phase 2a Single-Arm Safety Study of Elotuzumab in Combination with Thalidomide and Dexamethasone in Subjects with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma - EU-CTR.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
67	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2011). A Phase 2, Randomized Study of Bortezomib/dexamethasone With or Without Elotuzumab in Subjects with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. - EU-CTR.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
68	Facet Biotech Corporation (2010). A Phase 1b/II, Multicenter, Open-Label, Dose-Escalation Study of Elotuzumab (Humanized Anti-CS1 Monoclonal IgG1 Antibody) in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects with Relapsed Multiple Myeloma. - EU-CTR.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
69	Celgene Corporation (2019). A Phase 1/2, Multicenter, Open-label, Study to Determine the Recommended Dose and Regimen,	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

	and Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of CC-92480 in Combination with Standard Treatments in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) and Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) - EU-CTR.	
70	Medical Centre Leeuwarden (2018). Efficacy of a predefined vitamin D dosing regimen in vitamin D-insufficient multiple myeloma patients. - EU-CTR.	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
71	Assistance Publique - Hopitaux De Paris (2017). Na - Eu-Ctr.	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
72	Celgene Corporation (2019). A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open Label Study to Compare the Efficacy and Safety of BB2121 Versus Standard Regimens in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (KarMMa-3) - EU-CTR.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
<b>WHO ICTRP</b>		
73	Japan Red Cross Medical Center No (2020). Multicenter retrospective analysis of Elotuzumab, lenalidomide plus dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma - Multicenter retrospective analysis of Elotuzumab, lenalidomide plus dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
74	Fate Therapeutics Yes (2020). A Phase I, Open-Label, Multicenter Study of FT538 as Monotherapy in Relapsed/Refractory Acute Myelogenous Leukemia and in Combination With Monoclonal Antibodies in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
75	Natalie Callendar Yes (2020). Phase II Study of Immunomaintenance Using Pomalidomide With Elotuzumab after Second Autologous Transplant (Immuno-POWER Trial): Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-MM19-428.	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
76	M.D. Anderson Cancer Center Yes (2020). A Pilot Study of the Anti-SLAMF7 Monoclonal Antibody, Elotuzumab, in Patients With Myelofibrosis.	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
77	Junji Tanaka No (2020). NK cell therapy with Elotuzumab following autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma patients - NK cell therapy for myeloma MRD after ASCT.	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
78	Multiple Myeloma Research Consortium Yes (2019). A Phase I/II Assessment of Combination Immuno-Oncology Drugs Elotuzumab, Anti-LAG-3 (BMS-986016) and Anti-TIGIT (BMS-986207).	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
79	Gifu university hospital No (2019). Evaluation of efficacy and safety of dose-escalating lenalidomide and dexamethasone (Ld) therapy and adapted therapy adding elotuzumab with insufficient efficacy by Ld therapy in newly diagnosed, transplant ineligible multiple myeloma patients (DELAYED study) - Evaluation of efficacy and safety of dose-escalating lenalidomide and dexamethasone (Ld) therapy and adapted therapy adding elotuzumab with insufficient efficacy by Ld therapy in newly diagnosed, transplant ineligible multiple myeloma patients (DELAYED study).	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

80	Wuerzburg University Hospital Yes (2018). Elotuzumab in Combination With Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone (E-KRd) Versus KRd Prior to and Following Auto-SCT in Newly Diagnosed Multiple Myeloma and Subsequent Maintenance With Elotuzumab and Lenalidomide Versus Single-Agent Lenalidomide- A Phase III Study by DSMM.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
81	Mayo Clinic Yes (2018). Phase II Trial of Sequential Treatment of Multiple Myeloma With Antibody Therapy.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
82	Bristol-Myers Squibb Yes (2018). Empliciti (Elotuzumab) Postmarketing Surveillance in Korean Patients With Multiple Myeloma.	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
83	Celgene Yes (2018). A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label Study to Compare the Efficacy and Safety of bb2121 Versus Standard Regimens in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (KarMMa-3).	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
84	Department of Hematology and Tokyo Women&#39;s University No (2018). NK cell therapy with Elotuzumab following autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma patients - NK cell therapy for myeloma MRD after ASCT.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
85	North Japan Hematology Study Group No (2018). &#x20;.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
86	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Yes (2018). A Randomized Parallel Phase 2 Study of Elotuzumab Plus Lenalidomide (Elo/Rev) for the Treatment of Serologic Relapse/Progression While on Lenalidomide Maintenance for Multiple Myeloma.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
87	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris Yes (2017). Induction and Consolidation With Elotuzumab Before and After Peripheral Stem Cell Autologous Graft in Elderly Patients With Multiple Myeloma.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
88	Saad Z. Usmani and Md Yes (2017). LCI-HEM-MYE-CRD-002: A Phase II Study of Carfilzomib- Revlimid-Dexamethasone-Elotuzumab in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
89	Assistance Publique - Hopitaux De Paris Yes (2017). Na - Ifm2016-03.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
90	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute Yes (2017). A Randomized Phase 2 Trial of Lenalidomide/ Dexamethasone/ Elotuzumab +/- Cyclophosphamide Followed by Lenalidomide/ Dexamethasone/Elotuzumab Maintenance as Second-Line Therapy for Patients With Relapsed AL Amyloidosis.	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
91	Dana-Farber Cancer Institute Yes (2017). An Exploratory Study to Evaluate the Combination of Elotuzumab and Nivolumab With and Without Pomalidomide in Relapsed Refractory Multiple Myeloma.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
92	University of Arkansas Yes (2017). University of Arkansas (UARK# 2017-03): A Single-Arm, Open-label Study of Anti-	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

	SLAMF7 mAb Therapy After Autologous Stem Cell Transplant in Patients With Multiple Myeloma (Total Therapy 8).	
93	Raija Silvennoinen Yes (2017). Phase 2 Study of Carfilzomib + Elotuzumab + Dexamethasone for Relapsed or Progressed Multiple Myeloma After 1-3 Prior Treatment Lines.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
94	Bristol-Myers Squibb Yes (2017). Expanded Access to Elotuzumab (Empliciti) for Multiple Myeloma.	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
95	Oncotherapeutics Yes (2017). A Phase 2 Trial of the Efficacy and Safety of Elotuzumab in Combination With Pomalidomide, Carfilzomib and Dexamethasone Among High Risk Relapsed/ Refractory Multiple Myeloma Patients.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
96	Washington University School of Medicine Yes (2017). A Phase II Study of Elotuzumab, Pomalidomide, & Dexamethasone (Elo-Pom-Dex) With Second Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed Multiple Myeloma.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
97	Pethema Foundation Yes (2017).	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
98	Helsinki University Central Hospital Yes (2016). Phase 2 study of carfilzomib + elotuzumab + dexamethasone for relapsed or progressed multiple myeloma after 1-3 prior treatment lines.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
99	University of Arkansas Yes (2016). 2015-10: A Phase II Pilot Study of Expanded Natural Killer Cells and Elotuzumab to Eradicate High-Risk Myeloma Post Autologous Stem Cell Transplant.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
100	University of Arkansas Yes (2016). 2015-09: A Phase II Randomized, Open-label Study of Anti-SLAMF7 mAb During Maintenance Therapy Versus Standard Maintenance Therapy in Gene Expression Profiling (GEP)- Defined Low Risk Multiple Myeloma Patients With High Risk Cytogenetic Abnormalities.	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
101	Bristol-Myers Squibb Yes (2016). Elotuzumab Safety Surveillance In Japanese Patients With Relapse Or Refractory Multiple Myeloma.	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
102	University of Chicago Yes (2016). Open-label, Single-arm, Phase 2 Study of Initial Treatment With Elotuzumab, Carfilzomib (Kyprolis), Lenalidomide (Revlimid) and Low Dose Dexamethasone (E-KRd) in Newly Diagnosed, Multiple Myeloma Requiring Systemic Chemotherapy.	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
103	Bristol-Myers Squibb K.K. Yes (2016). An Expanded Access Program for Elotuzumab in Combination With Lenalidomide Plus Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma in Japan.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
104	Australasian Leukaemia and Lymphoma Group Yes (2016). A Multicentre Phase 3 Trial Comparing Elotuzumab-Cyclophosphamide-Thalidomide-Dexamethasone (E-CTD) with Cyclophosphamide-Thalidomide-Dexamethasone (CTD) for the Treatment of Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM).	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

105	Bristol-Myers Squibb Yes (2016). An Expanded Access Program for Elotuzumab in Combination With Lenalidomide Plus Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma in Japan.	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
106	Scri Development Innovations and Llc Yes (2016). Phase 2 Study Assessing Feasibility and Tolerance of the Combination of Elotuzumab, Lenalidomide and Dexamethasone in Induction, Consolidation and Maintenance Treatment of Transplant-Eligible Patients Newly Diagnosed With Multiple Myeloma.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
107	Bristol-Myers Squibb No (2016). An Open Label, Randomized Phase 2 Trial of Pomalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.	Einschluss
108	Bristol-Myers Squibb International Corporation Yes (2016). An Open-Label, Randomized Phase 3 Trial of Combinations of Nivolumab, Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
109	Bristol-Myers Squibb K.K. Yes (2016). An Open Label, Randomized Phase 2 Trial of Pomalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in relapsed and refractory Multiple Myeloma.	Einschluss
110	Bristol-Myers Squibb Yes (2016). An Open-Label, Randomized Phase 3 Trial of Combinations of Nivolumab, Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
111	Bristol-Myers Squibb Yes (2016). Continuing Treatment for Subjects Who Have Participated in a Prior Protocol Investigating Elotuzumab.	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
112	Massachusetts General Hospital Yes (2016). A Phase II Study of Elotuzumab in Combination With Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
113	Hearn Jay Cho Yes (2016). Phase 1 Study of Elotuzumab in Combination With Autologous Stem Cell Transplantation and Lenalidomide Maintenance for Multiple Myeloma.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
114	Bristol-Myers Squibb Yes (2015). An Open Label, Randomized Phase 2 Trial of Pomalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (ELOQUENT-3).	Einschluss
115	Bristol-Myers Squibb Yes (2015). A Phase 2, Multiple Cohort Study of Elotuzumab in Combination With Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone (EPd), and in Combination With Nivolumab (EN), in Patients With Multiple Myeloma Relapsed or Refractory to Prior Treatment With Lenalidomide..	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
116	Sundar Jagannath Yes (2015). Expanded Access Single Named Patient Program With Elotuzumab (BMS-901608) for the Treatment of Patient R-A With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
117	University of Heidelberg Medical Center Yes (2015). A Randomized Phase III Trial on the Effect of Elotuzumab in VRD Induction /Consolidation and Lenalidomide Maintenance in Patients With Newly Diagnosed Myeloma.	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt

118	M.D. Anderson Cancer Center Yes (2015). Phase II Study of the Combination of Elotuzumab With Lenalidomide as Maintenance Therapy Post Autologous Stem Cell Transplant in Patients With Multiple Myeloma.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
119	Bristol-Myers Squibb K.K. No (2015). A Phase 2, Randomized, Open Label Trial of Lenalidomide/dexamethasone With or Without Elotuzumab in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma in Japan.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
120	Bristol-Myers Squibb Yes (2015). An Expanded Access Program for Elotuzumab in Combination With Lenalidomide Plus Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
121	Karyopharm Therapeutics Inc Yes (2015). A Phase 1b/2 Study of Selinexor (KPT-330) in Combination With Backbone Treatments for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma and Newly Diagnosed Multiple Myeloma.	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
122	Dana-Farber Cancer Institute Yes (2015). An Open-Label, Single Arm, Phase 2a Study of Bortezomib, Lenalidomide, Dexamethasone and Elotuzumab in Newly Diagnosed Multiple Myeloma.	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
123	Bristol-Myers Squibb Yes (2014). A Phase 2, Randomized, Open Label Trial of Lenalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma in Japan.	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
124	Ruprecht-Karls-University Heidelberg and Medical Faculty represented by University Hospital Heidelberg Yes (2014). A randomized phase III trial on the effect of elotuzumab in VRD induction /consolidation and lenalidomide maintenance in patients with newly diagnosed myeloma - GMMG-HD6.	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
125	Bristol-Myers Squibb Yes (2014). A Phase I Open Label Dose Escalation and Randomized Cohort Expansion Study of the Safety and Tolerability of Elotuzumab (BMS-901608) Administered in Combination With Either Lirilumab (BMS-986015) or Urelumab (BMS-663513) in Subjects With Multiple Myeloma.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
126	Dana-Farber Cancer Institute Yes (2014). E- PRISM: Precision Intervention Smoldering Myeloma: Phase II Trial of Combination of Elotuzumab, Lenalidomide and Dexamethasone in High-Risk Smoldering Multiple Myeloma.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
127	Bristol-Myers Squibb Yes (2014). A Phase 2 Single Arm Study of Safety of Elotuzumab Administered Over Approximately 60 Minutes in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone for Newly Diagnosed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients.	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
128	Bristol-Myers Squibb Yes (2013). A Phase 3, Randomized, Open Label Trial of Lenalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma.	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
129	M.D. Anderson Cancer Center Yes (2012). Phase II Study of Umbilical Cord Blood-Derived Natural Killer Cells in Conjunction With Elotuzumab, Lenalidomide and High Dose	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

	Melphalan Followed by Autologous Stem Cell Transplant for Patients With Multiple Myeloma.	
130	Southwest Oncology Group Yes (2012). A Randomized Phase I/II Study of Optimal Induction Therapy of Bortezomib, Dexamethasone and Lenalidomide With or Without Elotuzumab (NSC-764479) for Newly Diagnosed High Risk Multiple Myeloma (HRMM).	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
131	Bristol-Myers Squibb International Corporation Yes (2012). Phase 2a Single-Arm Safety Study of Elotuzumab in Combination with Thalidomide and Dexamethasone in Subjects with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
132	Bristol-Myers Squibb K.K. No (2011). Phase 3, Randomized, Open Label Trial of Lenalidomide/dexamethasone With or Without Elotuzumab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
133	Bristol-Myers Squibb Yes (2011). A Phase 2, Randomized Study of Bortezomib/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
134	Bristol-Myers Squibb Yes (2011). A Phase 2 Biomarker Study of Elotuzumab (Humanized Anti-CS1 Monoclonal IgG1 Antibody) Monotherapy to Assess the Association Between NK Cell Status and Efficacy in High Risk Smoldering Myeloma.	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
135	Bristol-Myers Squibb Yes (2011). PH Ib Study of Elotuzumab in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Multiple Myeloma and Normal Renal Function, Severe Renal Impairment, or End Stage Renal Disease Requiring Dialysis.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
136	Bristol-Myers Squibb Yes (2011). A Phase 3, Randomized, Open Label Trial of Lenalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
137	Bristol-Myers Squibb K.K. No (2010). Phase 1 Multiple Ascending Dose Study of Elotuzumab (BMS-901608) in Combination With Lenalidomide/Low-dose Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma in Japan.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
138	Bristol-Myers Squibb Yes (2010). Phase 3, Randomized, Open Label Trial of Lenalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM).	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
139	Bristol-Myers Squibb Yes (2010). Phase 1 Multiple Ascending Dose Study of Elotuzumab (BMS-901608) in Combination With Lenalidomide/Low-dose Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma in Japan.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
140	AbbVie Yes (2008). A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label, Dose-escalation Study of Elotuzumab (Humanized Anti-CS1 Monoclonal IgG1 Antibody) in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed Multiple Myeloma.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
141	Abbott Yes (2008). A Phase 1/2, Multi-center, Open-label, Dose-escalation Study of Elotuzumab(Humanized Anti-CS1 Monoclonal IgG1 Antibody) and Bortezomib in Subjects With Multiple Myeloma Following One to Three Prior Therapies..	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

142	Facet Biotech No (2007). Phase I, Multi-Center, Open-Label, Dose Escalation Study of HuLuc63 (Humanized Anti-CS1 Monoclonal IgG1 Antibody) in Subjects With Advanced Multiple Myeloma.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
-----	--	--

**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 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-70 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 4-70 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-70 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ELOQUENT-3

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<b>Zielsetzung</b> Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) unter der Therapie mit Elotuzumab, Pomalidomid und Dexamethason (E-Pd) mit dem PFS unter einer Therapie mit Pomalidomid und Dexamethason (Pd) bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine offene, multizentrische, randomisierte Phase-2-Studie. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert. Bei der Randomisierung wurde nach folgenden Faktoren stratifiziert: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der vorhergehenden Therapien (2–3 vs. <math>\geq 4</math>)</li> <li>• ISS-Stadium zu Studienbeginn (I–II vs. III)</li> </ul>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<b>Protokollüberarbeitung 1 (11.11.2015)</b> Der Circulating Multiple Myeloma Cells (CMMC) Assay wurde entfernt und durch Genexpressions-Profilings ersetzt.  <b>Protokollüberarbeitung 2 (12.02.2020)</b> Anpassung der statistischen Überlegungen zum finalen OS basierend auf Anmerkungen der FDA zur Umsetzung einer hierarchischen Teststrategie.
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<b>Einschlusskriterien:</b> Erwachsene Patienten ( $\geq 18$ Jahre) mit dokumentiertem rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, welche die folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mindestens 2 vorhergehende Therapielinien, die mindestens 2 aufeinanderfolgende Zyklen von Lenalidomid und einem Proteasom-Inhibitor als Einzeltherapie oder in Kombination beinhalteten</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Refraktär (Progress während der Behandlung oder innerhalb von 60 Tagen) gegenüber der letzten Therapie</li> <li>• Versagen der Therapie mit Lenalidomid und einem Proteasom-Inhibitor gemäß eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ „refraktär“ gegenüber einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid und der letzten Behandlung</li> <li>○ „rezidiert und refraktär“, d.h. die Patienten wiesen mindestens ein teilweises Ansprechen auf eine vorhergehende Behandlung mit einem Proteasom-Inhibitor oder Lenalidomid oder beidem auf, erlebten jedoch innerhalb von 6 Monaten eine Krankheitsprogression und waren gegenüber der letzten Behandlung refraktär</li> </ul> </li> <li>• Nachweisbare Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings, basierend auf Laborwerten, definiert als Erfüllung eines oder mehrerer der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Serum-IgG-, -IgA- oder IgM M-Protein <math>\geq 0,5</math> g/dl (5 g/l)</li> <li>○ Urin M-Protein <math>\geq 200</math> mg (0,2 g)/24 Stunden</li> <li>○ Involvierte freie Leichtkette im Serum von 100 mg/l, vorausgesetzt Verhältnis der freien Leichtketten ist abnormal</li> </ul> </li> <li>• ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status <math>\leq 2</math></li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <p><i>Andere Zielerkrankungen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit einem solitären Plasmozytom des Knochens oder einem extramedullären Plasmozytom als einzig nachzuweisende Form einer Plasmazell-Dyskrasie</li> <li>• Patienten mit einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS), schwelendem Multiplen Myelom (SMM), Amyloidose, Waldenströms Makroglobulinämie oder POEMS-Syndrom (Plasmazell-Dyskrasie mit Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonaler Gammopathie und Hautveränderungen)</li> <li>• Patienten mit aktiver Plasmazellen-Leukämie (definiert als 20 % der peripheren weißen Blutkörperchen Plasma/CD138+ Zellen oder einer absoluten Plasmazellzahl von <math>2 \times 10^9/l</math>)</li> </ul> <p><i>Anamnese und Begleiterkrankungen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliche unbeherrschten oder schwerwiegenden kardiovaskulären oder pulmonalen Erkrankungen, wie vom Prüfarzt festgestellt, einschließlich</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV der NYHA-Klassifikation, kongestive Herzinsuffizienz, instabile oder unzureichend beherrschte Angina Pectoris, Arrhythmien oder ein Myokardinfarkt in den letzten 12 Monaten.</li> <li>• Aktive Infektionen, die eine parenterale anti-infektive Behandlung von mehr als 14 Tagen notwendig machen</li> <li>• Unfähigkeit des Patienten, eine thromboembolische Prophylaxe zu tolerieren</li> <li>• Überempfindlichkeitsreaktion auf vorangegangene Therapie mit IMiDs (Thalidomid oder Lenalidomid)</li> <li>• Periphere Neuropathie vom Grad <math>\geq 2</math> (nach NCI CTCAE v3.0)</li> <li>• Bekannte aktive Hepatitis A, B oder C</li> <li>• Bekannte HIV-Infektion</li> <li>• Gastrointestinale Erkrankungen, die die Absorption von Pomalidomid signifikant verändern können</li> <li>• Vorhergehende oder begleitende bösartige Erkrankung, außer: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Adäquat behandeltes Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom</li> <li>○ Jegliches Karzinom (außer in-situ), für das der Patient seit &gt; 3 Jahren krankheitsfrei ist</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Vorangegangene Therapien oder Eingriffe</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorangegangene Behandlung mit Pomalidomid</li> <li>• Vorangegangene Teilnahme an einer Elotuzumab-Studie, unabhängig vom zugewiesenen Behandlungsarm</li> <li>• Anwendung einer Anti-Myelom-Therapie innerhalb von 14 Tagen nach Beginn der Studienbehandlung oder Anwendung jeglicher experimenteller Behandlungen oder Plasmapherese innerhalb von 28 Tagen (oder 5 Halbwertszeiten) nach Beginn der Studienbehandlung. Bisphosphonate sind erlaubt</li> <li>• Behandlung mit Melphalan oder monoklonalen Antikörpern innerhalb von 6 Wochen nach der ersten Dosis der Studienbehandlung</li> <li>• Vorangegangene autologe Stammzelltransplantation innerhalb von 12 Wochen nach der ersten Dosis der Studienbehandlung</li> <li>• Vorangegangene allogene Stammzelltransplantation oder Graft-versus-Host-Erkrankung innerhalb von 12 Monate vor der ersten Dosis der Studienbehandlung oder Patienten, die aufgrund einer Graft-versus-Host-Erkrankung eine systemische immunsuppressive Therapie erhalten</li> <li>• Behandlung mit Kortikosteroiden innerhalb von 3 Wochen nach der ersten Dosis der Studienbehandlung,</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>außer bei Einnahme von nicht mehr als <math>\leq 10</math> mg Prednison pro Tag oder bei Anwendung von Kortikosteroiden mit minimaler oder keiner systemischen Absorption (d.h. topisch oder inhaliert) oder bei kurzer Behandlungsdauer (<math>\leq 4</math> Tage) mit 40 mg Dexamethason oder Vergleichbarem zur Notfallbehandlung (Baseline M-protein muss nach einer solchen Kurzzeitbehandlung vor Randomisierung erfasst werden)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Größerer kardialer Eingriff innerhalb von 8 Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung; alle weiteren größeren Eingriffe innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung (eine Kyphoplastie wird nicht als größerer Eingriff angesehen); Patienten müssen sich von allen mit dem Eingriff assoziierten Toxizitäten vollständig erholt haben</li> </ul> <p><i>Physikalische Messungen und Laborwerte</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Korrigierter Serum-Kalziumspiegel <math>\geq 11,5</math> mg/dl innerhalb von 2 Wochen nach Randomisierung (trotz angemessener Maßnahmen wie eine Kurzzeitbehandlung mit Steroiden, Bisphosphonaten, Hydrierung, Calcitonin)</li> <li>• Absolute Neutrophilenzahl von <math>&lt; 1 \times 10^9/l</math>. Es sind innerhalb von 1 Woche nach der ersten Dosis der Studienbehandlung keine Wachstumsfaktoren erlaubt. Es sind keine pegylierten Wachstumsfaktoren innerhalb von 3 Woche nach Randomisierung erlaubt</li> <li>• Thrombozyten <math>&lt; 75 \times 10^9/l</math> (<math>&lt; 30 \times 10^9/l</math> wenn mehr als 50% der Knochenmarkszellen Plasmazellen sind). Die qualifizierende Labormessung muss die jüngste Messung vor Randomisierung sein und darf nicht älter als 14 Tage vor Randomisierung sein. Es sind keine Transfusionen innerhalb von 72 Stunden vor der qualifizierenden Labormessung erlaubt</li> <li>• Hämoglobin <math>&lt; 80g/L</math> (8 g/dL). Der Laborwert muss bei der letzten Messung vor Randomisierung erfolgen, jedoch nicht früher als 14 Tage vorher. 72 h vor der Messung sind keine Transfusionen erlaubt.</li> <li>• Kreatinin-Clearance <math>&lt; 45</math> ml/min, geschätzt nach der Cockcroft-Gault-Formel.</li> <li>• Gesamt-Bilirubin <math>\geq 2</math> x ULN</li> <li>• Patienten mit bekanntem Gilbert-Syndrom dürfen keinen Gesamt-Bilirubin-Wert <math>\geq 3</math> x ULN aufweisen und müssen einen direkten Bilirubin-Wert innerhalb der Normwerte aufweisen</li> <li>• Aspartat-Aminotransferase oder Alanin-Aminotransferase <math>\geq 3</math> x ULN</li> </ul> <p>weitere festgelegte Kriterien zur Vorgeschichte und bestimmter Begleitmedikation</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie durchgeführt in Nordamerika, Europa, Japan und Australien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Behandlung erfolgte in Zyklen von 28 Tagen bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder der Erfüllung anderer Kriterien, die zum Studienabbruch führten (aufgeführt in Sektion 3.5 Studienprotokoll, Appendix 1.1)</p> <p><b>Interventionsgruppe</b></p> <p>Elotuzumab wurde in den Zyklen 1 und 2 mit einer Dosis von 10 mg/kg intravenös (IV) an den Tagen 1, 8, 15 und 22 verabreicht. Ab Zyklus 3 wurde Elotuzumab mit einer Dosis von 20 mg/kg am ersten Tag jedes Zyklus verabreicht.</p> <p>Pomalidomid wurde an den Tagen 1–21 in jedem Zyklus mit einer Dosis von 4 mg oral (PO) verabreicht. Bei Gabe von Elotuzumab am selben Tag musste die Gabe von Pomalidomid mit einem Abstand von mindestens 2 Stunden erfolgen.</p> <p>Dexamethason wurde in den Zyklen 1 und 2 an den Tagen 1,8,15 und 22 für Patienten ≤ 75 Jahre mit einer Dosis von 28 mg PO + 8 mg IV verabreicht, für Patienten &gt; 75 Jahre mit einer Dosis von 8 mg PO + 8 mg IV. Ab Zyklus 3 erfolgte die Gabe an Tag 1 nach demselben Schema, an den Tagen 8,15 und 22 (Wochen ohne Elotuzumab-Gabe) erfolgte dagegen für Patienten ≥ 75 Jahre die Gabe von 40 mg PO, für Patienten &lt; 75 Jahre die Gabe von 20 mg PO. An Tagen mit Elotuzumab-Gabe erfolgte die Gabe der oralen Teildosis zwischen 3 und 24 h bevor der Elotuzumab-Infusion, die Gabe der intravenösen Teildosis 45 Minuten vor Beginn der Elotuzumab-Infusion.</p> <p>In den Wochen, in denen Elotuzumab verabreicht wurde, wurde außerdem eine Prämedikation angewendet, um die Infusionsreaktionen zu mindern (Details siehe Sektion 4.5.1.4 und 4.5.1.5 des Studienprotokolls).</p> <p><b>Kontrollgruppe</b></p> <p>Pomalidomid wurde an den Tagen 1–21 jedes Zyklus mit einer Dosis von 4 mg oral (PO) verabreicht.</p> <p>Dexamethason wurde an den Tagen 1,8,15 und 22 bei Patienten ≤ 75 Jahre mit einer Dosis von 40 mg, bei Patienten &gt; 75 Jahre mit einer Dosis von 20 mg PO verabreicht.</p> <p><b>Follow-Up</b></p> <p>Patienten, die die Studie vor der Krankheitsprogression, ohne Widerruf der Einverständniserklärung oder nach Verlust der Fähigkeit, diese zu unterschreiben, abbrechen, wurden angewiesen, das Tumor-Assessment gleichermaßen fortzuführen, unabhängig davon, ob Sie eine neue Anti-Myelom Therapie erhalten oder nicht. Darüber hinaus wurden im Rahmen des Long-Term Follow-Up der Überlebensstatus der Patienten, das Auftreten zweiter Primärtumore und patientenberichtete Endpunkte erfasst.</p>
6	Zielkriterien	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primäres Zielkriterium:</b></p> <p>Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) in Monaten von Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom unter der Therapie mit Elotuzumab, Pomalidomid und Dexamethason (E-Pd) mit dem PFS von Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom unter der Therapie mit Pomalidomid und Dexamethason (Pd).</p> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vergleich der objektiven Ansprechrate (ORR) von Patienten unter E-Pd mit der ORR von Patienten unter Pd</li> <li>- Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) von Patienten unter E-Pd mit dem OS von Patienten unter Pd</li> </ul> <p><b>Sonstige Zielkriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bewertung der Verträglichkeit in beiden Behandlungsgruppen</li> <li>- Bewertung der Time to Response (TTR) und der Duration of Response (DOR)</li> <li>- Bewertung der Pharmakokinetik und der Immunogenität von Elotuzumab bei gleichzeitiger Behandlung mit Pomalidomid und Dexamethason</li> <li>- Patient Reported Outcomes (PROs) und krankheitsbezogene Symptome mittels MDASI-MM und EQ-5D</li> </ul>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Um mit einem zweiseitigen, stratifizierten Log-Rank Test mit $\alpha = 0,2$ und einer Power von 85 % einen Unterschied im PFS bei einer angenommenen wahren Hazard Ratio von 0,57 nachweisen zu können, sind 105 Fälle notwendig. Da eine Lost-to-Follow-Up-Rate von 10 % angenommen wurde, müssen zusätzlich 9 Patienten randomisiert werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><b>Finale PFS-Analyse</b></p> <p>Die finale PFS-Analyse wurde durchgeführt, sobald 75 Progressionsereignisse aufgetreten waren. Dies erfolgte zum 14.02.2018.</p> <p><b>Analyse (EMA)</b></p> <p>Auf Anfrage der EMA wurde eine Analyse durchgeführt. Der Databaselock erfolgte im November 2018.</p> <p><b>Finale OS-Analyse</b></p> <p>Die finale OS-Analyse wurde durchgeführt, nachdem 78 Todesfälle eingetreten waren. Der Database-Lock erfolgte am 22.02.2021</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte durch ein Interactive Voice Response System (IVRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf E-Pd oder Pd randomisiert. Es wurde eine permutierte Blockrandomisierung angewendet. Die Patienten wurden nach folgenden Faktoren stratifiziert randomisiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der vorhergehenden Therapien (2–3 vs. <math>\geq 4</math>)</li> <li>• ISS-Stadium zu Studienbeginn (I–II vs. III)</li> </ul>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte zentral durch ein IVRS. Die Geheimhaltung der Behandlungsfolge war bis zur Zuteilung der Behandlung gewährleistet. Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die computergenerierte Randomisierungssequenz wurde per IVRS initialisiert und von BMS zur Verfügung gestellt. Die Eignung zur Studienteilnahme wurde durch einen Prüfartz festgestellt. Die Gruppenzuteilung erfolgte mittels IVRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine offene Studie. Es wurde keine Verblindung durchgeführt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Das primäre Ziel der Studie ist der Vergleich des PFS in den beiden Studienarmen. Hierzu wurde ein zweiseitiger Log-Rank Test mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,2$ durchgeführt. Dabei wurde nach Anzahl der vorhergehenden Therapien (2–3 vs. $\geq 4$ ) und dem ISS-Stadium zu Studienbeginn (I–II vs. III) stratifiziert. Die Hazard Ratio wird mittels eines Cox-Regression geschätzt, das mediane PFS mittels der Kaplan-Meier-Methode unter Angabe des zweiseitigen 80%- sowie 95%-Konfidenzintervalls.  <b>Sekundäre Endpunkte</b>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die objektive Ansprechraten (ORR) in beiden Studienarmen wurden mittels eines Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit einem Signifikanzniveau von <math>\alpha = 0,2</math> verglichen. Dabei wurde nach Anzahl der vorhergehenden Therapien (2–3 vs. <math>\geq 4</math>) und dem ISS-Stadium zu Studienbeginn (I–II vs. III) stratifiziert. Es wurde weiterhin ein zweiseitiges Konfidenzintervall nach der Methode von DerSimonian und Laird berechnet.</p> <p>Für das Gesamtüberleben liegt eine Analyse vor. Die vorläufige Rate des Gesamtüberlebens wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die vorläufige Hazard Ratio wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell geschätzt. Die Analyse wurde nach denselben Faktoren stratifiziert wie die des PFS.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Das PFS und die ORR wurde für folgende vordefinierte Subgruppen analysiert:</p> <p>Alter (&lt; 75 Jahre, <math>\geq 75</math> Jahre und &lt; 65 Jahre, <math>\geq 65</math> Jahre), Ethnie, Geschlecht, Baseline-<math>\beta</math>-Mikroglobulin (&lt; 3,5; <math>\geq 3,5</math>), ISS-Stadium (I–II, III), Baseline-LDH, Baseline-Kreatinin-Clearance, Anzahl vorhergehender Therapien, Region, Baseline-ECOG-Status, vorhergehende Stammzelltransplantation, Myelom-Risikokategorie, FISH-Abnormalitäten.</p> <p>Für die vorläufige Analyse des OS wurden dieselben Subgruppen analysiert. Zur endgültigen Auswertung werden dieselben Analysen wie für das PFS durchgeführt.</p> <p>Für das PFS wurde eine Reihe von Sensitivitätsanalysen durchgeführt.</p>
<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 <ul style="list-style-type: none"> <li>a) randomisiert wurden,</li> <li>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</li> <li>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</li> </ul>	<p>Insgesamt wurden 157 Patienten in die Studie eingeschlossen, wovon</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) 117 Patienten randomisiert (ITT-Population)</li> <li>b) 115 Patienten behandelt,</li> <li>c) 117 Patienten (E-Pd: 60, Pd: 57) zur Auswertung des primären Zielkriteriums herangezogen wurden.</li> </ul>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b>E-Pd – Gründe für den Studienabbruch:</b></p> <p>Krankheitsprogression: 42 (70,0 %)</p> <p>UE; Ohne Zusammenhang zur Medikation: 6 (10,0 %)</p> <p>Toxizität der Studienmedikation: 2 (3,3 %)</p> <p>Widerruf der Einverständniserklärung: 2 (3,3 %)</p> <p>Patienten-Entscheidung: 2 (3,3 %)</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Maximaler klinischer Nutzen: 0 Tod: 1 (1,7 %) Andere: 2 (3,3 %) Keine Angabe: 1 (1,7 %)  <b>Pd– Gründe für den Studienabbruch:</b> Krankheitsprogression: 39 (70,9 %) UE; Ohne Zusammenhang zur Medikation: 8 (14,5 %) Toxizität der Studienmedikation: 2 (3,6 %) Widerruf der Einverständniserklärung: 1 (1,8 %) Abbruch auf Wunsch des Patienten: 0 Maximaler klinischer Nutzen: 2 (3,6 %) Tod: 0 Andere: 2 (3,6 %) Keine Angabe: 0
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studie (erster Patient, erster Besuch): 18.03.2016 Finale PFS-Analyse: 21.02.2018 Analyse (EMA): November 2018 Finale OS-Analyse: 22.02.2021
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die finale OS-Analyse erfolgte am 22.02.2021.
a: nach CONSORT 2010. CMMC: <i>Circulating Multiple Myeloma Cells</i> ; DOR: <i>Duration of Response</i> ; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group- Performance Status; EMA: European medicine agency; E-Pd: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason; EQ-5D: EuroQol Five Dimension; IMiD: <i>Immunomodulatory Drugs</i> ; ISS: <i>International Staging System</i> ; IVRS: <i>Interactive Voice Response System</i> ; MDASI-MM: MD Anderson Symptom Inventory for multiple myeloma; IV: intravenös; MGUS: Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz; NCI CTCAE: <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; ORR: <i>Objective Response Rate</i> ; Pd: Pomalidomid + Dexamethason; PFS: <i>Progression-free Survival</i> ; PO: oral; PRO: <i>Patient-reported Outcome</i> ; SMM: <i>Smoldering Multiple Myeloma</i> ; TTR: <i>Time to Response</i> ; UE: unerwünschte Ereignisse; ULN: <i>Upper Limit of Normal</i>		

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

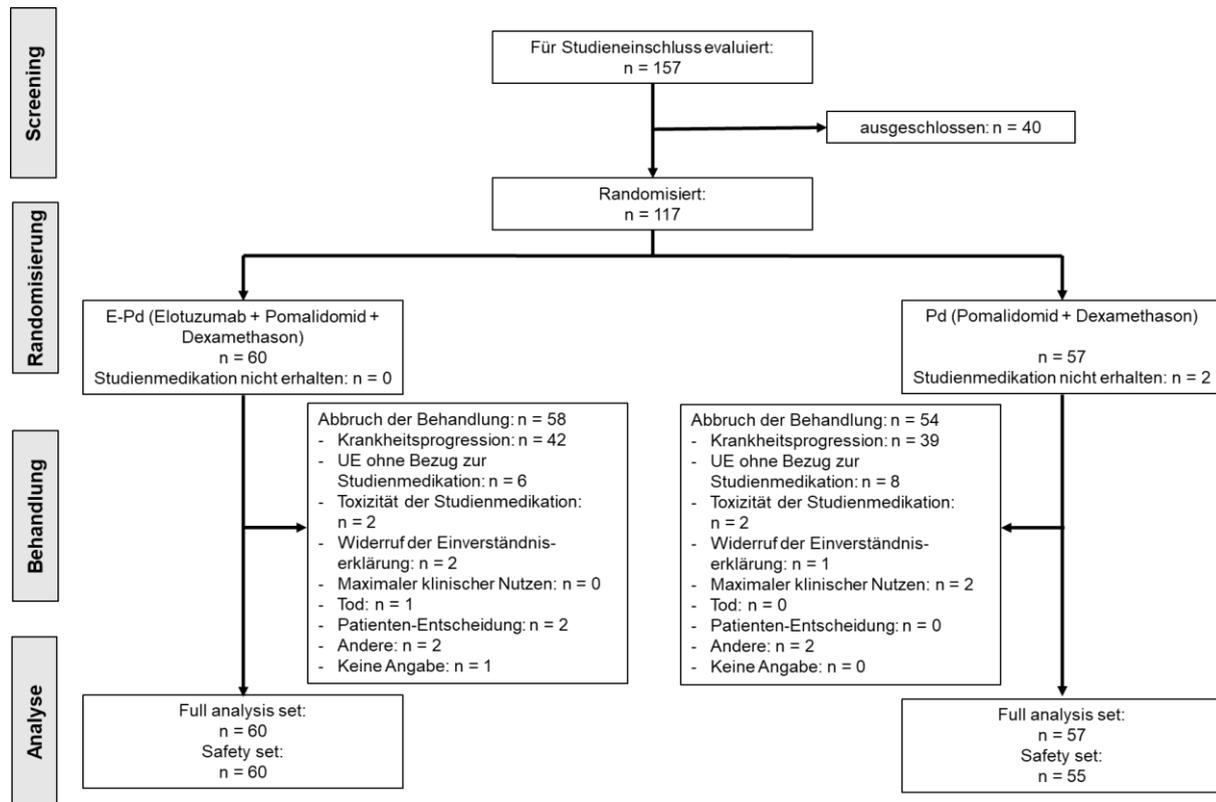


Abbildung 4-4 (Anhang): Flow-Chart für die Studie CA204-125 (ELOQUENT-3) (Datenschnitt: 02/2021)

**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 4-71 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA204-125 (ELOQUENT-3)

**Studie: CA204-125 (ELOQUENT-3)****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<p>Final Clinical Study Report for Study CA204-125</p> <p>An Open Label, Randomized Phase 2 Trial Of Pomalidomide/Dexamethasone With Or Without Elotuzumab In Relapsed And Refractory Multiple Myeloma.</p> <p>Report Date: 14.06.2018</p>	A
<p>Addendum 01 for Study CA204-125</p> <p>An Open Label, Randomized Phase 2 Trial Of Pomalidomide/Dexamethasone With Or Without Elotuzumab In Relapsed And Refractory Multiple Myeloma.</p> <p>Report Date: 13.07.2018</p>	B
<p>Addendum 02 to Final Clinical Study Report for Study CA204-125</p> <p>An Open Label, Randomized Phase 2 Trial Of Pomalidomide/Dexamethasone With Or Without Elotuzumab In Relapsed And Refractory Multiple Myeloma.</p> <p>Addendum Date: 31.01.2019</p>	C
<p>Addendum 03 to Final Clinical Study Report for Study CA204-125</p> <p>An Open Label, Randomized Phase 2 Trial Of Pomalidomide/Dexamethasone With Or Without Elotuzumab In Relapsed And Refractory Multiple Myeloma.</p> <p>Addendum Date: 04.06.2021</p>	D
<p>Erratum to Final Clinical Study Report for Study CA204-125</p> <p>An Open Label, Randomized Phase 2 Trial Of Pomalidomide/Dexamethasone With Or Without Elotuzumab In Relapsed And Refractory Multiple Myeloma.</p> <p>Erratum Date: 14.01.2019</p>	E
<p>Dimopoulos et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethason for Multiple Myeloma. N Engl J Med; 08.11.2018; DOI: 10.1056/NEJMoa1805762</p>	F

clinicaltrials.gov. An Investigational Immunotherapy Trial of Pomalidomide and Low-dose Dexamethasone With or Without Elotuzumab to Treat Refractory and Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (ELOQUENT-3); Available from: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02654132?term=CA204-125&amp;rank=1">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02654132?term=CA204-125&amp;rank=1</a>	G
---	---

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

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

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

---

Die Randomisierung wurde in der Studie ELOQUENT-3 zentral unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (Interactive Voice Response System, IVRS) stratifiziert durchgeführt. Stratifikationsfaktoren waren zum einen die Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2 – 3 vs. ≥ 4) und das Krankheitsstadium bei Studieneintritt (I – II vs. III). Die computergenerierte Randomisierungssequenz wurde per IVRS initialisiert und von BMS zur Verfügung gestellt. Die Eignung zur Studienteilnahme wurde durch einen Prüfarzt festgestellt. Die Gruppenzuteilung erfolgte mittels IVRS.

---

**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:

---

Die Randomisierung erfolgte zentral durch ein IVRS. Die Geheimhaltung der Behandlungsfolge war bis zur Zuteilung der Behandlung gewährleistet. Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.

---

**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:

---

In der Studie ELOQUENT-3 wurde ein offenes Studiendesign verwendet, welches sowohl durch die intravenöse Gabe von Elotuzumab als auch durch die erforderliche, teilweise intravenöse Prämedikation im E-Pd-Arm gegenüber der oralen Gabe von Pd als Studienkomparator im Kontrollarm begründet ist.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In der Studie ELOQUENT-3 wurde ein offenes Studiendesign verwendet, welches sowohl durch die intravenöse Gabe von Elotuzumab als auch durch die erforderliche, teilweise intravenöse Prämedikation im E-Pd-Arm gegenüber der oralen Gabe von Pd als Studienkomparator im Kontrollarm begründet ist.

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

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

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

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

ja       nein

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

---

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS) mittels der permutierten Blockrandomisierung durchgeführt. Eine Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit wird nicht auf Studienebene diskutiert, sondern separat für jeden Endpunkt dargestellt, da die Endpunkte nicht in gleichem Maße von einem offenen Studiendesign betroffen sind. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es lassen sich auf Studienebene keine Anzeichen ergebnisgesteuerter Berichterstattung oder sonstige Hinweise auf verzerrende Aspekte identifizieren. Darüber hinaus finden sich keine Anhaltspunkte für eine inhaltliche oder formal verzerrende Darstellung der Ergebnisse. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird daher als niedrig eingestuft.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität – Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In der Studie ELOQUENT-3 wurde ein offenes Studiendesign verwendet. Diese fehlende Verblindung ist für die Erfassung des objektiven Endpunkts Gesamtüberleben irrelevant.

---

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

---

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Es handelt sich um einen objektiv bestimmbaren Endpunkt, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene trotz des offenen Studiendesigns als niedrig eingestuft. Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Da Folgetherapien nach Progression der Erkrankung einen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben könnten, wurden sie diese in beiden Studienarmen erfasst und analysiert. Die Anzahl der Patienten, die eine systemische Folgetherapie erhalten haben, ist in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Die subsequenten Therapien sind zwischen

den Behandlungsarmen sehr ausbalanciert, sodass sich deren Effekte auf die Ergebnisse zur Effektivität ausgleichen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Morbidität– Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In der Studie ELOQUENT-3 wurde ein offenes Studiendesign verwendet. Eine Verzerrung patientenberichteter Endpunkte durch die fehlende Verblindung ist nicht auszuschließen.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

---

Das ITT-Prinzip wird als adäquat umgesetzt betrachtet, da in die MMRM-Analyse lediglich weniger als 10 % der Patienten nicht eingingen. .

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

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

ja     nein

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

---

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da alle Patienten mit verfügbaren Daten bei der MMRM-Analyse berücksichtigt wurden (> 85 % der randomisierten Patienten).

Durch das offene Studiendesign ist eine Verzerrung patientenberichteter Endpunkte nicht auszuschließen, sodass insgesamt das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft wird.

---

**Endpunkt: Morbidität– Gesundheitszustand gemessen anhand des MDASI-MM****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In der Studie ELOQUENT-3 wurde ein offenes Studiendesign verwendet. Eine Verzerrung patientenberichteter Endpunkte durch die fehlende Verblindung ist nicht auszuschließen.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

Das ITT-Prinzip wird als nicht adäquat umgesetzt betrachtet, da über 10 % der Patienten nicht in die MMRM-Analyse eingehen.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

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

ja       nein

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

---

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das ITT-Prinzip konnte bei den MMRM-Analysen aufgrund fehlender Daten nur teilweise umgesetzt werden (berücksichtigt sind ca. 74 % der randomisierten Patienten). Durch das offene Studiendesign ist eine Verzerrung des patientenberichteten Endpunkts nicht auszuschließen, sodass insgesamt das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft wird.

**Endpunkt: Lebensqualität– Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des MDASI-MM****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In der Studie ELOQUENT-3 wurde ein offenes Studiendesign verwendet. Eine Verzerrung patientenberichteter Endpunkte durch die fehlende Verblindung ist nicht auszuschließen.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

Das ITT-Prinzip wird als nicht adäquat umgesetzt betrachtet, da über 10 % der Patienten nicht in die MMRM-Analyse eingehen.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

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

ja       nein

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

---

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das ITT-Prinzip konnte bei den MMRM-Analysen aufgrund fehlender Daten nur teilweise umgesetzt werden (berücksichtigt sind ca. 74 % der randomisierten Patienten). Durch das offene Studiendesign ist eine Verzerrung des patientenberichteten Endpunkts nicht auszuschließen, sodass insgesamt das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft wird.

---

**Endpunkte: Verträglichkeit****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In der Studie ELOQUENT-3 wurde ein offenes Studiendesign verwendet. Eine Verzerrung patientenberichteter Endpunkte durch die fehlende Verblindung ist nicht auszuschließen.

---

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

---

Die Analyse des Endpunkts erfolgte auf Basis der Population der behandelten Patienten, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind. Die nicht-enhaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers aufgrund des offenen Studiendesigns der ELOQUENT-3 Studie beeinflusst die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Endpunkte zur Verträglichkeit. Während die schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE nach definierten Regeln/Kriterien objektiv erhoben wurden, kann die subjektive Beeinflussung bei jeglichen UE und Therapieabbrüchen wegen UE aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden. Zudem kann grundsätzlich eine informative Zensurierung

nicht ausgeschlossen werden. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis erhielten. Die entsprechende Analysepopulation der behandelten Patienten ist bis auf zwei Patienten aus dem Pd-Arm deckungsgleich mit der ITT-Population. Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, sodass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Abschließend wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der potenziell informativen Zensierung dennoch für alle UE-Kategorien als hoch eingestuft.

---

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

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

---

2.

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

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

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

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

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

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

*Beispiele zu a und b:*

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

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

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

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

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

*Zulässige Gründe sind:*

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

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

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---



---

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - 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:

---

---