

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Ixazomib (Ninlaro<sup>®</sup>)*

Takeda GmbH

## **Modul 4 A**

*Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>9</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>27</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 .....	31
4.2 Methodik .....	50
4.2.1 Fragestellung .....	50
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	52
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	54
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	54
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	54
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	55
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA .....	56
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....	57
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	58
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	60
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	60
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	61
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	73
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	74
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	75
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	82
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	84
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	84
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	87
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	90
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	91
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	92
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	93
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	108
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	109
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	110
4.3.1.3.1.1 Mortalität – RCT .....	113
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT .....	126

4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT.....	184
4.3.1.3.1.4	Sicherheit – RCT.....	201
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	335
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	426
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	426
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	426
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	427
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .....	427
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	428
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	428
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	431
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT..	431
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	431
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	431
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	431
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	432
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	433
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	434
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	434
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen .....	434
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	434
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	435
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	435
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	435
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	436
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen .....	436
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	437
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	437
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	438
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	454
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	454
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	454
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	454
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	454
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	455
4.6	Referenzliste.....	457
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....</b>		<b>465</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....</b>		<b>470</b>

<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>473</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) .....</b>	<b>475</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>530</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....</b>	<b>558</b>



**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	33
Tabelle 4-2: Zusammenfassung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.....	46
Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	53
Tabelle 4-4: Untersuchte Subgruppenmerkmale in der Studie C16010.....	78
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	85
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	91
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	92
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	93
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	95
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	98
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen, demografische Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	99
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen, krankheitsspezifische Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen, krebsspezifische Vortherapien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	101
Tabelle 4-15 : Studiendauer und Datenschnitte – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	105
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	108
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in der RCT C16010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	109
Tabelle 4-18: Operationalisierung von Gesamtüberleben (ITT-Population).....	113
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	114
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Gesamtüberleben (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	116

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Gesamtüberleben – Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik .....	120
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	121
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik.....	122
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben .....	126
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	127
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	128
Tabelle 4-27: Operationalisierung von Zeit bis zur Progression .....	130
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Progression in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Zeit bis zur Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	131
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Ansprechen .....	133
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	134
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	135
Tabelle 4-33: Operationalisierung von Zeit bis zur ersten antineoplastischen Folgetherapie	137
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur ersten Folgetherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	137
Im Hinblick auf die nächste Therapielinie nach Absetzen der jeweiligen Studienmedikation zeigten sich zwischen den Behandlungsarmen keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 4-35).....	138
Tabelle 4-36: Antineoplastische Folgetherapien in der Studie C16010 .....	138
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten antineoplastische Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
Tabelle 4-38: Operationalisierung von Allgemeiner Gesundheitszustand .....	142
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Allgemeiner Gesundheitszustand in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	143
Tabelle 4-40: Rücklaufquoten für Fragebogen EQ-5D VAS .....	144
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Allgemeiner Gesundheitszustand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	149
Tabelle 4-42: Operationalisierung von Schmerzwahrnehmung .....	151
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schmerzwahrnehmung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	153
Tabelle 4-44: Rücklaufquoten für Fragebogen BPI-SF .....	154

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Schmerzwahrnehmung – BPI Stärkster Schmerz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Responderanalysen.....	158
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Schmerzwahrnehmung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Analysen.....	161
Tabelle 4-47: Operationalisierung von Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30.....	165
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	166
Tabelle 4-49: Rücklaufquoten für Fragebogen EORTC QLQ-C30.....	167
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	170
Tabelle 4-51: Operationalisierung von Symptomatik gemäß EORTC QLQ-MY20.....	177
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik gemäß EORTC QLQ-MY20 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	178
Tabelle 4-53: Rücklaufquoten für Fragebogen EORTC QLQ-MY20.....	179
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Symptomatik gemäß EORTC QLQ-MY20 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	182
Tabelle 4-55: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30.....	184
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	185
Tabelle 4-57: Rücklaufquoten für Fragebogen EORTC QLQ-C30.....	186
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	189
Tabelle 4-59: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20.....	194
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	195
Tabelle 4-61: Rücklaufquoten für Fragebogen EORTC QLQ-MY20.....	196
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	199
Tabelle 4-63: Operationalisierung von Sicherheit.....	201
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	203
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Sicherheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtraten für unerwünschte Ereignisse.....	205
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Sicherheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtraten für unerwünschte Ereignisse (ohne Progress).....	206
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene bei $\geq 10$ Patienten in einem Behandlungsarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	209

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE-Grad $\geq 3$ ) auf SOC- und PT-Ebene bei $\geq 5$ % der Patienten in einem Behandlungsarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	303
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene bei $\geq 5$ % der Patienten in einem Behandlungsarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	320
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene, die zum Absetzen von $\geq 1$ Wirkstoff des Therapieregimes führten und bei $\geq 1$ % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	330
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene, die zum Absetzen einzelner Wirkstoffe des Therapieregimes führten und bei $\geq 1$ % der Patienten in Bezug auf $\geq 1$ Wirkstoff in mindestens einem Behandlungsarm auftraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	331
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Tod unter Behandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	332
Tabelle 4-73: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	333
Tabelle 4-74: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen in der Studie C16010 .....	337
Tabelle 4-75: Ergebnis der Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie C16010.....	339
Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikanter Interaktion für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	343
Tabelle 4-77: Ergebnisse der Subgruppenanalysen ohne statistisch signifikante Interaktion für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	345
Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikanter Interaktion für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	367
Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalysen ohne statistisch signifikante Interaktion für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	369
Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikanter Interaktion für Zeit bis zur Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	390
Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalysen ohne statistisch signifikante Interaktion für Zeit bis zur Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	392
Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikanter Interaktion für Vollständiges Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	413
Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalysen ohne statistisch signifikante Interaktion für Vollständiges Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	414
Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikanter Interaktion für Tiefes Ansprechen (Anzahl der vorherigen Therapielinien) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	417

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikanter Interaktion für Tiefes Ansprechen (Zytopenetisches Risiko) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	418
Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalysen ohne statistisch signifikante Interaktion für Tiefes Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	419
Tabelle 4-87: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	423
Tabelle 4-88: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	428
Tabelle 4-89: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	428
Tabelle 4-90: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	429
Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....	429
Tabelle 4-92: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche .....	430
Tabelle 4-93: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....	432
Tabelle 4-94: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	432
Tabelle 4-95: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	433
Tabelle 4-96: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	433
Tabelle 4-97: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen....	435
Tabelle 4-98: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	436
Tabelle 4-99: Zusammenfassung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason .....	450
Tabelle 4-100: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens .....	454
Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie C16010 .....	530
Tabelle 4-102 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie C16010.....	559

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	88
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	89
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben in der ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	117
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben bei Patienten mit del(17p) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	123
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben bei Patienten mit del(17p), t(4;14) oder t(14;16) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	124
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben bei Patienten mit del(17p), t(4;14), t(14;16) oder +1q21 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben bei Patienten mit t(4;14) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	125
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	129
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	132
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Allgemeiner Gesundheitszustand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von BPI Stärkster Schmerz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	159
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verbesserung von BPI Stärkster Schmerz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	159
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Diagramm für Dauer der Verbesserung von BPI Stärkster Schmerz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	160
Abbildung 4-15: Zeitlicher Verlauf von BPI Stärkster Schmerz gegenüber Baseline gemäß MMRM.....	162
Abbildung 4-16: Zeitlicher Verlauf von BPI Geringster Schmerz gegenüber Baseline gemäß MMRM.....	162
Abbildung 4-17: Zeitlicher Verlauf von BPI Derzeitiger Schmerz gegenüber Baseline gemäß MMRM.....	163
Abbildung 4-18: Zeitlicher Verlauf von BPI Durchschnittlicher Schmerz gegenüber Baseline gemäß MMRM .....	163
Abbildung 4-19: Zeitlicher Verlauf von Schmerzinterferenz gegenüber Baseline gemäß MMRM .....	164

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Appetitverlust aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	172
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	172
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	173
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Schlafstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	173
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	174
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	174
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Übelkeit und Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	175
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Verstopfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	175
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Finanzielle Schwierigkeiten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	176
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Krankheitssymptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	183
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Nebenwirkungen der Behandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	183
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Lebensqualität/allgemeiner Gesundheitszustand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	190
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Körperliche Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	191
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Emotionale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	191
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Kognitive Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	192
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Soziale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	192
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	193
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Zukunftsperspektive aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	200
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Körperwahrnehmung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	200
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (unabhängig des Schweregrades).....	207

Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ohne erkrankungsbezogene Ereignisse (unabhängig des Schweregrades) .....	208
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Infektionen und parasitäre Erkrankungen.....	219
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Infektion der oberen Atemwege.....	219
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Nasopharyngitis.....	220
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Sinusitis .....	220
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Pharyngitis .....	221
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Rhinitis .....	221
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Pneumonie.....	222
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Bronchitis.....	222
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Infektion der unteren Atemwege.....	223
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Harnwegsinfekt.....	223
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Cystitis.....	224
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Atemwegsinfektion.....	224
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Herpes zoster-Infektion.....	225
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Lippenherpes.....	225
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Konjunktivitis.....	226
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Gastroenteritis .....	226
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Influenza.....	227
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Cellulitis.....	227
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Orale Candidose .....	228



Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.....	228
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Diarrhoe.....	229
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Verstopfung.....	229
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Übelkeit.....	230
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erbrechen.....	230
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Gastroösophageale Refluxkrankheit.....	231
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Bauchschmerz.....	231
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Oberbauchschmerz.....	232
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Dyspepsie.....	232
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Mundulzera.....	233
Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Stomatitis.....	233
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Bauchbeschwerden.....	234
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Trockener Mund.....	234
Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Hämorrhoiden.....	235
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Abdominale Distension.....	235
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Zahnschmerz.....	236
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Gastritis.....	236
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Karies.....	237
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort.....	237
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Fatigue.....	238

Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Asthenie .....	238
Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Krankheitsgefühl .....	239
Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Peripheres Ödem .....	239
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Fieber.....	240
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Grippeähnliche Erkrankung.....	240
Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Periphere Schwellungen.....	241
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Brustschmerz (nicht kardial bedingt) .....	241
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Schmerz .....	242
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen.....	242
Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Rückenschmerzen.....	243
Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Schmerzen in den Extremitäten.....	243
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Muskuloskeletaler Schmerz.....	244
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Muskuloskeletaler Brustschmerz.....	244
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Nackenschmerz .....	245
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Muskelkrämpfe.....	245
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Arthralgie .....	246
Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Gelenkschwellung .....	246
Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Knochenschmerz .....	247
Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Wirbelsäulenschmerz.....	247
Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Myalgie.....	248

Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Muskelschwäche.....	248
Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Osteoarthritis.....	249
Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen des Nervensystems .....	249
Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Periphere sensorische Neuropathie .....	250
Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Schwindel.....	250
Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Dysgeusie („Dysgeusia“) .....	251
Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Periphere Neuropathie.....	251
Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Polyneuropathie.....	252
Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Geschmacksstörung („Taste disorder“).....	252
Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Kopfschmerz.....	253
Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Parästhesie.....	253
Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Hypoästhesie.....	254
Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Synkope.....	254
Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Somnolenz.....	255
Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Tremor.....	255
Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems.....	256
Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Anämie.....	256
Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Neutropenie.....	257
Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Febrile Neutropenie .....	257
Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Thrombozytopenie.....	258

Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Leukopenie.....	258
Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes.....	259
Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Makulopapulöser Ausschlag.....	259
Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Makulärer Ausschlag.....	260
Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Ausschlag.....	260
Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erythematöser Ausschlag.....	261
Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Papulöser Ausschlag.....	261
Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Pruritus.....	262
Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Trockene Haut.....	262
Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Hyperhidrose.....	263
Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Nachtschweiß.....	263
Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Ekchymose.....	264
Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten.....	264
Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Alopezie.....	265
Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums.....	265
Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Husten.....	266
Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Produktiver Husten.....	266
Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Dyspnoe.....	267
Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten.....	267
Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Oropharyngealer Schmerz.....	268
Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Rhinorrhö.....	268

Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Dysphonie.....	269
Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten.....	269
Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Schluckauf.....	270
Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Lungenembolie.....	270
Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen.....	271
Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Hypokalämie.....	271
Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten.....	272
Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Hypokalzämie.....	272
Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Hyperglykämie.....	273
Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten.....	273
Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Hypophosphatämie.....	274
Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Diabetes mellitus.....	274
Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Psychiatrische Erkrankungen.....	275
Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Schlafstörungen.....	275
Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Angst.....	276
Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Agitation.....	276
Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Veränderte Stimmung.....	277
Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Reizbarkeit.....	277
Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Depression.....	278
Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Verwirrtheit.....	278
Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Untersuchungen.....	279

Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Gewichtsabnahme.....	279
Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Gewichtszunahme.....	280
Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Verringerte Neutrophilenzahl.....	280
Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Verringerte Leukozytenzahl.....	281
Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Verringerte Lymphozytenzahl.....	281
Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Verringerte Thrombozytenzahl.....	282
Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Kreatinin erhöht.....	282
Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Alanin-Aminotransferase erhöht.....	283
Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Augenerkrankungen.....	283
Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Katarakt.....	284
Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Verschwommenes Sehen.....	284
Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Trockenes Auge.....	285
Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen.....	285
Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Sturz.....	286
Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Kontusion.....	286
Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Zahnfraktur.....	287
Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Gliedmaßenverletzung.....	287
Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Wirbelsäulenkompressionsfraktur.....	288
Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Gefäßerkrankungen.....	288
Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Hypertonie.....	289

Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Hypotonie.....	289
Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Tiefe Venenthrombose.....	290
Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Hitzewallungen.....	290
Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Nieren und Hamwege .....	291
Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Akute Nierenschädigung.....	291
Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Nierenversagen.....	292
Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Chronische Nierenerkrankung.....	292
Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Gutartige, bösartige und unspezifische Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen)....	293
Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Plattenepithelkarzinom der Haut.....	293
Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths .....	294
Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Vertigo .....	294
Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Pseudo-Cushing-Syndrom.....	295
Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Herzerkrankungen .....	295
Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Vorhofflimmern.....	296
Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Palpitationen.....	296
Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Endokrine Erkrankungen.....	297
Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Leber- und Gallenerkrankungen .....	297
Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen des Immunsystems.....	298
Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse.....	298
Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines leichten und moderaten unerwünschten Ereignisses.....	299

Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines leichten und moderaten unerwünschten Ereignisses ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	300
Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses.....	301
Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses ohne erkrankungsbezogene Ereignisse .....	302
Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ( $\geq$ Grad 3).....	305
Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Neutropenie ( $\geq$ Grad 3).....	305
Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Thrombozytopenie ( $\geq$ Grad 3).....	306
Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Anämie ( $\geq$ Grad 3).....	306
Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Leukopenie ( $\geq$ Grad 3).....	307
Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Infektionen und parasitäre Erkrankungen ( $\geq$ Grad 3).....	307
Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Pneumonie ( $\geq$ Grad 3).....	308
Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Untersuchungen ( $\geq$ Grad 3).....	308
Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Verringerte Neutrophilenzahl ( $\geq$ Grad 3).....	309
Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Verringerte Thromozytenzahl ( $\geq$ Grad 3).....	309
Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Gastrointestinale Erkrankungen ( $\geq$ Grad 3).....	310
Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Diarrhoe ( $\geq$ Grad 3).....	310
Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen ( $\geq$ Grad 3).....	311
Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Hypokalämie ( $\geq$ Grad 3).....	311
Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen des Nervensystems ( $\geq$ Grad 3).....	312
Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ( $\geq$ Grad 3).....	312
Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen ( $\geq$ Grad 3).....	313



Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ( $\geq$ Grad 3).....	313
Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Herzerkrankungen ( $\geq$ Grad 3).....	314
Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Gefäßerkrankungen ( $\geq$ Grad 3).....	314
Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Augenerkrankungen ( $\geq$ Grad 3).....	315
Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Katarakt ( $\geq$ Grad 3).....	315
Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes ( $\geq$ Grad 3).....	316
Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Gutartige, bösartige und unspezifische Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen) ( $\geq$ Grad 3).....	316
Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Psychiatrische Erkrankungen ( $\geq$ Grad 3).....	317
Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen ( $\geq$ Grad 3).....	317
Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Nieren und Hamwege ( $\geq$ Grad 3).....	318
Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses.....	319
Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ohne erkrankungsbezogene Ereignisse .....	319
Abbildung 4-234: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwerwiegend).....	322
Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Pneumonie (schwerwiegend).....	322
Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Herzerkrankungen (schwerwiegend).....	323
Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwerwiegend) .....	323
Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwerwiegend).....	324
Abbildung 4-239: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwerwiegend).....	324
Abbildung 4-240: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Fieber (schwerwiegend).....	325

Abbildung 4-241: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Gutartige, bösartige und unspezifische Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen) (schwerwiegend).....	325
Abbildung 4-242: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (schwerwiegend)...	326
Abbildung 4-243: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen des Nervensystems (schwerwiegend).....	326
Abbildung 4-244: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwerwiegend).....	327
Abbildung 4-245: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (schwerwiegend).....	327
Abbildung 4-246: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Nieren und Hamwege (schwerwiegend).....	328
Abbildung 4-247: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führte .....	329
Abbildung 4-248: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führte, ohne erkrankungsbezogene Ereignisse.....	329
Abbildung 4-249 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten mit Bortezomib-Vortherapie.....	344
Abbildung 4-250 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten ohne Bortezomib-Vortherapie.....	344
Abbildung 4-251 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten mit 1 Vortherapie .....	349
Abbildung 4-252 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten mit $\geq 2$ Vortherapien.....	349
Abbildung 4-253 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten mit Proteasom-Inhibitor-Vortherapie .....	350
Abbildung 4-254 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten ohne Proteasom-Inhibitor-Vortherapie .....	350
Abbildung 4-255 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – männliche Patienten...	351
Abbildung 4-256 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – weibliche Patienten....	351
Abbildung 4-257 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten im ISS-Stadium I oder II.....	352
Abbildung 4-258 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten im ISS-Stadium III.....	352
Abbildung 4-259 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – kaukasische Patienten	353
Abbildung 4-260 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – nichtkaukasische Patienten .....	353
Abbildung 4-261 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten im Alter von $\leq 65$ Jahren.....	354

Abbildung 4-262 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten im Alter von 66-74 Jahren.....	354
Abbildung 4-263 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten im Alter von $\geq 75$ Jahren.....	355
Abbildung 4-264 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten aus Europa .	355
Abbildung 4-265 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten aus anderen Regionen („Nicht-Europa“)......	356
Abbildung 4-266 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik .....	356
Abbildung 4-267 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten ohne Hochrisiko-Zytogenetik („Standard“)......	357
Abbildung 4-268 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten mit unbekanntem zytogenetischem Status.....	357
Abbildung 4-269 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten mit IMiD-Vortherapie .....	358
Abbildung 4-270 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten ohne IMiD-Vortherapie .....	358
Abbildung 4-271 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Thalidomid-refraktäre Patienten .....	359
Abbildung 4-272 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten ohne Refraktärität gegenüber Thalidomid .....	359
Abbildung 4-273 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten mit Refraktärität gegenüber der letzten Therapie.....	360
Abbildung 4-274 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten ohne Refraktärität gegenüber der letzten Therapie.....	360
Abbildung 4-275 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten mit Refraktärität gegenüber einer Vortherapie.....	361
Abbildung 4-276 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten ohne Refraktärität gegenüber einer Vortherapie.....	361
Abbildung 4-277 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten mit rezidivierter Erkrankung .....	362
Abbildung 4-278 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten mit refraktärer Erkrankung.....	362
Abbildung 4-279 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten mit rezidivierter und refraktärer Erkrankung.....	363
Abbildung 4-280 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten mit Kreatinin-Clearance von $< 60$ ml/min.....	363
Abbildung 4-281 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten mit Kreatinin-Clearance von $\geq 60$ ml/min.....	364
Abbildung 4-282 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1.....	364

Abbildung 4-283 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten mit ECOG-PS 2 .....	365
Abbildung 4-284 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten mit normaler Leberfunktion .....	365
Abbildung 4-285 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion .....	366
Abbildung 4-286 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten mit 1 Vortherapie.....	368
Abbildung 4-287 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten mit $\geq 2$ Vortherapien.....	368
Abbildung 4-288 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten mit Proteasom-Inhibitor-Vortherapie .....	372
Abbildung 4-289 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten ohne Proteasom-Inhibitor-Vortherapie .....	373
Abbildung 4-290 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – männliche Patienten .....	373
Abbildung 4-291 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – weibliche Patienten .....	374
Abbildung 4-292 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten im ISS-Stadium I oder II.....	374
Abbildung 4-293 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten im ISS-Stadium III.....	375
Abbildung 4-294 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – kaukasische Patienten .....	375
Abbildung 4-295 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – nichtkaukasische Patienten.....	376
Abbildung 4-296 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten im Alter von $\leq 65$ Jahren.....	376
Abbildung 4-297 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten im Alter von 66-74 Jahren.....	377
Abbildung 4-298 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten im Alter von $\geq 75$ Jahren.....	377
Abbildung 4-299 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten mit Bortezomib-Vortherapie.....	378
Abbildung 4-300 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten ohne Bortezomib-Vortherapie .....	378
Abbildung 4-301 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten aus Europa.....	379
Abbildung 4-302 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten aus anderen Regionen („Nicht-Europa“). .....	379

Abbildung 4-303 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik .....	380
Abbildung 4-304 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten ohne Hochrisiko-Zytogenetik („Standard“).....	380
Abbildung 4-305 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten mit unbekanntem zytogenetischem Status.....	381
Abbildung 4-306 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten mit IMiD-Vortherapie.....	381
Abbildung 4-307 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten ohne IMiD-Vortherapie.....	382
Abbildung 4-308 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Thalidomid-refraktäre Patienten.....	382
Abbildung 4-309 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten ohne Refraktärität gegenüber Thalidomid .....	383
Abbildung 4-310 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten mit Refraktärität gegenüber der letzten Therapie .....	383
Abbildung 4-311 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten ohne Refraktärität gegenüber der letzten Therapie.....	384
Abbildung 4-312 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten mit Refraktärität gegenüber einer Vortherapie.....	384
Abbildung 4-313 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten mit Refraktärität gegenüber einer Vortherapie.....	385
Abbildung 4-314 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten mit rezidivierter Erkrankung .....	385
Abbildung 4-315 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten mit refraktärer Erkrankung.....	386
Abbildung 4-316 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten mit rezidivierter und refraktärer Erkrankung .....	386
Abbildung 4-317 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten mit Kreatinin-Clearance von < 60 ml/min.....	387
Abbildung 4-318 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten mit Kreatinin-Clearance von ≥ 60 ml/min .....	387
Abbildung 4-319 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1.....	388
Abbildung 4-320 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten mit ECOG-PS 2 .....	388
Abbildung 4-321 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten mit normaler Leberfunktion.....	389
Abbildung 4-322 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion .....	389

Abbildung 4-323 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten mit 1 Vortherapie .....	391
Abbildung 4-324 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten mit $\geq 2$ Vortherapien.....	391
Abbildung 4-325 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten mit Proteasom-Inhibitor-Vortherapie .....	395
Abbildung 4-326 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten ohne Proteasom-Inhibitor-Vortherapie .....	396
Abbildung 4-327 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – männliche Patienten .....	396
Abbildung 4-328 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – weibliche Patienten .....	397
Abbildung 4-329 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten im ISS-Stadium I oder II.....	397
Abbildung 4-330 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten im ISS-Stadium III.....	398
Abbildung 4-331 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – kaukasische Patienten .....	398
Abbildung 4-332 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – nichtkaukasische Patienten.....	399
Abbildung 4-333 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten im Alter von $\leq 65$ Jahren.....	399
Abbildung 4-334 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten im Alter von 66-74 Jahren.....	400
Abbildung 4-335 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten im Alter von $\geq 75$ Jahren.....	400
Abbildung 4-336 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten mit Bortezomib-Vortherapie.....	401
Abbildung 4-337 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten ohne Bortezomib-Vortherapie.....	401
Abbildung 4-338 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten aus Europa.....	402
Abbildung 4-339 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten aus anderen Regionen („Nicht-Europa“).....	402
Abbildung 4-340 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik .....	403
Abbildung 4-341 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten ohne Hochrisiko-Zytogenetik („Standard“).....	403
Abbildung 4-342 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten mit unbekanntem zytogenetischem Status.....	404

Abbildung 4-343 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten mit IMiD-Vortherapie.....	404
Abbildung 4-344 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten ohne IMiD-Vortherapie.....	405
Abbildung 4-345 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Thalidomid-refraktäre Patienten.....	405
Abbildung 4-346 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten ohne Refraktärität gegenüber Thalidomid .....	406
Abbildung 4-347 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten mit Refraktärität gegenüber der letzten Therapie.....	406
Abbildung 4-348 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten ohne Refraktärität gegenüber der letzten Therapie.....	407
Abbildung 4-349 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten mit Refraktärität gegenüber einer Vortherapie.....	407
Abbildung 4-350 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten mit Refraktärität gegenüber einer Vortherapie.....	408
Abbildung 4-351 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten mit rezidivierter Erkrankung .....	408
Abbildung 4-352 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten mit refraktärer Erkrankung.....	409
Abbildung 4-353 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten mit rezidivierter und refraktärer Erkrankung.....	409
Abbildung 4-354 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten mit Kreatinin-Clearance von < 60 ml/min.....	410
Abbildung 4-355 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten mit Kreatinin-Clearance von ≥ 60 ml/min.....	410
Abbildung 4-356 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1.....	411
Abbildung 4-357 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten mit ECOG-PS 2.....	411
Abbildung 4-358 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten mit normaler Leberfunktion .....	412
Abbildung 4-359 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion .....	412

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-Nutzen V	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen und Medizinischen Fachgesellschaften
BPI-SF	Brief Pain Inventory-Short Form
CCS	China Continuation Study
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Vollständiges Ansprechen
CSP	Klinisches Studienprotokoll
CSR	Klinischer Studienbericht
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
EORTC QLQ-MY20	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma Module
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
FLC	Free Light-Chain



FU	Follow-up
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute klinische Praxis
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HR	Hazard Ratio
IA	Interimsanalyse
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
ImiD	Immunmodulatorische Substanzen, die eine Imidgruppe enthalten
IMWG	International Myeloma Working Group
IPCW	Inverse-Probability-of-Censoring-Weighting
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee
ISS	International Staging System
ITT	Intention-to-Treat
IVRS	Interactive Voice Response System
IxaLenDex	Kombinationstherapie mit Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason
KI	Konfidenzintervall
LenDex	Kombinationstherapie mit Placebo, Lenalidomid und Dexamethason
LS	Least squares
MWD	Least Squares Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
MMRM	gemischtes Modell mit Messwiederholungen
MPE	Myeloma Patients Europe
MSM	Marginale strukturelle Modelle
MW	Mittelwert
N/A	Nicht verfügbar

OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben
ORR	Gesamtansprechrates
PFS	Progressionsfreies Überleben
PI	Proteasom-Inhibitor
PR	Partielles Ansprechen
PT	Preferred Term
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
R-ISS	Revised ISS
RR	Risk Ratio
r/r MM	Rezidiertes/refraktäres Multiples Myelom
SAP	Statistischer Analyseplan
sCR	Stringentes vollständiges Ansprechen
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardisierte. MedDRA-Abfrage
SOC	Systemorganklasse
StD	Standardabweichung
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TTP	Zeit bis zur Progression
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
VGPR	Sehr gutes partielles Ansprechen
WHO	Weltgesundheitsorganisation

#### 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 0)
- 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.*

Ixazomib wurde von der Europäischen Kommission als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) zugelassen (1-3). Der medizinische Zusatznutzen von Orphan Drugs gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt (4).

Mit Beschluss vom 6. Juli 2017 stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Ixazomib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Der Beschluss wurde aufgrund unreifer und für die Nutzenbewertung nicht belastbarer Daten der zulassungsrelevanten randomisierten kontrollierten Studie (RCT) C16010 zum Gesamtüberleben bis zum 1. Juli 2020 befristet (5). Die Geltungsdauer des Beschlusses wurde auf Antrag von Takeda zunächst bis zum 1. August 2021 und zuletzt mit Beschluss vom 5. November 2020 bis zum 1. November 2021 verlängert (6, 7).

Im vorliegenden Dossier werden demzufolge reifere Daten zum Gesamtüberleben sowie zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie C16010 dargestellt, um den Zusatznutzen von Ixazomib bei erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, zu begründen.

#### **Fragestellung**

Besteht für die Behandlung mit Ixazomib (Ninlaro®) in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, ein Zusatznutzen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason?

#### **Datenquellen**

Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ixazomib liegt die randomisierte, doppelblinde, multizentrische, internationale, placebokontrollierte, Phase-III-Zulassungsstudie C16010 zugrunde (8-12). Die Studie schloss erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom ein, die eine bis drei Vortherapien erhalten haben und untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Im Original-Studienprotokoll war die Rekrutierung von ungefähr 703 Patienten geplant; 722 wurden tatsächlich rekrutiert (Original-Protokoll-Population). Im Rahmen der zweiten Änderung des Studienprotokolls wurden zusätzlich 115 Patienten ausschließlich in chinesischen Studienzentren in die Studie C16010 (China Continuation Study, CCS) rekrutiert (CCS-Population) (13). In der initialen Nutzenbewertung leitete Takeda den Zusatznutzen von Ixazomib auf Grundlage der

Gesamtpopulation, bestehend aus der Original-Protokoll-Population und der CCS-Population, ab. Der G-BA folgte diesem Vorgehen nicht und zog für die Nutzenbewertung ausschließlich die zulassungsbegründende ITT-Population des Original-Studienprotokolls mit 722 Patienten heran. Die CCS-Population wurde hauptsächlich aufgrund medizinischer aber auch methodischer Gesichtspunkte nicht herangezogen (5).

Dem Beschluss des G-BA wird im vorliegenden Dossier Rechnung getragen, indem für die Nutzenbewertung von Ixazomib ausschließlich die Ergebnisse der Original-Protokoll-Population (nachfolgend auch ITT-Population genannt) für die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie C16010 dargestellt werden. Hierbei wird je Endpunkt der jeweils letzte verfügbare Datenschnitt mit der längsten Beobachtungsdauer ausgewertet (siehe 4.3.1).

Um weitere Studien zu identifizieren, wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche über die Suchoberfläche Ovid® in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE® und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Diese wurde durch eine umfassende Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern und -datenbanken (<http://www.clinicaltrials.gov/>, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu), [www.who.int/ictrp](http://www.who.int/ictrp), <https://www.pharmnetbund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>, <https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie auf der Website des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ergänzt. Dabei wurden keine weiteren relevanten RCTs gefunden. Das Vorgehen, die Suchstrategie und die Ergebnisse der Suchen sind in den entsprechenden Dossierabschnitten beschrieben (4.2.3 und 4.3.1, Anhang 4-A bis Anhang 4-D).

### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Die Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die vorliegende Nutzenbewertung fasst Tabelle 4-1 zusammen.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	<b>Studienpopulation</b>	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben	Abweichende Studienpopulation	Gemäß Ixazomib Fachinformation (14)
2	<b>Intervention</b>	Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	Andere Intervention	Gemäß Ixazomib Fachinformation (14)
3	<b>Vergleichstherapie</b>	nicht zutreffend	-	-
4	<b>Endpunkte</b>	Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit herangezogen werden können	keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit herangezogen werden können	Auswahl der Nutzen-dimensionen analog den Anforderungen des G-BA zur Nutzenbewertung gemäß § 5 Abs. 2 VerFO (15)
5	<b>Studientyp</b>	randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	nicht RCT	Bewertung des medizinischen Zusatznutzens anhand der höchstmöglich verfügbaren Evidenz
6	<b>Studiendauer</b>	jede Studiendauer	-	Es handelt sich bei klinischen Studien in der Onkologie um ereignisgesteuerte Studien, sodass eine Mindeststudiendauer häufig nicht vorgesehen ist
7	<b>Publikationstyp<sup>a</sup></b>	Berichterstattung in deutscher oder englischer Sprache liefert ausreichende Informationen zur vergleichenden Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung in deutscher oder englischer Sprache liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Ergebnissen
<p>a: Studien deren Ergebnisse aus der Webseite offizieller Studienregister publiziert werden (z. B. Clinical Trials.gov), werden für die systematische Literaturrecherche ausgeschlossen und im Rahmen der Studienregisterrecherche berücksichtigt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Studie C16010 erfolgte in zwei Schritten und wurde basierend auf den für die Fragestellung relevanten Studiencharakteristika durchgeführt (siehe Anhang 4-F).

In einem ersten Schritt wurden die Verzerrungsaspekte der Studie C16010 auf Studienebene untersucht. Folgende endpunktübergreifende Kriterien wurden hierbei beurteilt: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung von Patienten und behandelnden Personen, ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte und sonstige Aspekte, die zur Verzerrung führen können.

Bei der Studie C16010 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte klinische Phase-III-Studie, die grundsätzlich als niedrig verzerrt angesehen werden kann. Auch in Bezug auf die Kriterien adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung von Patienten und behandelnden Personen, ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die zur Verzerrung führen können, liegen keine Anhaltspunkte für eine Verzerrung vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die doppelblinde randomisierte Studie C16010 daher als niedrig bewertet.

Anschließend wurde im zweiten Schritt das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beurteilt. Diese Bewertung wurde für jeden Endpunkt separat durchgeführt und enthielt folgende Kriterien: Verblindung der Endpunkterheber, adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips, ergebnisunabhängige Berichterstattung und sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ eingestuft, wenn keine Anhaltspunkte für eine Verzerrung vorlagen.

Die Beschreibung der Studie erfolgte gemäß der vom G-BA vorgegebenen Consolidated Standards of Reporting Trial-(CONSORT)-Statements 2010 (16) (siehe Anhang 4-E).

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

Ixazomib ist zugelassen in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben (14).

Ixazomib wurde als Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden (Orphan Drug) zugelassen (1-3). Der medizinische Zusatznutzen von Orphan Drugs gilt durch die Zulassung als belegt. Lediglich das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen vorliegt, nachzuweisen (4). Dieser soll im Folgenden für die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit anhand der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen, internationalen Phase-III-Studie

C16010 auf Basis der ITT-Population (Original-Protokoll-Population) hergeleitet werden. Hierbei wird auf den in Abschnitt 3.2.2 dargestellten therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet Bezug genommen.

### **Mortalität**

Das Multiple Myelom ist eine unheilbare, tödliche Erkrankung mit einer relativen 5-Jahresüberlebensrate von etwa 50 % (17). Eine äußerst schlechte Prognose haben Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik, bei denen die Erkrankung häufig aggressiv fortschreitet und deutlich schneller zum Tod führt (18). Die negativen Auswirkungen genetischer Aberrationen auf das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben zeigen sich vor allem in späteren Therapielinien (19).

Es besteht somit ein therapeutischer Bedarf nach Therapien, die es Patienten mit Multiplem Myelom einschließlich Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik ermöglichen, durch effektive Tumorkontrolle und Verhinderung eines Krankheitsprogresses, eine Verlängerung der Überlebenszeit zu erreichen.

### ***Gesamtüberleben (ITT-Population)***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der ITT-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,94 [0,78; 1,13];  $p=0,495$ ). Allerdings erreichten Patienten des Ixazomib-Arms gegenüber Patienten des Placebo-Armes eine um zwei Monate längere mediane Gesamtüberlebenszeit (53,6 vs. 51,6 Monate).

Die Subgruppenanalysen des OS in Bezug auf antineoplastische Folgetherapien weisen darauf hin, dass das Gesamtüberleben in der Studie C16010 maßgeblich durch die Art und die Anzahl der Folgetherapien beeinflusst wurde. Ein wesentlicher Verzerrungsfaktor war das doppelblinde Design der C16010-Studie, welches zur Folge hatte, dass ein signifikanter Anteil an Patienten einen Proteasom-Inhibitor (PI) als unmittelbare Folgetherapie erhielt, die für Patienten des Placebo-Arms faktisch eine Crossover-Behandlung und für PI-refraktäre Patienten des Ixazomib-Arms eine größtenteils ineffektive Folgebehandlung darstellte (Tabelle 4-36). Weiterhin erhielten Patienten des Placebo-Arms häufiger und früher eine Behandlung mit dem hochwirksamen Anti-CD38-Antikörper Daratumumab, wodurch die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zusätzlich verzerrt wurden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1).

Die Analyse des Gesamtüberlebens mit Adjustierung für antineoplastische Folgetherapien mittels IPCW- und MSM-Methode ergab einen substanziellen Vorteil für die Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Das Hazard Ratio betrug für die IPCW-Analyse 0,70 ([95 % KI]: 0,48; 1,03) bei einem p-Wert von 0,071 und für die MSM-Analyse 0,68 ([95 % KI]: 0,46; 1,00) bei einem p-Wert von 0,054.

Dies lässt darauf schließen, dass der tatsächliche Behandlungseffekt von Ixazomib in einer signifikanten Reduktion des Sterblichkeitsrisikos und einer Verlängerung der Überlebenszeit



besteht. Aufgrund der eingeschränkten Aussagekraft der adjustierten Analysen lässt sich dieser Effekt allerdings nicht quantifizieren.

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben in der ITT-Population ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

### ***Gesamtüberleben (Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik)***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigten sich bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik deutliche Vorteile zugunsten von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason, die sich in einer klinisch bedeutsamen Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit in allen untersuchten Hochrisiko-Gruppen widerspiegelten.

Patienten mit 17p-Deletion erreichten im Ixazomib-Arm ein medianes Gesamtüberleben von 42,2 Monaten, Patienten im Kontroll-Arm von 29,4 Monaten. Die mediane Gesamtüberlebenszeit konnte unter dem Ixazomib-Regime somit um 12,8 Monate verlängert werden, das Hazard Ratio lag bei 0,92 (95 %-KI:[0,52; 1,63]; p=0,764).

In der Hochrisiko-Population, die Patienten mit 17p-Deletion, Translokation t(4;14) oder Translokation t(14;16) umfasste, führte die Kombinationstherapie mit Ixazomib im Vergleich zu Placebo + LenDex zu einer um 16 Monate (46,9 vs. 30,0 Monate) längeren Gesamtüberlebenszeit. Das Risiko im Studienverlauf zu versterben, reduzierte sich für Patienten im Ixazomib-Arm gegenüber Patienten im Placebo-Arm um 13 % (HR [95%-KI]: 0,87 [0,58; 1,31]; p=0,500). In der erweiterten Hochrisiko-Population, die zusätzlich Patienten mit einem Zugewinn von Chromosom 1q21 einschloss, verlängerte sich die mediane Gesamtüberlebenszeit für Patienten im Ixazomib-Arm um 11 Monate gegenüber Patienten im Placebo-Arm (44,6 vs. 33,4 Monate) bei einer Reduktion des Sterblichkeitsrisikos um 14 % (HR [95%-KI]: 0,86 [0,66; 1,12]; p=0,273).

Für Patienten mit Translokation t(4;14) reduzierte sich unter der Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason das Risiko zu versterben um 28 % im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (HR [95%-KI]: 0,72 [0,37;1,39]; p=0,323). Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 50,4 Monate im Ixazomib-Arm und 42,3 Monate im Placebo-Arm.

Bei der Interpretation der Ergebnisse zum Gesamtüberleben bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik muss berücksichtigt werden, dass diese durch antineoplastische Folgetherapien verzerrt sind und sich der wahre Behandlungseffekt von Ixazomib nicht quantifizieren lässt.

Daher ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

### ***Gesamtüberleben (Bortezomib-naive Patienten)***

**Patienten ohne Bortezomib-Vortherapie** profitierten in besonderem Maße von Ixazomib, wie aus den präspezifizierten Subgruppenanalysen hervorging. Die Ixazomib-basierte Triplett-Therapie führte im Vergleich zur Placebo-Kombination zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens um mehr als 16 Monate (63,5 vs. 47,1 Monate) und **reduzierte das Sterblichkeitsrisiko statistisch signifikant um 30 %** (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,50; 0,98]; p=0,0382). In Bezug auf den Endpunkt **Gesamtüberleben** lässt sich **für Bortezomib-naive Patienten** folglich ein **geringer Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ableiten.

### ***Gesamtbewertung der Mortalität***

In der Gesamtschau der Ergebnisse ergibt sich für die Nutzendimension Mortalität unter Berücksichtigung des erheblichen Verzerrungspotenzials ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

### **Morbidität**

Primäres Ziel in der Behandlung des rezidierten/refraktären Multiplen Myeloms ist die Reduktion der Tumorlast und die Verlängerung der progressionsfreien Zeit. Insbesondere bei einem tiefen Ansprechen ( $\geq$  VGPR oder besser) ist die Erkrankung durch die Behandlung soweit zurückgedrängt, dass Patienten eine Symptomreduktion und Verbesserung der Lebensqualität erfahren (20). Des Weiteren kann eine signifikante Reduktion und längerfristige Eliminierung des M-Proteins im Serum und Urin, wie sie bei Patienten mit tiefem Ansprechen erreicht wird, das Entstehen bzw. das Fortschreiten einer myelombedingten Niereninsuffizienz verhindern oder hinauszögern.

Darüber hinaus ist ein tiefes Ansprechen mit einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) und der Gesamtüberlebenszeit assoziiert (21). Das PFS beschreibt einen Zeitraum zurückgehender oder stabiler Krankheitslast mit entsprechend geringer Symptomatik und wenigen erkrankungsbedingten Beschwerden.

Es besteht somit ein therapeutischer Bedarf nach wirksamen Therapien, die die Tumorlast reduzieren und den Krankheitsprogress hinauszögern und – damit verbunden – zu einer Verbesserung der Symptomatik, einer Reduktion krankheitsbedingter Schmerzen und einer Stabilisierung des allgemeinen Gesundheitszustands führen.

### ***Ansprechen***

Das Tumorsprechen ist die Voraussetzung für eine effektive Tumorkontrolle und wurde in der Studie C16010 mittels der Kategorien Gesamtansprechen, Tiefes Ansprechen, Vollständiges Ansprechen (CR) und stringentes vollständiges Ansprechen (sCR) anhand der IMWG-Kriterien bestimmt.

Gemäß der IMWG-Kriterien erreichten 73,2 % der Patienten des Placebo-Arms und 78,6 % der Patienten des Ixazomib-Armes ein Gesamtansprechen (OR [95%-KI]: 1,35 [0,96; 1,91];  $p=0,089$ ).

Für den Endpunkt Tiefes Ansprechen, das ein mindestens sehr gutes partielles Ansprechen voraussetzte, zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zur Placebo-Kombination (OR [95%-KI]: 1,35 [1,01; 1,81];  $p=0,045$ ). Gemäß der IMWG-Kriterien erreichten 43,9 % der Patienten des Placebo-Armes und 51,4 % der Patienten des Ixazomib-Armes ein Tiefes Ansprechen.

Die Analysen zur CR sowie zur sCR ergaben ebenfalls deutliche Vorteile zugunsten des Ixazomib-Behandlungsarms. 10,2 % der Patienten des Placebo-Arms und 14,7 % der Patienten des Ixazomib-Armes erreichten gemäß der IMWG-Kriterien eine CR, das Odds Ratio lag bei 1,52 (95 %-KI: [0,97; 2,38];  $p = 0,067$ ) zugunsten von Ixazomib. Für die sCR betrug das Odds Ratio 3,09 (95 %-KI: [0,99; 9,66];  $p=0,0529$ ) bei einer Ansprechrate gemäß IMWG von 1,1 % in der Placebo-Gruppe bzw. 3,3 % in der Ixazomib-Gruppe.

Insgesamt führte die Behandlung mit der Ixazomib-Kombination im Vergleich zur Kontrolltherapie zu einer deutlichen Reduktion der Tumorlast, die sich insbesondere in einer statistisch signifikanten Verbesserung bezüglich der Rate an Patienten mit tiefem Ansprechen widerspiegelte. Somit ergibt sich für den Endpunkt Ansprechen ein **geringer Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

### ***Progressionsfreies Überleben***

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben zeigte sich ein deutlich positiver Trend zugunsten der Ixazomib-basierten Triplett-Therapie im Vergleich zur Placebo-Kombination. Das in der Studie beobachtete Risiko einen Progress zu erleiden oder zu versterben war im Ixazomib-Arm gegenüber dem Placebo-Arm um ca. 18 % reduziert (HR [95%-KI]: 0,82 [0,67; 1,00];  $p=0,0543$ ). Das mediane progressionsfreie Überleben konnte mit Ixazomib um mehr als 4 Monate verlängert werden (20,0 vs. 15,9 Monate).

Die Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben sind durch antineoplastische Folgetherapien geringfügig verzerrt, weshalb für **Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet wird.

### ***Zeit bis zur Progression***

Der Endpunkt Zeit bis zur Progression bildet den unmittelbaren Behandlungseffekt durch Ixazomib ab und ist im Gegensatz zum Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben nicht durch Folgetherapien verzerrt. Die Analyse des Endpunktes ergab einen statistisch signifikanten Vorteil für eine Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Das Risiko für eine Krankheitsprogression im Ixazomib-Arm war im Vergleich zum Kontroll-Arm um 21 % reduziert (HR [95% -KI]: 0,79 [0,64; 0,98]; p=0,035). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses lag im Placebo-Arm bei 17,6 Monaten mit 180 Ereignissen (49,7 %) und im Ixazomib-Arm bei 22,4 Monaten mit 158 Ereignissen (43,9 %). Dadurch ergab sich eine absolute Differenz der Mediane von 4,8 Monaten zwischen den Behandlungsarmen.

Somit ergibt sich für den Endpunkt Zeit bis zur Progression ein **geringer Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

#### *Zeit bis zur ersten antineoplastischen Folgetherapie*

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten antineoplastischen Folgetherapie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95% -KI]: 0,92 [0,77; 1,10]; p=0,341).

Ein **Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ist für den Endpunkt Zeit bis zur ersten antineoplastischen Folgetherapie **nicht belegt**.

#### *Allgemeiner Gesundheitszustand*

Für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigte sich in der Responderanalyse zur erstmaligen Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 % -KI]: 0,97 [0,80; 1,17]; p=0,731).

Ein **Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ist für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand **nicht belegt**.

#### *Schmerzwahrnehmung*

Für den Endpunkt Schmerzwahrnehmung (BPI-SF) zeigten sich in Bezug auf das Item BPI Stärkster Schmerz keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Responderanalyse zur erstmaligen Verschlechterung ergab ein Hazard Ratio von 0,99 (95 % -KI: [0,81; 1,20]; p=0,894).

Das Hazard Ratio für die Zeit bis zur ersten Verbesserung von BPI Stärkster Schmerz betrug 1,01 (95 % -KI: [0,80; 1,28]; p=0,932), das Hazard Ratio für die Dauer der Verbesserung von BPI Stärkster Schmerz 0,92 (95 % -KI: [0,71; 1,20]; p=0,525).

In den MMRM-Analysen zur Schmerzintensität sowie Schmerzinterferenz waren die Ergebnisse zwischen den Behandlungsarmen ebenfalls vergleichbar.

Ein **Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ist für den Endpunkt Schmerzwahrnehmung **nicht belegt**.

### *Symptomatik*

Die Symptomatik wurde in der Studie C16010 anhand der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC MY-20 erhoben.

#### EORTC QLQ-C30

In der Responderanalyse zur erstmaligen Verschlechterung von Appetitverlust zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,63; 0,92]; p=0,004). Die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten des Ereignisses lag bei 8,6 Monaten im Placebo-Arm und 14,5 Monaten im Ixazomib-Arm.

Für das **Symptom Appetitverlust** des EORTC QLQ-C30 lässt sich **für Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason somit **ein geringer Zusatznutzen** ableiten.

In den Responderanalysen zur erstmaligen Verschlechterung von Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Fatigue, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung und Finanzielle Schwierigkeiten wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. In Bezug auf die genannten Symptome des EORTC QLQ-C30 ergibt sich für **Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason **kein Zusatznutzen**.

#### EORTC QLQ-MY20

In den Responderanalysen zur erstmaligen Verschlechterung von Krankheitssymptomen und Nebenwirkungen der Behandlung zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Hieraus ergibt sich für die Symptomatik gemäß EORTC QLQ-MY20 **kein Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

In der Gesamtschau ergibt sich für die Symptomatik **kein Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

### *Gesamtbewertung der Morbidität*

Die Ixazomib-basierte Kombinationstherapie führte im Vergleich zur Placebo-Kombination zu einer deutlich besseren Tumorkontrolle mit einer statistisch signifikant höheren Rate an Patienten mit einem mindestens sehr guten partiellen Ansprechen (Tiefes Ansprechen). Patienten im Ixazomib-Arm erreichten auch mit höherer Wahrscheinlichkeit ein vollständiges bzw. stringentes vollständiges Ansprechen. Darüber hinaus war das Risiko für einen Progress unter Ixazomib + LenDex gegenüber Placebo + LenDex statistisch signifikant reduziert.

Die Behandlung mit Ixazomib führte zudem zu einem statistisch signifikanten Vorteil in Bezug auf das Symptom Appetitverlust.

In der Gesamtschau der Ergebnisse ergibt sich für die Nutzendimension Morbidität ein **geringer Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Zu den charakteristischen Merkmalen des Multiplen Myeloms gehören lytische Knochenläsionen, Kompressionsfrakturen, Hyperkalzämie, Anämie und Nierenfunktionsstörung. Infolgedessen ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität häufig durch Schmerzen, Müdigkeit und Einschränkungen im beruflichen und privaten Alltag beeinträchtigt (22). Weiterhin kann die Lebensqualität durch Nebenwirkungen der Behandlung eingeschränkt sein. Der therapeutische Bedarf in Bezug auf die Lebensqualität besteht demnach zum einen darin, die Therapie-assoziierte Beeinträchtigung der Lebensqualität der Myelom-Patienten zu minimieren und die Zeiträume zu verlängern, in denen die Lebensqualität der Patienten aufgrund einer guten Krankheitskontrolle hoch ist. Ebenso besteht der therapeutische Bedarf hinsichtlich der Lebensqualität darin, die darüber hinausgehenden Aspekte der patientenindividuellen Lebensqualität durch eine geeignete Therapie positiv zu beeinflussen.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie C16010 anhand der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC MY-20 erhoben.

#### EORTC QLQ-C30

Die Responderanalyse zur erstmaligen Verschlechterung von Lebensqualität/allgemeiner Gesundheitszustand ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zum Nachteil von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (HR [95 %-KI]: 1,21 [1,01; 1,45]; p=0,038). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses lag bei 8,25 Monaten im Placebo-Arm und 4,63 Monaten im Ixazomib-Arm. Hieraus ergibt sich für die Domäne Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 ein **geringerer Nutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Für die Skala Körperliche Funktion wurde für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason beobachtet (HR [95 %-KI]: 0,797 [0,635; 0,999]; p=0,048). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses war im Ixazomib-Arm mehr als 12 Monate länger als im Placebo-Arm (41,00 vs. 28,55 Monate). Hieraus ergibt sich für die Domäne Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 ein **geringer Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

In den Responderanalysen zur erstmaligen Verschlechterung von Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion und Rollenfunktion zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Hieraus ergibt sich für die Domänen Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion und Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 **kein Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

#### EORTC QLQ-MY20

In der Responderanalyse zur erstmaligen Verschlechterung von Zukunftsperspektive wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason beobachtet (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,50; 0,85]; p=0,001). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses lag bei 44,62 Monaten im Placebo-Arm, im Ixazomib-Arm wurde diese nicht erreicht. Hieraus ergibt sich für die Domäne Zukunftsperspektive des EORTC QLQ-MY20 ein **beträchtlicher Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

In der Responderanalyse zur erstmaligen Verschlechterung von Körperwahrnehmung wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Hieraus ergibt sich für die Domäne Körperwahrnehmung des EORTC QLQ-MY20 **kein Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

#### ***Gesamtbewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität***

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität konnte unter Ixazomib insgesamt erhalten bzw. verbessert werden. Nachteile im allgemeinen Gesundheitszustand stehen Vorteile in der körperlichen Funktion gegenüber. Ixazomib wirkte sich besonders positiv auf die Zukunftsperspektive der Patienten aus. In der Gesamtschau der Ergebnisse ergibt sich für die Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **geringer Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

#### **Sicherheit**

Bei den verfügbaren Wirkstoffen und deren Kombinationen im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um hochwirksame antineoplastische Therapien, die jedoch mit Nebenwirkungen verbunden sind. Insbesondere bei schweren Verläufen dieser Nebenwirkungen muss die Dosierung angepasst, die Therapie ausgesetzt oder sogar abgebrochen werden. Es besteht demnach ein Bedarf an Therapien, die aufgrund ihrer Verträglichkeit über die gesamte Therapiedauer in der optimalen therapeutischen Dosierung angewendet werden können, unter weitestgehender Vermeidung von Dosisreduktionen oder Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen.

In der Studie C16010 wurden unerwünschte Ereignisse nach MedDRA Version 23.0 kodiert. Der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse wurde nach NCI CTCAE, Version 4.03 klassifiziert.

In den Endpunkt-Kategorien Unerwünschte Ereignisse (unabhängig des Schweregrades), Leichte/moderate unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE-Grad  $\leq 2$ ), Schwere unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet.

In Bezug auf schwere unerwünschte Ereignisse zeigten sich für die Kombinationstherapie mit Ixazomib statistisch signifikante Vorteile für die SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege. Statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Ixazomib wurden für die SOCs Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sowie die PTs Diarrhoe, Thrombozytopenie, Leukopenie und Hypokalämie beobachtet. Gastrointestinale Erkrankungen traten unter Ixazomib zudem häufiger als schwerwiegendes Ereignis auf.

Die beobachteten schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse waren in der Mehrzahl der Fälle gut behandelbar und führten nicht signifikant häufiger zu Therapieabbrüchen. Dies ist insofern von hoher klinischer Relevanz, als dass der Kombinationstherapie bestehend aus Lenalidomid und Dexamethason mit Ixazomib eine dritte wirksame Substanz hinzugefügt wird, dies jedoch nicht mit einer Beeinträchtigung der Verträglichkeit der Kombinationstherapie einhergeht. Überdies wirkte sich Ixazomib positiv auf den Erhalt der Nierenfunktion aus, indem es das Risiko für eine chronische Nierenerkrankung erheblich reduzierte.

Für die Nutzendimension Sicherheit ist trotz des Hinzufügens von **Ixazomib** als dritte wirksame Substanz zur Kombinationstherapie Lenalidomid und Dexamethason somit **kein zusätzlicher Schaden** festzustellen.

### **Patienten mit besonderem therapeutischen Bedarf**

Die Wirksamkeit von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo mit Lenalidomid und Dexamethason bei Patienten mit besonderem therapeutischen Bedarf wurden in präspezifizierten sowie post hoc spezifizierten Subgruppenanalysen untersucht. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen, in denen für mindestens einen der Endpunkte ein statistisch signifikanter Interaktionstest vorlag (siehe 4.3.1.3.2), sind nachfolgend mit Bezug zu Abschnitt 3.2.2, der den therapeutischen Bedarf behandelt, dargestellt.

#### ***Subgruppenanalysen***

##### *Patienten ohne Bortezomib-Vorthherapie*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Bortezomib-Vorthherapie. Die Ixazomib-basierte Triplett-Therapie führte



bei Bortezomib-naiven Patienten im Vergleich zur Placebo-Kombination zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens um mehr als 16 Monate (63,5 vs. 47,1 Monate) und **reduzierte das Sterblichkeitsrisiko statistisch signifikant um 30 %** (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,50; 0,98]; p=0,0382).

In Bezug auf den Endpunkt **Gesamtüberleben** lässt sich **für Bortezomib-naive Patienten** folglich ein **geringer Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ableiten.

#### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Unter der Ixazomib-basierten Dreifachkombination wurde in der Studie C16010 bei den Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine vergleichbare Wirksamkeit beobachtet wie in der gesamten Population. Ixazomib führte in der ITT-Population darüber hinaus zu einer deutlichen Verringerung der Nephrotoxizität. Unter anderem war das mittlere Risiko für das erstmalige Auftreten einer chronischen Nierenerkrankung um 77 % statistisch signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,23 [0,08; 0,69]; p=0,0041). Für Erkrankungen der Nieren und Harnwege des Schweregrads  $\geq 3$  zeigte sich in der entsprechenden zeitadjustierten Analyse ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixazomib (HR [95 %-KI]: 0,40 [0,20; 0,79]; p=0,0063).

#### *Ältere und schwache / gebrechliche Patienten*

In Bezug auf das Subgruppenmerkmal Alter wurde für keinen der untersuchten Endpunkte eine Effektmodifikation beobachtet. Aus Sicht der Europäischen Patientenorganisation Myeloma Patients Europe (MPE) eignet sich Ixazomib aufgrund seiner Verträglichkeit und der einfachen Handhabung mittels einmal wöchentlicher oraler Einnahme unter anderem auch für ältere und gebrechlichere Patienten sowie Patienten mit eingeschränkter Mobilität, Patienten, die auf Pflegekräfte angewiesen sind und für Patienten, für die der Weg zur Klinik aufgrund ihrer Wohnlage sehr beschwerlich ist (MPE, 2021).

#### *Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik*

Wie bereits im Abschnitt zur Nutzendimension Mortalität ausgeführt, zeigte sich für die Behandlung der Ixazomib-Kombinationstherapie ein positiver Trend. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind allerdings aufgrund der antineoplastischen Folgetherapien und des doppelblinden Studiendesigns als hoch verzerrt einzustufen (siehe 4.3.1.3.1.1).

Eine Effektmodifikation durch das zytogenetische Risikoprofil zeigte sich für den Endpunkt tiefes Ansprechen mit einem statistisch signifikanten Vorteil für Patienten mit bestehender Hochrisiko-Zytogenetik unter der Kombinationstherapie mit Ixazomib (OR [95 %-KI]: 3,12 [1,48; 6,61]; p=0,0029). Diese Patientenpopulation erreichte unter Ixazomib im Vergleich zu Placebo zudem statistisch signifikante Vorteile in den Endpunkten Progressionsfreies Überleben (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,39; 0,94]; p=0,0237), Zeit bis zur Progression (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,40; 0,98], p=0,0425) und Vollständiges Ansprechen (11,33 [1,43; 89,97]; p=0,0216).

### *Patienten in späteren Therapielinien*

Bezüglich des Subgruppenmerkmals Anzahl an vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3) lag für alle Wirksamkeitsendpunkte (ausgenommen Gesamtüberleben) eine Effektmodifikation vor. Die Subgruppenanalysen belegen, dass insbesondere Patienten, die in mindestens zwei vorherigen Therapielinien behandelt wurden, von einer Behandlung mit Ixazomib profitieren. Für diese stark vorbehandelte Patientenpopulation reduzierte sich das Risiko zu versterben oder einen Progress zu erleiden, mit Ixazomib im Vergleich zu Placebo um 38 % (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,45; 0,85]; p=0,0037) und das Risiko für einen Progress um 42 % (HR [95 %-KI]: 0,58 [0,41; 0,83]; p=0,0026). Ixazomib führte in dieser Patientenpopulation überdies statistisch signifikant häufiger zu einem vollständigen Ansprechen (OR [95 %-KI]: 3,12 [1,45; 6,73]; p=0,0036) sowie tiefen Ansprechen (OR [95 %-KI]: 2,07 [1,30; 3,30]; p=0,0021) im Vergleich zu Placebo. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich für Patienten mit  $\geq 2$  Vortherapien ein positiver Trend zugunsten von Ixazomib (HR [95 %-KI]: 0,85 [0,64; 1,11]; p=0,2322).

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

Die Ergebnisse der Studie C16010 sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Intervention in der Studie war Ixazomib, das in einer Dosierung von 4 mg am 1., 8. und 15. Tag eines 28-tägigen Zyklus oral eingenommen wurde. Zusätzlich erhielten die Patienten des Interventionsarms Dexamethason (40 mg p.o.) an den Tagen 1, 8, 15 und 22, sowie Lenalidomid (25 mg p.o.) an den Tagen 1 bis 21. Dies entspricht der im deutschen Praxisalltag gemäß Fachinformation eingesetzten Dosierung (23). Zudem war die überwiegende Mehrheit der Studienteilnehmer kaukasischer Abstammung (85 %) bzw. wurde in europäischen Studienzentren eingeschlossen (67 %). An der Studie nahmen zudem insgesamt 15 Patienten aus Deutschland teil. Zusammenfassend ist somit festzustellen, dass die Ergebnisse der Studie C16010 uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

**Gesamtbewertung des Zusatznutzens**

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Ixazomib ist in Tabelle 4-99 dargestellt.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

<b>Studie: C16010</b>	<b>Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens von Ixazomib</b>
<b>Endpunktkategorie</b>	<b>Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert</b>	<b>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</b>
<b>Endpunkt</b>		
<b>Mortalität</b>		
<b>Gesamtüberleben (ITT-Population)</b>	HR: 0,91 [0,57; 1,47]; 0,495	Nicht quantifizierbar
ITT-Population mit Adjustierung für antineoplastische Folgetherapien		
IPCW-Methode	HR: 0,70 [0,48; 1,03]; 0,071	
MSM-Methode	HR: 0,68 [0,46; 1,01]; 0,054	
<b>Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik</b>		
del(17p)	HR: 0,92 [0,52; 1,63]; 0,764	Nicht quantifizierbar
del(17p), t(4;14) oder t(14;16)	HR: 0,87 [0,58; 1,31]; 0,500	
del(17p), t(4;14), t(14;16) oder +1q21	HR: 0,86 [0,66; 1,12]; 0,273	
t(4;14)	HR: 0,72 [0,37; 1,39]; 0,323	
<b>Patienten mit Bortezomib-Vortherapie</b>		
ja	HR: 1,06 [0,85; 1,31]; p=0,5990	Nicht belegt
nein	HR: 0,70 [0,50; 0,98]; p=0,0382	Gering
<b>Gesamtbewertung Mortalität</b>		<b>Nicht quantifizierbar</b>
<b>Morbidität</b>		
<b>Progressionsfreies Überleben</b>	HR: 0,82 [0,67; 1,00]; 0,0543	Nicht quantifizierbar
<b>Zeit bis zur Progression</b>	HR: 0,79 [0,64; 0,98]; 0,035	Gering
<b>Ansprechen</b>		
Gesamtansprechen	OR: 1,35 [0,96; 1,91]; 0,089	Gering
Tiefes Ansprechen	OR: 1,35 [1,01; 1,81]; 0,045	
Vollständiges Ansprechen	OR: 1,52 [0,97; 2,38]; 0,067	
Stringentes vollständiges Ansprechen	OR: 3,10 [0,99; 9,75]; 0,0439	
<b>Zeit bis zur ersten antineoplastischen Therapie</b>	HR: 0,92 [0,77; 1,10]; 0,341	Nicht belegt
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand</b>	HR: 0,97 [0,80; 1,17]; 0,731	Nicht belegt
<b>Schmerzwahrnehmung</b>		
Zeit bis zur ersten Verschlechterung von Stärkster Schmerz	HR: 0,99 [0,81; 1,20]; 0,894	

Zeit bis zur ersten Verbesserung von Stärkster Schmerz	HR: 1,01 [0,80; 1,28]; 0,932	Nicht belegt
Dauer der Verbesserung von Stärkster Schmerz	HR: 0,92 [0,71; 1,20]; 0,525	
Stärkster Schmerz (MMRM)	LS-MWD: -0,03 [-0,30; 0,25]; 0,894	
Durchschnittlicher Schmerz (MMRM)	LS-MWD: -0,02 [-0,26; 0,22]; 0,893	
Geringster Schmerz (MMRM)	LS-MWD: -0,04 [-0,25; 0,17]; 0,802	
Derzeitiger Schmerz (MMRM)	LS-MWD: -0,02 [-0,26; 0,23]; 0,931	
Schmerzinterferenz (MMRM)	LS-MWD: -0,20 [-0,43; 0,04]; 0,267	
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30)</b>		
Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID $\geq$ 15 Punkte)		
Appetitverlust	HR: 0,76 [0,625; 0,919]; 0,004	Gering
Schmerzen	HR: 0,92 [0,76; 1,10]; 0,344	Nicht belegt
Dyspnoe	HR: 0,86 [0,70; 1,04]; 0,100	Nicht belegt
Schlafstörungen	HR: 1,12 [0,92; 1,36]; 0,238	Nicht belegt
Fatigue	HR: 0,86 [0,71; 1,05]; 0,126	Nicht belegt
Diarrhoe	HR: 1,13 [0,95; 1,36]; 0,169	Nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	HR: 1,17 [0,95; 1,43]; 0,138	Nicht belegt
Verstopfung	HR: 1,03 [0,85; 1,25]; 0,744	Nicht belegt
Finanzielle Schwierigkeiten	HR: 0,87 [0,68; 1,11]; 0,257	Nicht belegt
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-MY20)</b>		
Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID $\geq$ 15 Punkte)		
Krankheitssymptome	HR: 0,90 [0,72; 1,14]; 0,384	Nicht belegt
Nebenwirkungen der Behandlung	HR: 0,98 [0,79; 1,24]; 0,907	Nicht belegt
Gesamtbewertung Symptomatik		Nicht belegt
<b>Gesamtbewertung Morbidität</b>		<b>Gering</b>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)</b>		
Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung		
Lebensqualität/allgemeiner Gesundheitszustand	HR: 1,21 [1,01; 1,45]; 0,038	Geringerer Nutzen
Körperliche Funktion	HR: 0,80 [0,635; 0,999]; 0,048	Gering
Emotionale Funktion	HR: 0,91 [0,75; 1,11]; 0,355	Nicht belegt
Kognitive Funktion	HR: 0,98 [0,82; 1,18]; 0,833	Nicht belegt
Soziale Funktion	HR: 0,90 [0,76; 1,08]; 0,256	Nicht belegt
Rollenfunktion	HR: 0,95 [0,79; 1,14]; 0,571	Nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-MY20)</b>		
Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung		
Zukunftsperspektive	HR: 0,65 [0,50; 0,85]; 0,001	Beträchtlich
Körperwahrnehmung	HR: 0,98 [0,80; 1,29]; 0,815	Nicht belegt
<b>Gesamtbewertung Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		<b>Gering</b>
<b>Sicherheit</b>		
<b>Alle unerwünschte Ereignisse</b>		
Patienten mit $\geq$ 1 UE	HR: 1,05 [0,90; 1,22]; 0,518	Kein zusätzlicher Schaden
Patienten mit $\geq$ 1 UE, NCI CTCAE Grad $\leq$ 2	HR: 1,08 [0,92; 1,26]; 0,252	Kein zusätzlicher Schaden

Patienten mit $\geq 1$ schweren UE (NCI CTCAE Grad $\geq 3$ )	HR: 1,17 [0,99; 1,39]; 0,061	Kein zusätzlicher Schaden
Patienten mit $\geq 1$ schwerwiegenden UE	HR: 0,93 [0,77; 1,14]; 0,484	Kein zusätzlicher Schaden
Patienten mit einem UE, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte	HR: 1,13 [0,88; 1,46]; 0,319	Kein zusätzlicher Schaden
<b>Unerwünschte Ereignisse ohne erkrankungsbezogene Ereignisse</b>		
Patienten mit $\geq 1$ UE	HR: 1,05 [0,90; 1,22]; 0,518	Kein zusätzlicher Schaden
Patienten mit $\geq 1$ UE, NCI CTCAE Grad $\leq 2$	HR: 1,08 [0,92; 1,26]; 0,252	Kein zusätzlicher Schaden
Patienten mit $\geq 1$ schweren UE (NCI CTCAE Grad $\geq 3$ )	HR: 1,17 [0,99; 1,39]; 0,061	Kein zusätzlicher Schaden
Patienten mit $\geq 1$ schwerwiegenden UE	HR: 0,93 [0,76; 1,13]; 0,438	Kein zusätzlicher Schaden
Patienten mit einem UE, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte	HR: 1,15 [0,89; 1,48]; 0,280	Kein zusätzlicher Schaden
<b>Gesamtbewertung Sicherheit</b>		<b>Kein zusätzlicher Schaden</b>
<b>Gesamtbewertung</b>		<b>Gering</b>

Die Behandlung mit der komplett oralen Dreifach-Kombinationstherapie Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason führte im Vergleich zur Therapie mit Lenalidomid und Dexamethason zu einer deutlichen Verbesserung der antineoplastischen Wirksamkeit in Bezug auf die Nutzendimensionen Mortalität und Morbidität, unter gleichzeitiger Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ohne zusätzliche Nebenwirkungen in die Behandlung einzuführen.

Vor dem Hintergrund der sehr schlechten Prognose ist der in den adjustierten OS-Analysen beobachtete positive Effekt von Ixazomib auf die Gesamtüberlebenszeit sowie die Verlängerung des progressionsfreien Intervalls um ca. 5 Monate gegenüber LenDex von wesentlicher klinischer Relevanz für die betroffenen Patienten. Die Hinzugabe von Ixazomib zur Standardtherapie Lenalidomid und Dexamethason führt zudem zu einer erheblichen Reduktion der Tumorlast mit einem statistisch signifikanten Vorteil im Endpunkt Tiefes Ansprechen und deutlichen Vorteilen in den Endpunkten Vollständiges Ansprechen (CR) und stringentes CR – die Erkrankung ist also vergleichsweise besser und länger unter Kontrolle. Die individuelle psychische und physische Belastungssituation, die bei betroffenen Patienten oftmals allein durch das Wissen um ihre unheilbare Krebserkrankung entsteht, kann sich für den Zeitraum der kontrollierten Erkrankung zumindest teilweise lösen. Dies zeigt sich auch in einem statistisch signifikanten Effekt beim Endpunkt Zukunftsperspektive, der Sorgen und Ängste der Patienten betreffend Tod und Gesundheit in der Zukunft erfasst. Ixazomib zeigte darüber hinaus statistisch einen statistisch signifikanten Vorteil im Endpunkt Körperliche Funktion, wodurch Patienten alltägliche Vorgänge und Aktivitäten wie z.B. Ankleiden, Toilettengang, Waschen, Nahrungsaufnahme, Spaziergänge länger selbstständig bewerkstelligen konnten. Weiterhin führte Ixazomib zu einer Verbesserung der Symptomkontrolle in Bezug auf Appetitverlust. Ixazomib wirkte sich durch die deutliche Reduktion der Tumorlast zudem positiv auf den Erhalt der Nierenfunktion aus, indem es das Risiko für eine chronische Nierenerkrankung und Erkrankungen der Nieren und Harnwege des Schweregrads  $\geq 3$  statistisch signifikant verringerte.

Der Zusatz von Ixazomib zur Basis-Zweifachkombination führte nicht zum Auftreten zusätzlicher Nebenwirkungen. Dies ist im Indikationsgebiet Multiples Myelom von hohem Nutzen, da viele der gegenwärtig verwendeten antineoplastischen Therapien mit teils schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden sind, die zu Dosisreduktionen bis hin zu einem Abbruch der Behandlung führen können. Die orale Anwendung des Proteasom-Inhibitors Ixazomib bietet Patienten die Möglichkeit einer hochwirksamen Dreifach-Kombinationstherapie unter Erhaltung des persönlichen Freiraums und der selbstbestimmten Lebensführung, und ohne Infusions-bedingten Aufwand für Patienten und Angehörige.

Wie die Subgruppenanalysen belegen, profitieren insbesondere Patienten von Ixazomib, die zuvor keine Behandlung mit Bortezomib erhalten haben, durch eine statistisch signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und deutliche Vorteile in allen untersuchten Morbiditätsendpunkten. Positive Behandlungseffekte durch Ixazomib zeigten sich zudem für Patienten mit schlechter Prognose wie Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik und Patienten mit  $\geq 2$  Vortherapien. So erreichten Patienten im Ixazomib-Arm gegenüber Patienten im Placebo-Arm statistisch signifikante Vorteile in den Endpunkten Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur Progression, Vollständiges Ansprechen und Tiefes Ansprechen.

In der Gesamtschau bietet die Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für alle Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet einen **geringen Zusatznutzen** gegenüber der Vergleichstherapie Lenalidomid und Dexamethason, der durch eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer moderaten Verlängerung der progressionsfreien Zeit, einer spürbaren Linderung der Erkrankung mit verbessertem Ansprechen, sowie positiven Auswirkungen auf die Lebensqualität und Symptomatik der Patienten (§5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV) erreicht wird. Überdies lassen die Ergebnisse der OS-Analysen mit Adjustierung für antineoplastische Folgetherapien mittels IPCW- und MSM-Methode darauf schließen, dass Patienten unter Ixazomib eine Verlängerung der Überlebenszeit erreichen können.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 0 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.*

Die Fragestellung des vorliegenden Dossiers zur Nutzenbewertung von Ixazomib lautet:

Besteht für die Behandlung mit Ixazomib (Ninlaro®) in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, ein Zusatznutzen im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason?

#### **Patientenpopulation**

Entsprechend der Zulassung von Ixazomib erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.

**Intervention**

Gemäß Fachinformation wurde das zu bewertende Arzneimittel Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason initial in einer Dosierung von 4 mg oral einmal wöchentlich an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Behandlungszyklus eingenommen.

Die Einnahme von Lenalidomid erfolgte mit der empfohlenen Initialdosis von 25 mg einmal täglich an den Tagen 1 bis 21, die Einnahme von Dexamethason mit der empfohlenen Initialdosis von 40 mg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-tägigen Behandlungszyklus.

**Vergleichstherapie**

Das Kriterium einer Vergleichstherapie trifft für die vorliegende Fragestellung nicht zu.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, wird auf Grundlage der Zulassungsstudie C16010 gegenüber dem darin verwendeten Komparator Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason festgestellt.

**Endpunkte**

Der Zusatznutzen wird unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit dargestellt.

**Studientypen**

Zur Beantwortung der oben formulierten Fragestellung wird die randomisierte kontrollierte Studie C16010 als bestverfügbare Evidenz herangezogen.



#### 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 Studien, die zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ixazomib herangezogen werden, sind in Tabelle 4-3 dargestellt.

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	<b>Studienpopulation</b>	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben	Abweichende Studienpopulation	Gemäß Ixazomib Fachinformation (14)
2	<b>Intervention</b>	Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	Andere Intervention	Gemäß Ixazomib Fachinformation (14)
3	<b>Vergleichstherapie</b>	nicht zutreffend	-	-
4	<b>Endpunkte</b>	Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit herangezogen werden können	keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit herangezogen werden können	Auswahl der Nutzen-dimensionen analog den Anforderungen des G-BA zur Nutzenbewertung gemäß § 5 Abs. 2 VerfO (15)
5	<b>Studientyp</b>	randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	nicht RCT	Bewertung des medizinischen Zusatznutzens anhand der höchstmöglich verfügbaren Evidenz
6	<b>Studiendauer</b>	jede Studiendauer	-	Es handelt sich bei klinischen Studien in der Onkologie um ereignisgesteuerte Studien, sodass eine Mindeststudiendauer häufig nicht vorgesehen ist
7	<b>Publikationstyp<sup>a</sup></b>	Berichterstattung in deutscher oder englischer Sprache liefert ausreichende Informationen zur vergleichenden Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung in deutscher oder englischer Sprache liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	ausreichende Datenverfügbarkeit zur Bewertung von Ergebnissen
<p>a: Studien deren Ergebnisse aus der Webseite offizieller Studienregister publiziert werden (z. B. Clinical Trials.gov), werden für die systematische Literaturrecherche ausgeschlossen und im Rahmen der Studienregisterrecherche berücksichtigt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (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 systematische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE® und Cochrane Central Register of Controlled Trials über die Suchoberfläche Ovid® durchgeführt (Suchzeitpunkt: 15.09.2021). Die Suche diente der Identifizierung von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden können. Die systematische Literaturrecherche erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien (RCT) wurde in den Datenbanken MEDLINE® und EMBASE® der validierte und in der Verfahrensordnung (VerfO) empfohlene Wong-Filter verwendet (24). In MEDLINE® wurde zudem der Cochrane Filter für RCT eingesetzt (25). Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A beschrieben und die Ergebnisse der Suche sind in Abbildung 4-2 dargestellt.

#### **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://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 Unternehmen 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.*

Für die Identifizierung relevanter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden die Studienregister [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)) und World Health Organisation (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal ([www.who.int/ictrp](http://www.who.int/ictrp)) sowie das Arzneimittelinformationssystem (AMIS), <https://portal.dimdi.de>) und das Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde European Medical Agency (EMA, <https://clinicaldata.ema.europa.eu>) nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen relevanten Studien mit der Intervention Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet durchsucht.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-B beschrieben und die Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

#### **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 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.*

Zur Identifizierung relevanter Studien aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V wurde die Internetseite des G-BAs hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung durchsucht. Die detaillierte Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt. Relevante Studien werden unter Angabe der Vorgangsnummer des zugehörigen Nutzenbewertungsverfahrens in Tabelle 4-8 dargestellt.

#### **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.*

---

<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

### **Bibliografische Literaturrecherche**

Die über die bibliografische Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden unabhängig von zwei Personen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Abschnitt 4.2.2 auf ihre Relevanz hin überprüft (Suchzeitpunkt: 15.09.2021). In einem ersten Schritt wurden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel oder Zusammenfassung eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ. In einem zweiten Schritt wurden potenziell relevante Publikationen im Volltext gesichtet und erneut anhand der Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden diskutiert und behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Abschnitt 4.3.1.1.5) eingeschlossen.

### **Suche in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken**

Die in den Registersuchen identifizierten Feldeinträge wurden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Abschnitt 4.2.2 von zwei Personen unabhängig voneinander bewertet und auf ihre Relevanz hin überprüft (Suchzeitpunkt: 16.09.2021). Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden diskutiert und behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Abschnitt 4.3.1.1.5) eingeschlossen.

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

Die im Rahmen der Recherche identifizierten Nutzenbewertungsverfahren wurden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Abschnitt 4.2.2 auf ihre Relevanz hin geprüft (Suchzeitpunkt: 28.09.2021). Im ersten Schritt wurden die Angaben der Internetseite des G-BA zum jeweiligen Nutzenbewertungsverfahren bezüglich des vorliegenden therapeutischen Gebietes mit dem zu bewertenden Anwendungsgebiet abgeglichen. Wurde das therapeutische Gebiet als potenziell relevant erachtet, wurden in einem zweiten Schritt Studieninformationen aus den relevanten Dokumenten des jeweiligen Nutzenbewertungsverfahrens hinsichtlich aller Einschlusskriterien auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden diskutiert und behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Abschnitt 4.3.1.1.5) eingeschlossen.

## **4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise**

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

#### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Studie C16010 erfolgte in zwei Schritten und wurde basierend auf den für die Fragestellung relevanten Studiencharakteristika durchgeführt (siehe Anhang 4-F).



In einem ersten Schritt wurden die Verzerrungsaspekte der Studie C16010 auf Studienebene untersucht. Folgende endpunktübergreifende Kriterien wurden hierbei beurteilt: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung von Patienten und behandelnden Personen, ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte und sonstige Aspekte, die zur Verzerrung führen können.

Bei der Studie C16010 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte placebokontrollierte klinische Phase-III-Studie, die grundsätzlich als niedrig verzerrt angesehen werden kann. Auch in Bezug auf die Kriterien adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung von Patienten und behandelnden Personen, ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte, die zur Verzerrung führen können, liegen keine Anhaltspunkte für eine Verzerrung vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die doppelblinde randomisierte Studie C16010 daher als niedrig bewertet.

Anschließend wurde im zweiten Schritt das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beurteilt. Diese Bewertung wurde für jeden Endpunkt separat durchgeführt und enthielt folgende Kriterien: Verblindung der Endpunkterheber, adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips, ergebnisunabhängige Berichterstattung und sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ eingestuft, wenn keine Anhaltspunkte für eine Verzerrung vorlagen.

Die Beschreibung der Studie erfolgte gemäß der vom G-BA vorgegebenen Consolidated Standards of Reporting Trial-(CONSORT)-Statements 2010 (16) (siehe Anhang 4-E).

## 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-

<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.

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.*

Methodik und Design der in die Zusatznutzenbewertung eingeschlossenen RCT wurden entsprechend der Anforderungen des CONSORT-Statements dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1 und Anhang 4-E). Die relevanten Informationen wurden aus dem Statistischen Analyseplan, dem Studienprotokoll unter Berücksichtigung der Amendments, den Studienberichten sowie Registereinträgen und Publikationen zu der verfahrensrelevanten Studie extrahiert.

Das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wird auf Basis der Studie C16010 nachgewiesen. Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie mit der Evidenzstufe Ib, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit 1 bis 3 Vortherapien gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason untersuchte. Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden zwei Publikationen zu dieser Studie identifiziert (10, 11). In der Studie von Moreau et al. (2016) handelt es sich um die Primärpublikation der klinischen Studie C16010 mit Ergebnissen zu den Wirksamkeits-Endpunkten (ohne Gesamtüberleben), basierend auf dem ersten Datenschnitt vom 30.10.2014, und zu den Endpunkten Gesamtüberleben, Lebensqualität und Sicherheit, basierend auf dem zweiten Datenschnitt vom 12.07.2015. Die Publikation von Richardson et al. (2021) enthält Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben und Sicherheit, die auf dem finalen Datenschnitt vom 28.09.2020 basieren.

Für die Nutzenbewertung von Ixazomib wird sämtliche verfügbare Evidenz unter Verwendung des je Endpunkt aktuellsten verfügbaren Datenschnitts mit der längsten Beobachtungsdauer herangezogen. Die Methodik der Studie C16010 ist in Anhang 4-E dargestellt.

#### **4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

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

---

<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.

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**

Im Folgenden werden wesentliche Patientencharakteristika auf Basis des Studienberichtes der Studie C16010 dargestellt. Zu den Charakteristika zählen folgende Angaben zur Demografie, zur Erkrankung sowie zu vorangegangenen Therapien (siehe auch 4.3.1.2.1):

- Alter
- Alterskategorie
- Geschlecht
- Ethnie
- Geografische Region
- International Staging System (ISS)-Stadium bei Studieneinschluss
- ECOG-Performance Status
- Kategorie der Erkrankung
- Lytische Knochenläsionen vorhanden
- Extramedulläre Erkrankung bei Studieneinschluss
- Zytogenetisches Risikoprofil
- Zytogenetische Aberrationen

- Anzahl Linien Vortherapien
- Vorherige Stammzelltransplantation
- Art der Transplantation
- Vorausgegangene IMiD-Therapie
- Refraktär gegenüber einer vorherigen IMiD-Therapie
- Vorausgegangene PI-Therapie
- Refraktär gegenüber einer vorherigen PI-Therapie
- Art der vorausgegangenen Therapie
- Typisierung des Multiplen Myeloms bei Baseline
- Kreatinin Clearance

**Patientenrelevante Endpunkte**

Die folgenden in der Studie C16010 erhobenen patientenrelevanten Endpunkte werden zur Quantifizierung des Zusatznutzens verwendet:

- Gesamtüberleben (ITT-Population)
- Gesamtüberleben (Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik)
- Progressionsfreies Überleben
- Zeit bis zur Progression
- Ansprechen
- Zeit bis zur ersten antineoplastischen Folgetherapie
- Allgemeiner Gesundheitszustand
- Schmerzwahrnehmung
- Symptomatik
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Sicherheit

Die Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte begründen sich wie im Folgenden dargestellt.

## **Gesamtüberleben**

### Operationalisierung

In der verfahrensrelevanten Studie C16010 war das Gesamtüberleben (overall survival, OS) der Patienten operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod und wurde in der ITT-Population sowie bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik erhoben.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben in der ITT-Population wurden aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials durch Folgetherapien folgende Analysen durchgeführt (siehe 4.3.1.3.1.1.1):

- a) OS in der ITT-Population (Original-Protokoll-Population)
- b) Subgruppenanalysen des OS in Bezug auf Folgetherapien
  - b1) OS in Bezug auf das Subgruppenmerkmal *Antineoplastische Folgetherapien*
  - b2) OS in Bezug auf das Subgruppenmerkmal *Proteasom-Inhibitor als nächste Folgetherapie*
  - b3) OS in Bezug auf das Subgruppenmerkmal *Daratumumab als jegliche Folgetherapie*
- c) OS in der ITT-Population mit Adjustierung für antineoplastische Folgetherapien

Bei der Modellierung des Gesamtüberlebens wurde mittels der Inverse-Probability-of-Censoring-Weighting (IPCW)-Methode sowie der Methode der marginalen strukturellen Modelle (MSM) auf Basis der Original-Protokoll-Population für antineoplastische Folgetherapien (Analyse c)) adjustiert. Beide Analysen waren a priori im Studienprotokoll festgelegt.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung und zu den Analysen der Endpunkte Gesamtüberleben in der ITT-Population und Gesamtüberleben bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik werden in den Tabellen Tabelle 4-18/Tabelle 4-21 präsentiert.

### Validität und Patientenrelevanz

Das Gesamtüberleben ist, aufgrund der objektiven Definition und Messbarkeit, sowie der bereits implizit im Endpunkt enthaltenen Nutzen-Risiko-Abwägung, einer der wichtigsten Endpunkte in der Onkologie (26). Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität (27). Der Endpunkt Gesamtüberleben wird somit als patientenrelevant eingestuft.

Die Verwendung des Gesamtüberlebens zur Beschreibung des Nutzens einer antineoplastischen Medikation im Rahmen klinischer Studien wird in der Praxis jedoch durch eine Reihe von Faktoren erschwert:

- Es bedarf sehr langer Beobachtungs- und somit Studiendauern, um den Endpunkt zu erheben (28, 29).
- Es sind im Vergleich zu anderen Endpunkten hohe Fallzahlen notwendig, um statistisch belastbare Aussagen treffen zu können (29, 30).
- Der Effekt patientenindividueller Folgetherapien verschleiert den Effekt der zu untersuchenden Medikation (28, 29, 31, 32). Dies ist insbesondere bei Erkrankungen, bei denen Patienten eine Vielzahl von Therapielinien durchlaufen, problematisch.
- Im Falle des refraktären und/oder rezidierten Multiplen Myeloms erschwert die durch das Alter der Zielpopulation bedingte hohe Komorbidität und Sterberate die Erfassung des Einflusses einer medizinischen Intervention auf das Gesamtüberleben (33).

Aus diesen Gründen wird in klinischen Studien häufig nicht mehr das Gesamtüberleben als primärer Endpunkt gewählt. Auf Seiten der Zulassungsbehörden finden die mit der Verwendung des Gesamtüberlebens einhergehenden praktischen und ethischen Probleme ebenfalls Berücksichtigung. Die Zulassung neuer Arzneimittel in onkologischen Indikationen durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) und die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) basieren zunehmend auf Wirksamkeitsnachweisen, die nicht primär auf einer Analyse des Gesamtüberlebens fußen (29, 34). Anstelle des Gesamtüberlebens werden Zielgrößen wie z.B. das Progressionsfreie Überleben oder die Zeit bis zur Progression als primäre Wirksamkeitsendpunkte verwendet (35-41).

## **Progressionsfreies Überleben**

### Operationalisierung

Das Progressionsfreie Überleben (PFS) ist der primäre Endpunkt der verfahrensrelevanten Studie C16010. Der Endpunkt wurde als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Erfassung einer Krankheitsprogression oder dem Versterben des Patienten operationalisiert. Die Krankheitsprogression wurde unabhängig von einem IRC (independent review committee) anhand der IMWG-Kriterien evaluiert (42, 43).

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung und Analyse des Endpunktes Progressionsfreies Überleben werden in Tabelle 4-24 präsentiert.

### Validität und Patientenrelevanz

Im Anwendungsgebiet Multiples Myelom erfasst das PFS einen Zeitraum zurückgehender oder stabiler Krankheitslast mit entsprechend geringer Symptomatik und wenigen erkrankungsbedingten Beschwerden. Das PFS wird innerhalb des Studienzeitraums durch patientenindividuell ausgewählte antineoplastische Folgetherapien nicht beeinflusst und lässt

sich verzerrungsfrei erheben. Das Progressionsfreie Überleben findet in klinischen Studien in der Indikation Multiples Myelom wie auch im gesamten Feld der Onkologie breite Anwendung und wird von Zulassungsbehörden, sowie Fachgesellschaften als relevant angesehen (28-30, 32, 34, 38-41, 44). Weiterhin kommt eine Studie zu zeitabhängigen Endpunkten (PFS und Zeit bis zur Progression, TTP) beim Multiplen Myelom zu dem Schluss, dass PFS und TTP valide Instrumente zur Abschätzung des Gesamtüberlebens darstellen und somit für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln geeignet sind (45). Das PFS wird als patientenrelevant betrachtet und zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Ixazomib herangezogen.

### **Zeit bis zur Progression**

#### Operationalisierung

Die Zeit bis zur Progression war in der Studie C16010 als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Erfassung einer Krankheitsprogression operationalisiert. Detaillierte Angaben zur Operationalisierung und Analyse des Endpunktes Zeit bis zur Progression werden in Tabelle 4-27 präsentiert.

#### Validität und Patientenrelevanz

Die Zeit bis zur Progression ist ein dem PFS sehr ähnlicher Endpunkt, der sich aus verschiedenen Morbiditätsaspekten zusammensetzt. Der Unterschied zum PFS besteht in der Nichtbetrachtung der Mortalität. Die TTP erfasst ebenfalls einen Zeitraum zurückgehender oder stabiler Krankheitslast mit entsprechend geringer Symptomatik und wenigen erkrankungsbedingten Beschwerden und wird analog zum PFS als patientenrelevant betrachtet.

### **Ansprechen**

#### Operationalisierung

Der Effekt von Ixazomib auf erkrankungsdefinierende Parameter wurde in der verfahrensrelevanten Studie C16010 anhand des Ansprechens der Patienten auf die Behandlung untersucht. Das Ansprechen wurde unabhängig von einem IRC anhand der IMWG-Kriterien evaluiert (42, 43). Im vorliegenden Nutzendossier werden die Ergebnisse zum objektiven Ansprechen, tiefen Ansprechen, vollständigen Ansprechen (CR) sowie stringenten CR dargestellt.

Die objektive Ansprechrates wurde als der Anteil der Patienten definiert, die ein partielles Ansprechen oder besser im Sinne der IMWG-Kriterien erreichten. Die Rate an Patienten mit tiefem Ansprechen wurde als Anteil der Patienten definiert, die mindestens ein sehr gutes partielles Ansprechen (very good partial response, VGPR) erreichte, die Rate an Patienten mit CR bzw. sCR wurde als Anteil der Patienten definiert, die ein CR oder besser bzw ein sCR erreichte.

Detaillierte Angaben zu den Operationalisierungen und Analysen der Endpunkte zum Ansprechen werden in Tabelle 4-30 präsentiert.

### Validität und Patientenrelevanz

Die DGHO führt zum Endpunkt Ansprechen in der Gesundheitspolitischen Schriftreihe aus: „Die Rückbildung einer Erkrankung ist für Patienten das erste Therapieziel. Sie ist auch Voraussetzung für ein langes progressionsfreies, krankheitsfreies und ereignisfreies Überleben“ (32).

In klinischen Studien werden verschiedene Stufen des Ansprechens auf die untersuchte Behandlung unterschieden. Das partielle Ansprechen ist definiert als mindestens 50%iger Rückgang der Paraproteinmenge im Blut und einem Rückgang der Paraproteinmenge im Urin um mindestens 90 % bzw. auf unter 200 mg/24h. Ein sehr gutes partielles Ansprechen (very good partial response, VGPR) setzt eine Senkung des M-Proteins im Blut um mindestens 90 % und im Urin auf unter 100 mg/24h oder fehlendes M-Protein in Serum und Urin in der Elektrophorese bei positiver Immunfixation voraus. Demgegenüber ist bei Patienten mit einem vollständigen Ansprechen (CR) kein monoklonales Protein im Serum und Urin nachweisbar (negative Immunfixation) und der Anteil an Plasmazellen im Knochenmark liegt bei unter 5%. Zudem dürfen keine Weichteilplasmozytome nachweisbar sein. Das stringente vollständige Ansprechen (sCR) ist erfüllt, wenn zusätzlich zur CR ein normales FLC-Verhältnis vorliegt und keine klonale Zellen im Knochenmark gemäß Immunhistochemie oder Immunfluoreszenz nachweisbar sind (42).

Insbesondere bei einem tiefen Ansprechen ( $\geq$  VGPR oder besser) ist die Erkrankung durch die Behandlung soweit zurückgedrängt, dass Patienten eine Symptomreduktion und Verbesserung der Lebensqualität erfahren (20). Darüber hinaus ist ein tiefes Ansprechen mit einer Verlängerung der progressionsfreien Zeit und der Gesamtüberlebenszeit assoziiert (21, 46, 47).

Des Weiteren kann eine signifikante Reduktion und längerfristige Eliminierung des M-Proteins im Serum und Urin, wie sie bei Patienten mit tiefem Ansprechen erreicht wird, das Entstehen bzw. das Fortschreiten einer myelombedingten Niereninsuffizienz und als Folge ein Nierenversagen verhindern oder zumindest deutlich verzögern. Akute und chronische Nierenerkrankungen gehören zu den häufigsten Organkomplikationen des Multiplen Myeloms und bestimmen wesentlich die Gesamtprognose der Patienten (48-50).

Die Endpunkte Objektives Ansprechen, Vollständiges Ansprechen, Stringentes vollständiges Ansprechen sowie Tiefes Ansprechen werden daher als unmittelbar patientenrelevant betrachtet und zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Ixazomib herangezogen.

### **Zeit bis zur ersten antineoplastischen Folgetherapie**

#### Operationalisierung

Die Zeit bis zur ersten antineoplastischen Folgetherapie war definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten antineoplastischen Folgetherapie. Detaillierte Angaben zur Operationalisierung und Analyse des Endpunktes Zeit bis zur ersten antineoplastischen Folgetherapie werden in Tabelle 4-33 präsentiert.



### Validität und Patientenrelevanz

Die Zeit bis zur ersten antineoplastischen Folgetherapie kann als Surrogat für die Dauer der Behandlungswirksamkeit bei der Krankheits- und Symptomkontrolle interpretiert werden und erfasst den Zeitpunkt, ab dem der behandelnde Arzt die Krankheitsituation als klinisch relevant einstuft, so dass eine Folgetherapie eingeleitet werden muss. Die Zeit bis zur ersten antineoplastischen Folgetherapie wird daher als patientenrelevant eingestuft.

### **Allgemeiner Gesundheitszustand**

#### Operationalisierung

Der EQ-5D ist ein allgemeiner, krankheitsübergreifender, standardisierter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität bzw. zur Erhebung im Rahmen gesundheitsökonomischer Betrachtungen. Er besteht aus zwei Teilbereichen: einem Fragebogen (EQ-5D-5L-Fragebogen) und einer visuellen Analogskala (VAS) (51). Mit dem Fragebogen beurteilen die Patienten ihre Lebensqualität anhand der fünf Dimensionen Mobilität, die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, die Fähigkeit, alltägliche Tätigkeiten durchzuführen, Schmerzen/körperliche Beschwerden sowie Angst/Niedergeschlagenheit. Zusätzlich stufen die Patienten auf der VAS ihren Gesundheitszustand ein. Gemäß den Ausführungen des G-BA in bisherigen Nutzenbewertungsverfahren wird vorliegend ausschließlich die visuelle Analogskala berücksichtigt.

In Bezug auf die VAS des EQ-5D wurden in der Studie C16010 post-hoc Responderanalysen mit der Operationalisierung Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands durchgeführt. Diese war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Abnahme des Scores um mindestens 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) gegenüber dem Baseline-Wert, die gemäß der Allgemeinen Methoden Version 6.0 des IQWiG einen klinisch relevanten Unterschied definiert (52).

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung und Analyse des Endpunktes Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) werden in Tabelle 4-38 präsentiert.

#### Validität und Patientenrelevanz

Die EQ-5D VAS wird als valide eingestuft und wurde in vergangenen Nutzenbewertungsverfahren regelhaft vom G-BA berücksichtigt. Der Gesundheitszustand hat für Patienten, die an einer schweren Krankheit leiden, eine große Bedeutung und ist unmittelbar patientenrelevant. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“ Die Ergebnisse für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand werden somit als patientenrelevant eingestuft.

## **Schmerzwahrnehmung**

### Operationalisierung

Die krankheitsbedingte Schmerzwahrnehmung wurde in der Studie C16010 anhand des Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)-Fragebogens erfasst. In dem Fragebogen wird anhand der 4 Items Stärkster Schmerz, Durchschnittlicher Schmerz, Geringster Schmerz und Derzeitiger Schmerz die Schmerzintensität mit einer 11-Punkte-Skala (0=kein Schmerz bis 10= Stärkster Schmerz) ermittelt. Zusätzlich wird die Schmerzinterferenz anhand von 7 Items adressiert. Die Auswertung erfolgt ebenfalls anhand einer 11-Punkte-Skala und reicht von 0 (keine Interferenz) bis 10 (stärkste Interferenz). Die Schmerzinterferenz bezieht sich hierbei auf die Beeinträchtigung bei der Ausführung von Alltagsaktivitäten (Gehfähigkeit, Schlaf, Stimmung, Lebensqualität, generelle Aktivitäten, Arbeit, Beziehungen zu anderen).

Für den BPI Stärkster Schmerz wurden Responderanalysen mit den Operationalisierungen Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung, Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verbesserung und Dauer der Verbesserung durchgeführt. Die Zeit bis zur Verschlechterung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Zunahme des BPI Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Baseline-Wert. Die Zeit bis zur Verbesserung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Abnahme des BPI Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Baseline-Wert. Die Dauer der Verbesserung war definiert als Zeit von der ersten dokumentierten Verbesserung des BPI Stärkster Schmerz bis zum ersten dokumentierten Verlust derselben. Dieser war definiert als erstmalige Reduktion des Scores um < 2 Punkte gegenüber Baseline nach Beginn der Verbesserung.

Die longitudinal erhobenen Items zur Schmerzintensität wurden mittels MMRM-Analysen untersucht.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung und Analyse des Endpunktes Schmerzwahrnehmung werden in Tabelle 4-42 präsentiert.

### Validität und Patientenrelevanz

Darüber hinaus ist der BPI-SF ein etabliertes und validiertes Instrument zur Messung des Schmerzes (53). Schmerzen sind ein wesentliches Symptom und deshalb generell als patientenrelevant anzusehen, da sie die Krankheitslast für Betroffene beeinflussen. Der Endpunkt Schmerzwahrnehmung ist deshalb als patientenrelevant anzusehen.

## **Symptomatik**

### Operationalisierung

Die Symptomatik wurde anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 erfasst.

Der EORTC QLQ-C30 ist ein Fragebogen zur Erhebung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebserkrankungen. Er besteht aus 30 Items und

erfasst die Domänen Körperliche Funktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion und Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, die Symptome Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Fatigue, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Verstopfung sowie finanzielle Schwierigkeiten durch die Behandlung. Einige Domänen werden als Multi-Item-Skalen ausgewertet, andere als Einzelitems. Für die Bewertung der Symptomatik in der vorliegenden Nutzenbewertung werden die einzelnen Symptomskalen Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Fatigue, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Verstopfung sowie finanzielle Schwierigkeiten durch die Behandlung herangezogen (54).

Der EORTC QLQ-MY20 ist ein Fragebogen zur Erhebung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität beim Multiplen Myelom. Er besteht aus den Multi-Item-Skalen Krankheitssymptome, Nebenwirkungen der Behandlung und Zukunftsperspektive sowie der Einzel-Item-Skala Körperwahrnehmung (55). Für die Bewertung der Symptomatik in der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Skalen Krankheitssymptome und Nebenwirkungen der Behandlung herangezogen.

Die Auswertung des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20-Fragebogens erfolgte gemäß Validierung. Für jede Symptom-Domäne des entsprechenden Fragebogens wird der Gesamtscore auf eine Skala von 0 bis 100 Punkten transformiert, wobei höhere Werte auf eine schwerere Symptomatik hindeuten. Der Behandlungseffekt in Bezug auf die Symptomatik wurde mittels Responderanalysen mit der Operationalisierung Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung des jeweiligen Symptoms untersucht. Diese war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Abnahme des Scores um mindestens 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) gegenüber dem Baseline-Wert, die gemäß den Allgemeinen Methoden Version 6.0 des IQWiG einen klinisch relevanten Unterschied definiert (52).

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung und Analyse des Endpunktes Symptomatik werden in den Tabelle 4-47/Tabelle 4-51 präsentiert.

#### Validität und Patientenrelevanz

Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes und etabliertes Messinstrument zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomatik in der Onkologie. Das Instrument ist in verschiedenen Studien validiert und die Änderungssensitivität insbesondere bei Patienten mit Multiplem Myelom, die unterschiedlich auf Therapien ansprechen, demonstriert worden (54, 56, 57).

Die Validität und Reliabilität des EORTC QLQ-MY20 wurde an 240 Personen mit Multiplem Myelom aus sieben Ländern, die an unterschiedlichsten klinischen Studien teilnahmen, untersucht (55).

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### Operationalisierung

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 erfasst.

Der EORTC QLQ-C30 ist ein Fragebogen zur Erhebung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebserkrankungen. Er besteht aus 30 Items und erfasst die Domänen Körperliche Funktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion und Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, die Symptome Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Fatigue, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Verstopfung sowie finanzielle Schwierigkeiten durch die Behandlung. Einige Domänen werden als Multi-Item-Skalen ausgewertet, andere als Einzelitems. Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der vorliegenden Nutzenbewertung werden die einzelnen Domänen Körperliche Funktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion und Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität herangezogen.

Der EORTC QLQ-MY20 ist ein Fragebogen zur Erhebung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität beim Multiplen Myelom. Er besteht aus den Multi-Item-Skalen Krankheitssymptome, Nebenwirkungen der Behandlung und Zukunftsperspektive sowie der Einzel-Item-Skala Körperwahrnehmung (55). Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Skalen Zukunftsperspektive und Körperwahrnehmung herangezogen.

Die Auswertung des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20-Fragebogens erfolgte gemäß Validierung. Für jede Domäne des entsprechenden Fragebogens wird der Gesamtscore auf eine Skala von 0 bis 100 Punkten transformiert, wobei höhere Werte auf den Funktionsskalen und der globalen Gesundheits-/Lebensqualitätsskala eine bessere Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität bedeuten. Der Behandlungseffekt in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels Responderanalysen mit der Operationalisierung Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung der jeweiligen Funktion bzw. der Domäne Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität untersucht. Diese war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Abnahme des Scores um mindestens 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) gegenüber dem Baseline-Wert, die gemäß den Allgemeinen Methoden Version 6.0 des IQWiG einen klinisch relevanten Unterschied definiert (52).

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes Symptomatik werden in den Tabellen Tabelle 4-55/Tabelle 4-59 präsentiert.

### Validität und Patientenrelevanz

Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes und etabliertes Messinstrument zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomatik in der Onkologie. Das Instrument ist in verschiedenen Studien validiert und die Änderungssensitivität insbesondere bei Patienten mit

Multiplen Myelom, die unterschiedlich auf Therapien ansprachen, demonstriert worden (54, 56, 57).

Die Validität und Reliabilität des EORTC QLQ-MY20 wurde an 240 Personen mit Multiplen Myelom aus sieben Ländern, die an unterschiedlichsten klinischen Studien teilnahmen, untersucht (55).

Gemäß § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.

Die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist patientenrelevant. Die entsprechenden Studienergebnisse werden für die Bestimmung des Zusatznutzens von Ixazomib herangezogen.

## **Sicherheit**

### Operationalisierung

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist definiert als jegliches unerwünschtes Ereignis (neu aufgetretenes oder sich verschlechterndes unerwünschtes Ereignis) nach Verabreichung der ersten Dosis bis 30 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation. Eine Klassifizierung erfolgte gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 23 sowie nach den Kriterien des National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03. Die UEs wurden wie folgt zusammengefasst:

- Unerwünschte Ereignisse
- Leichte und moderate unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE-Grad  $\leq 2$ )
- Schwere unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten
- Tod unter Behandlung

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung der Endpunktkategorie Sicherheit werden in Tabelle 4-63 präsentiert.

### Validität und Patientenrelevanz

Eine Betrachtung der mit einer medizinischen Intervention einhergehenden Unerwünschten Ereignisse ist für eine Nutzen-Risiko-Analyse unerlässlich und wird im Rahmen klinischer Studien regelhaft und hoch standardisiert durchgeführt. Unerwünschte Ereignisse können zu einer Verkürzung der Lebenserwartung, Erhöhung der Morbidität oder Beeinträchtigung der

Lebensqualität führen. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.

Daher wird die Endpunktkategorie Sicherheit als direkt patientenrelevant betrachtet und für die Bestimmung des Zusatznutzens von Ixazomib herangezogen.

#### 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

---

<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.

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.*

Es liegt nur eine für die Bewertung des medizinischen Nutzen und Zusatznutzens relevante Studie im Anwendungsgebiet vor. Eine Meta-Analyse wurde daher nicht durchgeführt.

#### 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.*

---

<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.

Sensitivitätsanalysen für patientenrelevante Endpunkte werden entsprechend ihrer Relevanz im Kontext der Nutzenbewertung dargestellt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben in der ITT-Population wurden eine präspezifizierte Sensitivitätsanalyse mit Adjustierung für antineoplastische Folgetherapien mittels der Inverse-Probability-of-Censoring-Weighting (IPCW)-Methode sowie der Methode der marginalen strukturellen Modelle (MSM) durchgeführt, um den wahren (unverzerrten) Behandlungseffekt zu schätzen (siehe 4.3.1.3.1.1.1).

Weiterhin wurden für die Sicherheitsendpunkte Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Unerwünschte Ereignisse, Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Leichte und moderate unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE-Grad  $\leq 2$ ), Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Schwere unerwünschte Ereignisse (NCICTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, post-hoc Sensitivitätsanalysen ohne Berücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen durchgeführt (4.3.1.3.1.4).

Weiterhin wurden Sensitivitätsanalysen zu allen Subgruppenanalysen durchgeführt. Für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben und Zeit bis zur Progression wurde der Behandlungseffekt der Ixazomib-Kombination im Vergleich zur Placebo-Kombination für die jeweiligen Subgruppenausprägungen anhand eines separaten stratifizierten Cox-Regressionsmodells mit Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) als Stratifizierungsfaktoren und Behandlung als Kovariablen geschätzt. Anschließend wurde die statistische Signifikanz des Behandlungseffekts mit einem stratifizierten Log-rank-Tests überprüft.

Für die dichotomen Endpunkte Vollständiges Ansprechen und Tiefes Ansprechen wurde der entsprechende Behandlungseffekt für die jeweiligen Subgruppenausprägungen anhand eines separaten logistischen Regressionsmodells mit Behandlung sowie den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) als Kovariablen geschätzt. Anschließend wurde die statistische Signifikanz des Behandlungseffekts mit einem Cochran-Mantel-Haenszel-Test überprüft.

#### **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.*

Um mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken, wurden präspezifizierte Subgruppenanalysen der Endpunkte Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben sowie post-hoc Subgruppenanalysen der Endpunkte Zeit bis zur Progression, Vollständiges Ansprechen und Tiefes Ansprechen für die in Tabelle 4-4 aufgeführten Subgruppenmerkmale durchgeführt.

Für die Subgruppenanalysen der Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben und Zeit bis zur Progression wurde für jedes Subgruppenmerkmal zunächst ein Interaktionstest anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells mit Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) als Stratifizierungsfaktoren und Behandlung, Subgruppenvariable sowie dem Interaktionsterm Subgruppenvariable\*Behandlung als Kovariablen durchgeführt. Anschließend wurde der Behandlungseffekt der Ixazomib-Kombination im Vergleich zur

Placebo-Kombination für die jeweiligen Subgruppenausprägungen anhand des oben genannten Cox-Regressionsmodells geschätzt.

Für die Subgruppenanalysen der dichotomen Endpunkte Vollständiges Ansprechen und Tiefes Ansprechen wurde für jedes Subgruppenmerkmal zunächst ein Interaktionstest anhand eines logistischen Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppenvariable, dem Interaktionsterm Subgruppenvariable\*Behandlung sowie den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) als Kovariablen durchgeführt. Anschließend wurde der Behandlungseffekt der Ixazomib-Kombination im Vergleich zur Placebo-Kombination für die jeweiligen Subgruppenausprägungen anhand des oben genannten logistischen Regressionsmodells geschätzt.

#### *Sensitivitätsanalysen*

Um die Robustheit der Ergebnisse der Subgruppenanalysen einzuschätzen, wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- Für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben und Zeit bis zur Progression wurde der Behandlungseffekt der Ixazomib-Kombination im Vergleich zur Placebo-Kombination für die jeweiligen Subgruppenausprägungen anhand eines separaten stratifizierten Cox-Regressionsmodells mit Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) als Stratifizierungsfaktoren und Behandlung als Kovariablen geschätzt. Anschließend wurde die statistische Signifikanz des Behandlungseffekts mit einem stratifizierten Log-rank-Tests, stratifiziert nach Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III), überprüft.
- Für die dichotomen Endpunkte Vollständiges Ansprechen und Tiefes Ansprechen wurde der entsprechende Behandlungseffekt für die jeweiligen Subgruppenausprägungen anhand eines separaten logistischen Regressionsmodells mit Behandlung sowie den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) als Kovariablen geschätzt. Anschließend wurde die statistische Signifikanz des Behandlungseffekts mit einem Cochran–Mantel–Haenszel-Test, stratifiziert nach Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III), überprüft.

Tabelle 4-4: Untersuchte Subgruppenmerkmale in der Studie C16010

Subgruppenmerkmal	Kategorien
Anzahl der vorherigen Therapielinien	1 vs. 2 oder 3
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie	ja vs. nein
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss	I oder II vs. III
Geschlecht	männlich vs. weiblich
Ethnie	kaukasisch vs. nicht kaukasisch*
Alter	≤65 vs. 66-74 vs. >75
Bortezomib-Vortherapie	ja vs. nein
Region	Europa vs. andere Regionen („Nicht-Europa“) <sup>#</sup>
Zytogenetisches Risiko	Hochrisiko vs. Standard vs. unbekannt
IMiD-Vortherapie	ja vs. nein
Therapierefraktär gegenüber Thalidomid	ja vs. nein
Refraktär gegenüber der letzten Vortherapie	ja vs. nein
Refraktär gegenüber einer Vortherapie	ja vs. nein
Rezidiert, refraktär, rezidiert und refraktär	Rezidiert, refraktär, rezidiert und refraktär
Kreatinin-Clearance zu Baseline	<60 mL/min, ≥60 mL/min
ECOG-Performance Status	0 oder 1 vs. 2
Leberfunktion	normal (ALT und/oder AST <1) vs. eingeschränkt (ALT <u>und</u> AST ≥1)
<p>IMiD: immunmodulierende Substanz; ISS: International Staging System; SAP: statistischer Analyseplan</p> <p>*Gemäß SAP wurde das Subgruppenmerkmal Ethnie unterteilt in <i>weiß, afroamerikanisch, asiatisch</i> und <i>andere</i>. Um den bestmöglichen Bezug zum deutschen Versorgungskontext herzustellen, wurde die Ethnie in den Subgruppenanalysen für das vorliegende Dossier in die Kategorien <i>kaukasisch</i> und <i>nicht kaukasisch</i> unterteilt.</p> <p><sup>#</sup>Gemäß SAP wurde das Subgruppenmerkmal Region unterteilt in <i>Nordamerika, Europa, Asien</i> und <i>andere</i>. Um den bestmöglichen Bezug zum deutschen Versorgungskontext herzustellen, wurde die Region in den Subgruppenanalysen für das vorliegende Dossier in die Kategorien <i>Europa</i> und <i>andere Regionen („Nicht-Europa“)</i> unterteilt.</p>	

## Rationale

Die Begründungen für die Wahl der Subgruppen und der jeweiligen Trennpunkte werden nachfolgend ausgeführt.

### Anzahl der vorherigen Therapielinien

Die Anzahl an Vortherapien bestimmt beim rezidierten/refraktären Multiplen Myelom (r/r MM) maßgeblich die Prognose der Patienten. Patienten, die nach einem wiederholten Therapieversagen oder Rezidiv eine Folgetherapie erhalten, sprechen schlechter auf diese an und haben eine geringere Lebenserwartung als Patienten in der ersten oder zweiten Therapielinie (58, 59). Zudem leiden Patienten in höheren Therapielinien häufiger unter

Nebenwirkungen der Behandlung und Begleiterkrankungen (59). Somit besteht eine klinische Rationale für die Untersuchung auf eine Effektmodifikation durch die Anzahl an Vortherapien, die in der Studie C16010 als Stratifikationsparameter diente.

#### Proteasom-Inhibitor-Vortherapie

Die Therapiewahl beim r/r MM richtet sich nach Wirksamkeit der Erstlinientherapie und deren Verträglichkeit, da sie einen erheblichen Einfluss auf das Therapieansprechen in nachfolgenden Therapielinien haben kann (60, 61). Aus diesem Grund wurde die Proteasom-Inhibitor-Vortherapie in der Studie C16010 als Stratifikationsparameter und potenzieller Effektmodifikator in den Subgruppenanalysen herangezogen.

#### Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss

Die Prognose von Myelom-Patienten hängt entscheidend vom Krankheitsstadium ab und kann mithilfe des revidierten International Staging System (R-ISS) abgeschätzt werden. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt in Stadium I bei ca. 82 %, in Stadium II bei ca. 62 % und in Stadium III bei lediglich 40 % (60, 62). Aus diesem Grund wurde das Krankheitsstadium in der Studie C16010 als Stratifikationsparameter und potenzieller Effektmodifikator in den Subgruppenanalysen herangezogen.

#### Geschlecht

Die Betrachtung des Geschlechts als möglichen Effektmodifikator in Subgruppenanalysen ist im vorliegenden Anwendungsgebiet gebräuchlich und wurde als solcher präspezifiziert.

#### Ethnie

Die Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels können sich bei Patienten verschiedener ethnischer Gruppen voneinander unterscheiden. In den Subgruppenanalysen für das vorliegende Dossier wird die ethnische Zugehörigkeit der Patienten daher anhand der Kategorien kaukasisch und nicht kaukasisch unterschieden.

#### Alter

Das mediane Erkrankungsalter beträgt bei Diagnose bei Männern 72 Jahre, bei Frauen 74 Jahre (60). Das Alter ist mitbestimmend darüber, ob ein Patient für eine nebenwirkungsreiche Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet ist, obgleich mittlerweile das biologische Alter und das Vorliegen von Komorbidität die Therapieentscheidung begründen (60). Die Betrachtung des Geschlechts als möglichen Effektmodifikator in Subgruppenanalysen ist im vorliegenden Anwendungsgebiet gebräuchlich und wurde als solcher präspezifiziert. Hierzu wurden die Patienten in drei Altersgruppen unterteilt: Der Trennpunkt bei Altersgruppe I (<65 Jahre vs. 66-74 Jahre) orientiert sich an sozialrechtlichen Gegebenheiten (52), der Trennpunkt bei Altersgruppe II (66-74 vs. >75 Jahre) orientiert 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 (63).

#### Bortezomib-Vortherapie

---

Die Therapiewahl beim r/r MM richtet sich nach Wirksamkeit der Erstlinientherapie und deren Verträglichkeit, da sie einen erheblichen Einfluss auf das Therapieansprechen in nachfolgenden Therapielinien haben kann (60, 61). Hierbei ist insbesondere die Fragestellung interessant, inwieweit eine Vortherapie mit dem Proteasom-Inhibitor (PI) Bortezomib die Ergebnisse der Folgetherapie mit einem PI-haltigen Regime (IxaLenDex) beeinflusst. Aus diesem Grund wurde die Bortezomib-Vortherapie in der Studie C16010 als potenzieller Effektmodifikator in den Subgruppenanalysen herangezogen.

### Region

Die Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels können sich bei Patienten aus unterschiedlichen Regionen durch ihre ethnische Zugehörigkeit, die medizinische Versorgung oder andere Faktoren unterscheiden. Dies begründet die Durchführung von Subgruppenanalysen für den potenziellen Effektmodifikator Region, die in den Kategorien Europa und Nicht-Europa untersucht wird.

### Zytogenetisches Risiko

Das Vorliegen bestimmter genetischer Aberrationen hat eine erhebliche prognostische Relevanz für Patienten mit Multiplem Myelom. Hierzu zählen insbesondere Patienten mit 17p-Deletion, Translokation t(4;14) und Translokation t(14;16). Gemäß R-ISS befinden sich Patienten mit einer Hochrisiko-Zytogenetik im Krankheitsstadium III und haben eine sehr ungünstige Prognose mit 5-Jahres-Überlebensraten von nur 40 % (60).

### IMiD-Vortherapie

Die Therapiewahl beim r/r MM richtet sich nach Wirksamkeit der Erstlinientherapie und deren Verträglichkeit, da sie einen erheblichen Einfluss auf das Therapieansprechen in nachfolgenden Therapielinien haben kann (60, 61). Hierbei ist insbesondere die Fragestellung interessant, inwieweit eine Vortherapie mit einer immunmodulierenden Substanz (IMiD) die Ergebnisse der Folgetherapie mit einem IMiD-haltigen Regime (IxaLenDex) beeinflusst. Aus diesem Grund wurde die IMiD-Vortherapie in der Studie C16010 als potenzieller Effektmodifikator in den Subgruppenanalysen untersucht.

### Therapierefraktär gegenüber Thalidomid

Die Therapiewahl beim r/r MM richtet sich nach Wirksamkeit der Erstlinientherapie und deren Verträglichkeit, da sie einen erheblichen Einfluss auf das Therapieansprechen in nachfolgenden Therapielinien haben kann (60, 61). Für die Duplet-Therapie Lenalidomid-Dexamethason konnte beispielsweise gezeigt werden, dass Thalidomid-naive Patienten bessere Ergebnisse erzielten als Patienten, die zuvor Thalidomid erhalten hatten (64).

### Refraktär gegenüber der letzten Vortherapie

Die Therapiewahl beim r/r MM richtet sich nach Wirksamkeit der Erstlinientherapie und deren Verträglichkeit, da sie einen erheblichen Einfluss auf das Therapieansprechen in nachfolgenden Therapielinien haben kann (60, 61). Dies begründet die Untersuchung auf eine Effektmodifikation durch die Refraktärität gegenüber der letzten Vortherapie.

### Refraktär gegenüber einer Vortherapie

Die Therapiewahl beim r/r MM richtet sich nach Wirksamkeit der Erstlinientherapie und deren Verträglichkeit, da sie einen erheblichen Einfluss auf das Therapieansprechen in nachfolgenden Therapielinien haben kann (60, 61). Dies begründet die Untersuchung auf eine Effektmodifikation durch die Refraktärität gegenüber einer Vortherapie.

### Rezidiert, refraktär, rezidiert und refraktär

Die Therapiewahl beim r/r MM richtet sich nach Wirksamkeit der Erstlinientherapie und deren Verträglichkeit, da sie einen erheblichen Einfluss auf das Therapieansprechen in nachfolgenden Therapielinien haben kann (60, 61). Um den Einfluss des Krankheitsverlaufs nach der vorangegangenen Therapie auf die Ergebnisse der C16010-Studie zu untersuchen, wurde eine Subgruppenanalyse für das Merkmal bzw. die Kategorien rezidiert oder refraktär oder rezidiert und refraktär durchgeführt.

### ECOG-Performance Status

Der Performance Status beschreibt den physischen Zustand von Krebspatienten und dient der Quantifizierung des allgemeinen Wohlbefindens und der Einschränkungen bei Aktivitäten des alltäglichen Lebens. Die Betrachtung des ECOG-Performance Status (ECOG-PS) als möglichen Effektmodifikator in Subgruppenanalysen ist im vorliegenden Anwendungsgebiet gebräuchlich und wurde als solcher präspezifiziert. Hierzu wurden die Patienten in zwei Gruppen unterteilt (ECOG-PS 0 oder 1 vs. 2). Patienten mit einem ECOG-PS von 0 sind in ihrer Aktivität nicht eingeschränkt, wohingegen ein ECOG-PS von 1 mit Einschränkungen bei körperlicher Arbeit verbunden ist. Patienten, die einen ECOG-PS von 2 aufweisen, sind in ihrer Leistungsfähigkeit erheblich eingeschränkt und nicht mehr arbeitsfähig. Daten aus dem Versorgungsalltag zu Patienten mit r/r MM zeigen, dass sich ein ungünstiger ECOG-PS (2 oder 3) negativ auf das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben auswirkt (65).

### Kreatinin-Clearance zu Baseline

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose eines Multiplen Myeloms liegt bereits bei 20–40 % der Patienten eine Einschränkung der Nierenfunktion vor (66-68). Eine Niereninsuffizienz (Kreatinin  $\geq 2,0$  mg/dl oder GFR  $< 40$  ml/min) definiert ein symptomatisches und somit behandlungsbedürftiges Multiples Myelom. In der Studie C16010 war der Trennpunkt bei einer Kreatinin-Clearance von 60 mL/min ( $< 60$  mL/min vs  $\geq 60$  mL/min) für die Subgruppenanalyse festgelegt.

### Leberfunktion

Für das Subgruppenmerkmal Leberfunktion ist der Trennpunkt normal vs. beeinträchtigt festgelegt. Der Trennpunkt entspricht der gebräuchlichen Einteilung im Anwendungsgebiet.

#### 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

---

<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, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

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>

*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.*
- *Genaue 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.*

Nicht zutreffend.

---

<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.



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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
C16010 (TOURMALINE-MM1)	ja	ja	abgeschlossen	<u>Studiendauer*</u> Placebo + LenDex: 85,1 Monate Ixazomib + LenDex: 85,0 Monate <u>Datenschnitte</u> IA I nach 286 PFS-Ereignissen (1. Datenschnitt vom 30. Oktober 2014) IA II nach 372 PFS-Ereignissen (2. Datenschnitt vom 12. Juli 2015) IA III nach 333 OS-Ereignissen (3. Datenschnitt vom 25. Oktober 2017) Finale Analyse nach 484 OS-Ereignissen (finaler Datenschnitt vom 28. September 2020)	Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason vs. Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
C16019	ja	ja	laufend	24 Monate oder bis Progress	Ixazomib vs.

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				oder inakzeptabler Toxizität	Placebo
C16020	ja	ja	laufend	12 Monate Induktion gefolgt von 24 Monaten Erhaltungstherapie oder bis Progress oder inakzeptabler Toxizität	Ixazomib in Kombination mit Cyclophosphamid (300 mg/m <sup>2</sup> ) und Dexamethason vs. Ixazomib in Kombination mit Cyclophosphamid (400 mg/m <sup>2</sup> ) und Dexamethason
C16021	ja	ja	laufend	24 Monate oder bis Progress oder inakzeptabler Toxizität	Ixazomib vs. Placebo
C16029	nein	ja	laufend	28 Monate oder bis Progress oder inakzeptabler Toxizität	Ixazomib in Kombination mit Dexamethason vs. Pomalidomide in Kombination mit Dexamethason
*mediane Nachbeobachtungszeit Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

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

Die Angaben in Tabelle 4-5 haben den Stand vom 16.09.2021.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
C16019	Intervention (Monotherapie Ixazomib) stimmt nicht mit der Intervention im Anwendungsgebiet überein
C16020	Intervention (Dreifachkombination Ixazomib + Cyclophosphamid + Dexamethason) stimmt nicht mit der Intervention im Anwendungsgebiet überein
C16021	Intervention (Monotherapie Ixazomib) stimmt nicht mit der Intervention im Anwendungsgebiet überein
C16029	Intervention (Zweifachkombination Ixazomib + Dexamethason) stimmt nicht mit Intervention der im Anwendungsgebiet überein

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

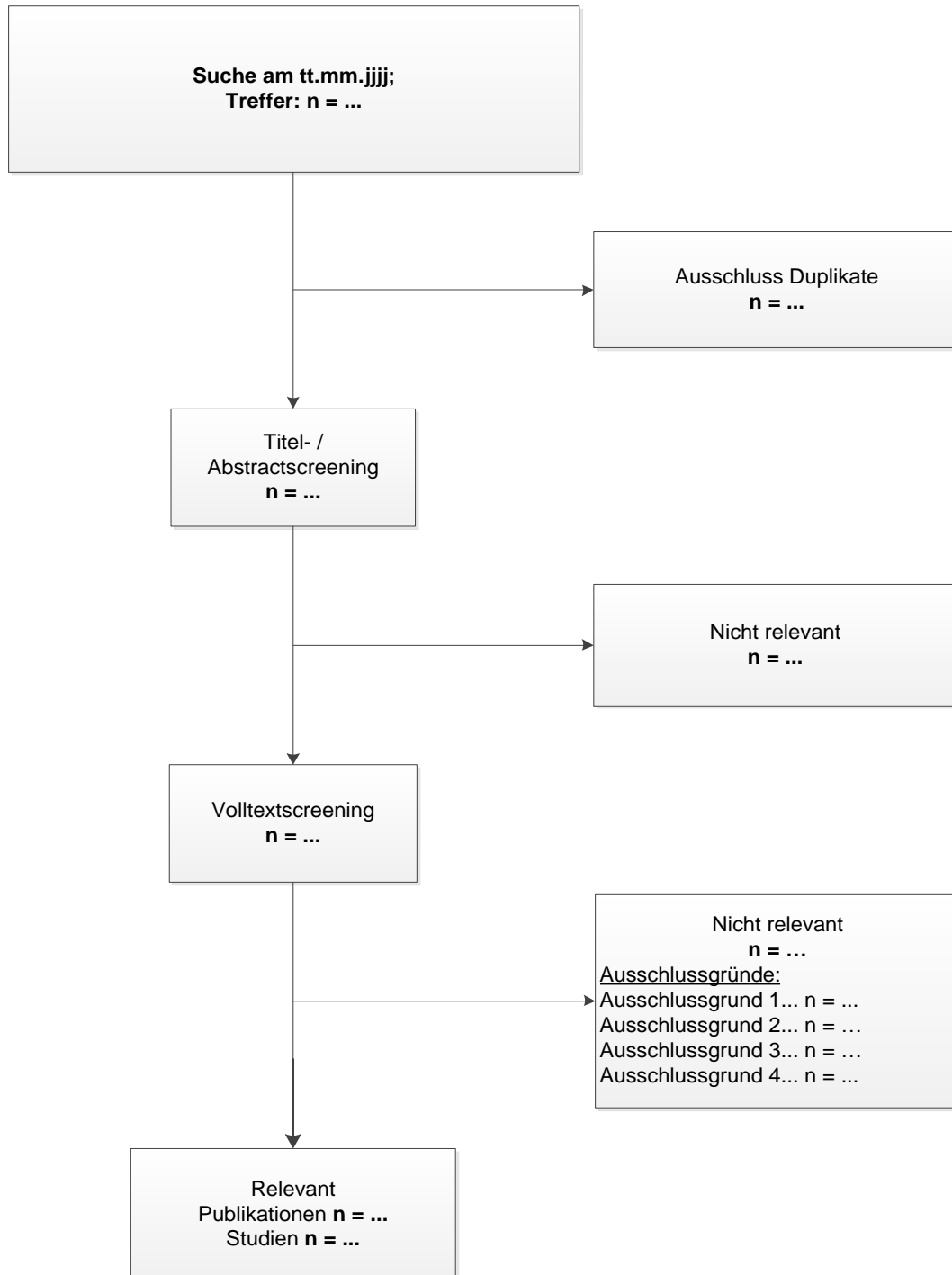


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

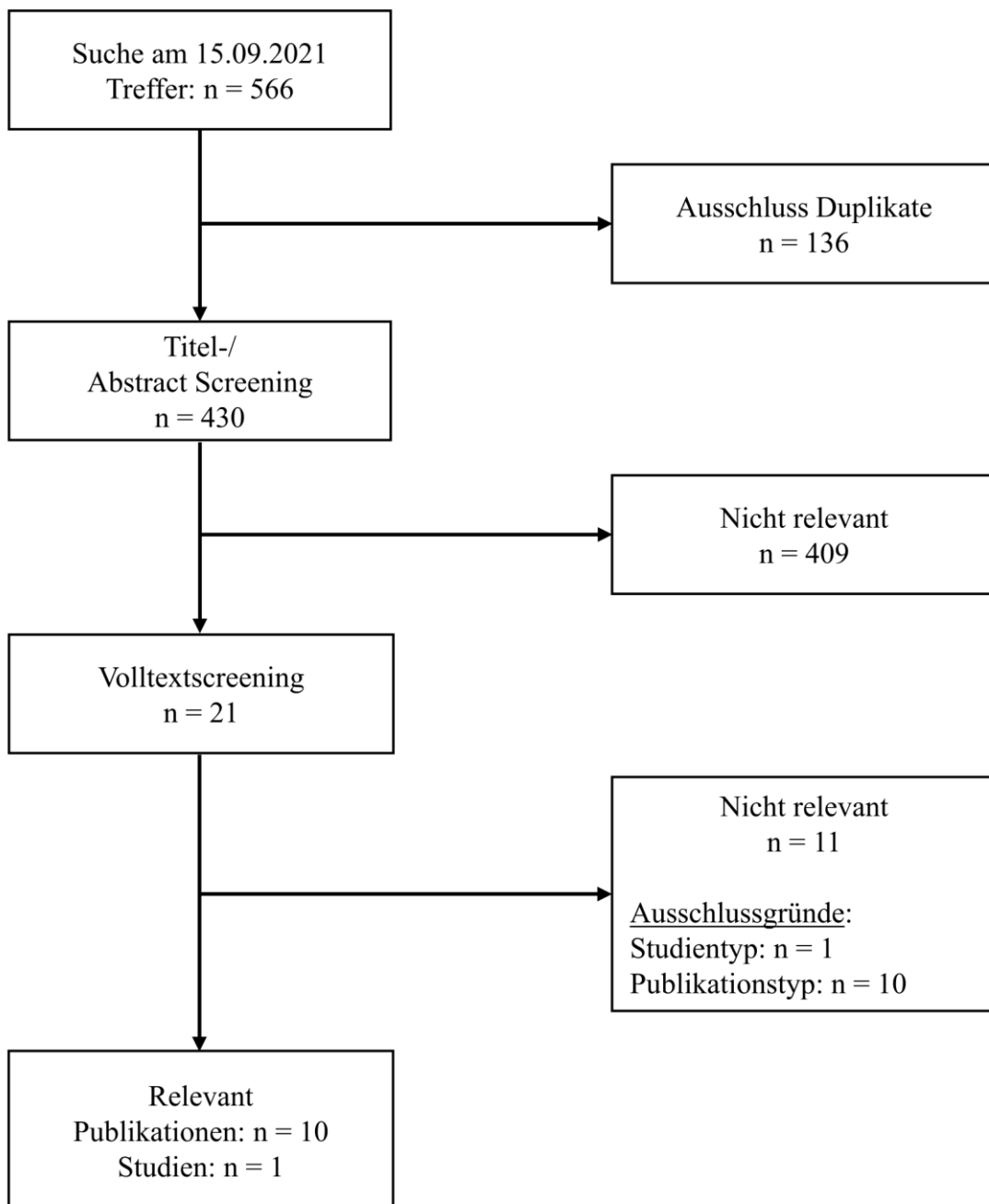


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die bibliografische Literaturrecherche fand am 15.09.2021 statt und erzielte insgesamt 566 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 136) wurden Titel und Abstract der verbleibenden 430 Publikationen unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Einschlusskriterien gesichtet. Bereits auf Titel- und Abstract-Ebene konnten 409 Publikationen ausgeschlossen werden. Im Volltext wurden 21 Publikationen gesichtet, wobei elf Publikationen aufgrund des Studien- und Publikationstyps ausgeschlossen wurden. Insgesamt wurden zehn relevante Publikationen in der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert (10, 11, 61, 69-75).

Auf Basis der bibliografischen Literaturrecherche wurde eine Studie als relevant eingestuft und in die Bewertung eingeschlossen. Dabei handelt es sich um die Studie C16010 (TOURMALINE-MM1). Zusätzlich wurde eine Publikation zu einer chinesischen Erweiterungsstudie (China Continuation Study, CCS) der Studie C16010 identifiziert (74). Aufgrund der limitierten Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der chinesischen CCS-Erweiterungsstudie auf den deutschen Versorgungskontext werden die Ergebnisse der Erweiterungsstudie im vorliegenden Dossier nicht für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet herangezogen. Die Gründe der limitierten Übertragbarkeit wurden vom G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss vom 06.07.2017 detailliert dargelegt (5).

#### **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 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.*

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

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

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / 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)
C16010 (TOURMALINE-MM1)	<u>ClinicalTrials.gov</u> NCT01564537 (76) <u>EU Clinical Trials Register</u> EudraCT number 2011-005496-17 (77) <u>WHOICTRP</u> NCT01564537 (78) JapicCTI-132345 (79) <u>ClinicalData EMA</u> EMEA/H/C/003844/00 (80)	ja	ja	abgeschlossen
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. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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 Angaben in der Tabelle 4-7 haben den Stand vom 16.09.2021.

#### 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 4-5) 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 4-8: 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)
C16010 (TOURMALINE-MM1)	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2017-01-15-D-272) (81) G-BA-Nutzenbewertung (G17-02) (82) IQWiG Nutzenbewertung (G17-02) (83) Beschlusstext und Tragende Gründe zum Beschluss (Banz AT 27.07.2017 B2) (5, 84)	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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 Angaben in der Tabelle 4-8 haben den Stand vom 28.09.2021.

#### 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 4-9: 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>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
C16010 (TOURMA LINE-MM1)	ja	ja	nein	ja (8, 9, 12)	ja (76-80)	<u>Publikationen</u> ja (10, 11, 61, 69-75) <u>Sonstige Quellen</u> ja (5, 81-84)
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
Nicht zutreffend						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 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>						

#### 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.*

Tabelle 4-10: 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
C16010	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem/ refraktärem Multiplen Myelom, die ein bis drei Vortherapien erhalten haben	Placebo + Lenalidomid + Dexamethason (n = 362) Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason (n = 360)	<u>Studiendauer</u> Die Gesamtstudiendauer, einschließlich Rekrutierung, Behandlung und Nachbeobachtung der Patienten, wurde a priori auf ca. 81 Monate geschätzt. Das Screening erfolgte max. 4 Wochen vor Randomisierung. Die Behandlung erfolgte bis zum Progress oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität.	147 Zentren in 26 Ländern weltweit (Europa: 91 Zentren, Asien-Pazifikregion: 35 Zentren, Nordamerika: 21 Zentren) Der erste Patient wurde am 28. August 2012, der letzte Patient am 27. Mai 2014 in die Studie eingeschlossen.	<b>Primärer Endpunkt:</b> Progressionsfreies Überleben (PFS) <b>Sekundäre Endpunkte:</b> Gesamtüberleben (OS) OS bei Patienten mit Hochrisiko- Zytogenetik del(17) Gesamtansprechrate, Rate für vollständiges Ansprechen und sehr gutes partielles Ansprechen (CR+VGPR) Dauer des Ansprechens Zeit bis zum Progress Schmerzansprechen Lebensqualität Sicherheit

	<p>Zur Erfassung des Gesamtüberlebens wurden die Patienten nach Behandlungsende in einem Abstand von 12 Wochen kontaktiert. Patienten, welche die Behandlung ohne Progress abbrachen, wurden im Hinblick auf das PFS alle 4 Wochen nachbeobachtet. Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 85,1 Monaten im LenDex-Arm bzw. 85,0 Monaten im IxaLenDex-Arm</p> <p><u>Datenschnitte</u>          Gemäß Studienprotokoll wurden drei Interimsanalysen (IA) durchgeführt:          -IA I nach 286 PFS-Ereignissen (1. Datenschnitt vom 30. Oktober 2014)</p>	<p>PFS und OS bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik wie t(4;14), t(14;16), +1q, del(13) oder del(17)</p>
--	--	---

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

	<p>-IA I nach 372 PFS-Ereignissen (2. Datenschnitt vom 12. Juli 2015)</p> <p>-IA III nach 333 OS-Ereignissen (3. Datenschnitt vom 25. Oktober 2017)</p> <p>Die finale Analyse wurde nach 484 OS-Ereignissen durchgeführt (finaler Datenschnitt vom 28. September 2020)</p>
<p>CR: vollständiges Ansprechen; ORR: Gesamtansprechrte; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen</p> <p>Ref.: CSP, CSP Amendment 3; CSR, CSR Addendum 1; CSR Addendum 2 (8, 9, 12, 85, 86)</p>	

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

Studie	Placebo + Lenalidomid + Dexamethason (LenDex)	Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason (IxaLenDex)	Behandlungscharakteristika
C16010	Placebo p.o. jeweils 1x an Tag 1, 8, 15 pro 28-Tage-Zyklus + Lenalidomid 25 mg p.o. 1x pro Tag an Tagen 1-21 pro 28-Tage-Zyklus + Dexamethason 40 mg p.o. 1x an Tag 1, 8, 15, 22 pro 28-Tage-Zyklus	Ixazomib 4 mg p.o. jeweils 1x an Tag 1, 8, 15 pro 28-Tage-Zyklus + Lenalidomid 25 mg p.o. 1x pro Tag an Tagen 1-21 pro 28-Tage-Zyklus + Dexamethason 40 mg p.o. 1x an Tag 1, 8, 15, 22 pro 28-Tage-Zyklus	<p>Die Behandlung erfolgt kontinuierlich in Zyklen mit einer Dauer von 28 Tagen. Die Therapie wurde fortgeführt bis zum Eintritt eines Progresses oder inakzeptabler Toxizität.</p> <p><u>Vorbehandlung</u> Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit rezidiviertem/ refraktärem Multiplen Myelom, die ein bis drei Vortherapien erhalten haben.</p> <p><u>Begleitbehandlung</u> Thromboseprophylaxe per Protokoll empfohlen für alle Patienten Weitere erlaubte Begleitmedikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Myeloide Wachstumsfaktoren</li> <li>• Erythropoietin</li> <li>• Transfusion mit Erythrozyten und Thrombozyten</li> <li>• Digoxin</li> <li>• Bisphosphonate</li> <li>• zusätzliche Begleitmedikation (prophylaktisch oder/und zur symptomatischen Behandlung) nach Entscheidung des Prüfarztes</li> </ul>
<p>mg: Milligramm; p.o.: per os Ref.: CSP Amendment 3 (86)</p>			

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen, demografische Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Population: ITT-Population	C16010	
	LenDex (n=362)	IxaLenDex (n=360)
Alter (Jahre)		
MW (StD)	65,8 (9,7)	65,5 (9,1)
Median	66,0	66,0
Spannweite	30-89	38-91
Alterskategorie, n (%)		
18-64 Jahre	157 (43)	148 (41)
65-75 Jahre	135 (37)	153 (43)
>75 Jahre	70 (19)	59 (16)
Geschlecht, n (%)		
weiblich	160 (44)	153 (43)
männlich	202 (56)	207 (58)
Ethnie, n (%)		
asiatisch	34 (9)	30 (8)
kaukasisch	302 (83)	311 (86)
andere/unbekannt	26 (8)	19 (6)
Geographische Region, n (%)		
Asien-Pazifik	77 (21)	66 (18)
Europa	236 (65)	247 (69)
Nord-Amerika	49 (14)	47 (13)
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; MW: Mittelwert; StD.: Standardabweichung Ref.: CSR Addendum 1 (9)		



Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen, krankheitsspezifische Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Population: ITT-Population	C16010	
	LenDex (n=362)	IxaLenDex (n=360)
ISS-Stadium bei Studieneinschluss, n (%)		
I	233 (64)	226 (63)
II	87 (24)	89 (25)
III	42 (12)	45 (13)
ECOG-Performance Status, n (%)		
0	170 (47)	180 (50)
1	164 (45)	156 (43)
2	24 (7)	18 (5)
fehlt	4 (1)	6 (2)
Kategorie der Erkrankung, n (%)		
rezidiert	279 (77)	277 (77)
refraktär	40 (11)	40 (11)
rezidiert und refraktär	43 (12)	43 (12)
Lytische Knochenläsionen vorhanden		
ja	225 (69)	229 (70)
nein	96 (29)	95 (29)
unklarer Befund	7 (2)	4 (1)
Extra medulläre Erkrankung bei Studieneinschluss		
ja	15 (4)	13 (4)
nein	35 (10)	30 (8)
unbekannt	312 (86)	317 (88)
Zytogenetisches Risikoprofil, n (%)		
Hochrisiko	62 (17)	75 (21)
Standard	216 (60)	199 (55)
nicht verfügbar	84 (23)	86 (24)
Patienten mit nachgewiesen auffälliger Zytogenetik, n (%)		
del(17)	33 (10)	36 (11)
t(4;14)	30 (9)	43 (13)
t(14;16)	9 (3)	4 (1)
t(11;14)	4 (1)	7 (2)
del(13)	114 (34)	130 (40)
1q-Amplifikation	124 (37)	125 (38)
MW: Mittelwert; StD: Standardabweichung Ref.: CSR Addendum 1 (9)		

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen, krebsspezifische Vortherapien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Population: ITT-Population	C16010	
	LenDex (n=362)	IxaLenDex (n=360)
Gruppe		
Anzahl Linien Vortherapie, n (%)		
1	217 (60)	224 (62)
2	111 (31)	97 (27)
3	34 (9)	39 (11)
Patienten mit Stammzelltransplantation, n (%)	199 (55,0)	212 (58,9)
At der Transplantation, n (%)		
allogen	4 (2)	6 (3)
autolog	193 (97)	202 (95)
beides	2 (1)	4 (2)
Vorausgegangene IMiD-Therapie, n (%)		
Exponiert	204 (56)	193 (54)
Thalidomid	170 (47)	157 (44)
Lenalidomid	44 (12)	44 (12)
Naiv	158 (44)	167 (46)
Refraktär gegenüber einer vorherigen IMiD-Therapie		
ja	51 (25)	40 (21)
nein	153 (75)	153 (79)
Vorausgegangene PI-Therapie, n (%)		
Exponiert	253 (70)	249 (69)
Bortezomib	250 (69)	248 (69)
Carfilzomib	4 (1)	1 (<1)
Naiv	109 (30)	111 (31)
Refraktär gegenüber einer vorherigen PI-Therapie		
ja	17 (7)	19 (8)
nein	236 (93)	230 (92)
Art der vorausgegangenen Therapie, n (%)		
Bortezomib-haltig	250 (69)	248 (69)
Thalidomid-haltig	170 (47)	157 (44)
Thalidomid-refraktär	50 (14)	39 (11)
Lenalidomid-haltig	44 (12)	44 (12)
Kortikosteroid-haltig	355 (98)	356 (99)
Dexamethason	298 (82)	302 (84)
Prednison	118 (33)	117 (33)
Carfilzomib-haltig	4 (1)	1 (<1)
Melphalan-haltig	293 (81)	293 (81)
andere	250 (69)	248 (69)
Typisierung des Multiplen Myeloms bei Baseline, n (%)		
IgG	195 (54)	196 (54)
IgA	48 (13)	75 (21)
IgD	4 (1)	3 (<1)
IgE	10 (3)	5 (1)

IgM kappa	1 (<1)	0
Bikonal	17 (5)	13 (4)
Freie Kappa-Leichtketten	50 (14)	34 (9)
freie Lambda-Leichtketten	36 (10)	33 (9)
Kreatinin-Clearance (mg/min)		
Median (Min, Max)	78,4 (27, 233)	78,4 (20, 233)
Kategorien, n (%)		
< 30 ml/min	5 (1)	5 (1)
30 bis < 60 ml/min	95 (26)	74 (21)
60 bis < 90 ml/min	129 (36)	155 (43)
≥ 90 ml/min	132 (36)	126 (36)
fehlend	1 (<1)	0
Ref.: CSR Addendum 1 (9)		

*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 daraufhin.*

### **Studiendesign**

Die Quantifizierung des medizinischen Nutzen und Zusatznutzens von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason basiert auf der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie C16010. Durch ihren doppelblinden Aufbau weist die Studie C16010 für das betrachtete Anwendungsgebiet, in dem unverblindete Studiendesigns die Regel sind, eine außerordentlich hohe methodische Qualität auf. Die Studie C16010 untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bei der Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom, die eine bis drei vorausgegangene Therapien erhalten haben. Eine Stratifizierung der Population wurde nach den Faktoren eine vs. zwei oder drei Vortherapien, Proteasominhibitor-exponiert vs. Proteasominhibitor-naiv und ISS-Stadium bei Screening (I oder II vs. III) vorgenommen.

### **Studienpopulation**

Die Patientenpopulation bestand aus erwachsenen Patienten mit rezidivierendem/refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben. Im

Original-Studienprotokoll war die Rekrutierung von ungefähr 703 Patienten geplant; 722 wurden tatsächlich rekrutiert (Original-Protokoll-Population). Im Rahmen der zweiten Änderung des Studienprotokolls wurden zusätzlich 115 Patienten ausschließlich in chinesischen Studienzentren in die Studie C16010 (China Continuation Study, CCS) rekrutiert (CCS-Population) (13). In der initialen Nutzenbewertung leitete Takeda den Zusatznutzen von Ixazomib auf Grundlage der Gesamtpopulation, bestehend aus der Original-Protokoll-Population und der CCS-Population, ab. Der G-BA folgte diesem Vorgehen nicht und zog für die Nutzenbewertung ausschließlich die zulassungsbegründende ITT-Population des Original-Studienprotokolls mit 722 Patienten heran. Die CCS-Population wurde hauptsächlich aufgrund medizinischer aber auch methodischer Gesichtspunkte nicht herangezogen (5).

Dem Beschluss der G-BA wird im vorliegenden Dossier Rechnung getragen, indem für die Nutzenbewertung von Ixazomib ausschließlich die Ergebnisse der Original-Protokoll-Population (nachfolgend auch ITT-Population genannt) für die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie C16010 dargestellt werden. Hierbei wird je Endpunkt der jeweils letzte verfügbare Datenschnitt mit der längsten Beobachtungsdauer ausgewertet.

Die Behandlungsarme der Studie C16010 waren hinsichtlich der demografischen, krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika sowie der Vortherapien vergleichbar. Die Studienteilnehmer waren im Durchschnitt 66 Jahre alt, etwas mehr als die Hälfte war männlich (Kontrolle: 56 % und Intervention: 58 %) und wurde unter ISS-Stadium I oder II klassifiziert. Die meisten Patienten hatten eine Vortherapie erhalten und wiesen einen rezidierten Krankheitsstatus auf.

### **Interventionen**

Ixazomib (4 mg) oder Placebo wurde am 1., 8. und 15. Tag eines 28-tägigen Zyklus oral verabreicht. Zusätzlich erhielten die Patienten beider Behandlungsarme Dexamethason (40 mg p.o.) an den Tagen 1, 8, 15 und 22, sowie Lenalidomid (25 mg p.o.) an den Tagen 1 bis 21. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich in Zyklen mit einer Dauer von 28 Tagen. Die Therapie wurde fortgeführt bis zum Eintritt eines Progresses oder inakzeptabler Toxizität.

### **Endpunkte**

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS) basierend auf zentralen Laborergebnissen und den IMWG-Kriterien bei Beurteilung durch ein unabhängiges Review-Komitee (IRC). Weiterhin wurden gemäß Studienprotokoll die sekundären Endpunkte Gesamtüberleben (OS), Zeit bis zur Progression, Ansprechen, Zeit bis zur ersten antineoplastischen Folgetherapie, Allgemeiner Gesundheitszustand, Schmerzwahrnehmung, PFS und OS bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik, Symptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie die Sicherheit und Verträglichkeit untersucht.

### **Studiendauer und Datenschnitte**

Der erste Patient wurde am 28. August 2012, der letzte Patient am 27. Mai 2014 in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden bis zum Eintritt eines Progresses oder inakzeptabler

Toxizität behandelt und nach Therapieende im Hinblick auf das Gesamtüberleben (im Abstand von 12 Wochen) und das progressionsfreie Überleben (im Abstand von 4 Wochen) nachbeobachtet. Die patientenberichteten Endpunkte wurden nach Behandlungsende im Rahmen des OS- bzw. PFS-Follow-up, die Sicherheitsendpunkte bis 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben.

Gemäß Studienprotokoll wurden drei Interimsanalysen (IA) durchgeführt. Die erste IA erfolgte nach 286 PFS-Ereignissen (1. Datenschnitt vom 30. Oktober 2014), die zweite IA nach 372 PFS-Ereignissen (2. Datenschnitt vom 12. Juli 2015) und die dritte IA nach 333 OS-Ereignissen (3. Datenschnitt vom 25. Oktober 2017). Die finale Analyse wurde nach 484 OS-Ereignissen durchgeführt (finaler Datenschnitt vom 28. September 2020). Für die Ableitung des Zusatznutzens von Ixazomib wurde je Endpunkt der jeweils letzte verfügbare Datenschnitt mit der längsten Beobachtungsdauer ausgewertet. Dementsprechend werden für die Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit sowie für die Morbiditätsendpunkte Zeit bis zur ersten antineoplastischen Folgetherapie, Allgemeiner Gesundheitszustand, Schmerzwahrnehmung und Symptomatik ausschließlich die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 28. September 2020 mit einem medianen Follow-up von 85,1 Monaten im LenDex-Arm und 85,0 Monaten im Ixazomib-Arm bzw. einer medianen Behandlungsdauer von 433 und 457 Tagen dargestellt. Für die Morbiditätsendpunkte Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur Progression und Ansprechen werden die Ergebnisse der zweiten Interimsanalyse herangezogen, die als finale PFS-Analyse präspezifiziert war (86). Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts lag das mediane Follow-up bei 22,9 Monaten im Placebo-Arm und 23,3 Monaten im Ixazomib-Arm bei einer medianen Behandlungsdauer von 429 und 446 Tagen. Die endpunktbezogene Beobachtungsdauer/Nachbeobachtungsdauer ist in Tabelle 4-15 dargestellt.

Tabelle 4-15 : Studiendauer und Datenschnitte – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: C16010 Population: ITT-Population gemäß Original-Protokoll	Finale Analyse		2. Interimsanalyse	
	LenDex (n=362)	IxaLenDex (n=360)	LenDex (n=362)	IxaLenDex (n=360)
Gruppe				
Todesfälle, n (%)	244 (67,4)	240 (66,7)	90 (24,9)	81 (22,5)
Lebende Patienten bei letztem Kontakt, n (%)	116 (32,0)	113 (31,4)	272 (75,1)	276 (76,7)
Lost to follow-up	2 (0,6)	7 (1,9)	0	3 (0,8)
Unter Behandlung, n (%)	15 (4,1)	16 (4,4)	133 (36,7)	136 (37,8)
Dauer der Studienteilnahme („duration of follow-up“) in Monaten				
Median	85,1	85,0	22,9	23,3
Spannweite	0,6 – 93,8	0,1 – 93,4	0,2 – 31,4	0,1 – 32,0
Mediane Follow-up-Zeit pro Endpunkt (Monate)				
Gesamtüberleben*	85,1	85,0	22,9	23,3
Progressionsfreies Überleben gemäß IRC*	n.b.	n.b.	22,9	23,3
Zeit bis zur Progression gemäß IRC*	n.b.	n.b.	22,9	23,3
Ansprechen gemäß IRC*	n.b.	n.b.	22,9	23,3
Zeit bis zur ersten antineoplastischen Folgetherapie*	81,5	82,6	n.b.	n.b.
Allgemeiner Gesundheitszustand <sup>#</sup>	33,9	37,0	n.b.	n.b.
Schmerzwahrnehmung <sup>#</sup>	16,9	19,6	n.b.	n.b.
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) <sup>#</sup>	16,9	19,5	n.b.	n.b.
Symptomatik (EORTC QLQ-MY20) <sup>#</sup>	16,9	19,7	n.b.	n.b.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30) <sup>#</sup>	16,9	19,5	n.b.	n.b.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-MY20) <sup>#</sup>	16,9	19,7	n.b.	n.b.
Sicherheitsendpunkte <sup>†</sup>	15,5	17,8	n.b.	n.b.
Behandlungsdauer (Tage)				
Behandelte Patienten, n (%)	359	361	359	361
MW (StD)	672,4 (656,4)	703,5 (691,2)	432,7 (254,2)	438,9 (264,2)

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

Median	433	457	429	446
Spannweite	1-2798	1-2768	1-955	1-961
Patienten mit Therapieabbruch, n (%)	347 (98,1)	344 (95,6)	229 (63,3)	224 (86,2)
Primärer Grund für Abbruch				
Unerwünschtes Ereignis	80 (22,1)	94 (26,1)	50 (13,8)	60 (16,7)
Dokumentierte Progression	221 (61,0)	195 (54,2)	146 (40,3)	124 (34,4)
Entscheidung des Patienten	12 (3,3)	8 (2,2)	11 (3,0)	8 (2,2)
Protokollverletzung	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0)
andere	33 (9,1)	46 (12,8)	21 (5,8)	32 (8,9)
Patienten mit Studienabbruch, n (%)	16 (4,4)	18 (5,0)	7 (1,9)	10 (2,8)
Primärer Grund für Abbruch				
Entscheidung des Patienten	13 (3,6)	11 (3,1)	6 (1,7)	4 (1,1)
Lost to Follow-up	2 (0,6)	6 (1,7)	0 (0)	2 (0,6)
andere	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	4 (1,1)
*berechnet als Nachbeobachtungszeit mittels reverser Kaplan-Meier-Methode				
#Berechnet als Zeit von der Randomisierung bis zur letzten Messung				
†Berechnet als Zeit von Einnahme der ersten Dosis bis 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis				
Ref.: CSR Addendum 1; CSR Addendum 2; Analysen C16010 (9, 12, 23)				

**Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Ergebnisse der Studie C16010 sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Intervention in der Studie war Ixazomib, das in einer Dosierung von 4 mg am 1., 8. und 15. Tag eines 28-tägigen Zyklus oral eingenommen wurde. Zusätzlich erhielten die Patienten des Interventionsarms Dexamethason (40 mg p.o.) an den Tagen 1, 8, 15 und 22, sowie Lenalidomid (25 mg p.o.) an den Tagen 1 bis 21. Dies entspricht der im deutschen Praxisalltag gemäß Fachinformation eingesetzten Dosierung (14). Zudem war die überwiegende Mehrheit der Studienteilnehmer kaukasischer Abstammung (85 %) bzw. wurde in europäischen Studienzentren eingeschlossen (67 %). An der Studie nahmen zudem insgesamt 15 Patienten aus Deutschland teil. Zusammenfassend ist somit festzustellen, dass die Ergebnisse der Studie C16010 uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.



#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-16: 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			
C16010	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie C16010 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte placebokontrollierte klinische Phase-III-Studie, die grundsätzlich als niedrig verzerrt angesehen werden kann.

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz unterlag keinen verzerrenden Einflussfaktoren: Das Randomisierungsschema wurde von einem Statistiker des Sponsors generiert, der nicht dem Studienteam angehörte; die Randomisierung erfolgte zentral unter Verwendung eines interactive voice response system (IVRS).

Die doppelblinde Studiendurchführung gewährleistete die durchgehende Verdeckung der Gruppenzuteilung. Nach Randomisierung mittels IVRS wurde die randomisierte Studienmedikation Ixazomib bzw. Placebo in Form von einheitlichen Hartkapseln verabreicht. Das gesamte Studienpersonal war hinsichtlich der Zuordnung zu den Behandlungsarmen für die Dauer der Studie verblindet, einschließlich der Prüfarzte, des Personals in den Zentren und des Sponsors. Damit wurde die Verdeckung der Gruppenzuteilung sichergestellt.

Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial erhöhende Aspekte vor. Die Datenerhebung zu allen Endpunkten folgte dem im Studienprotokoll festgelegten Zeitplan. Für den Review der Krankheitsbeurteilungen und zur Bestimmung des Krankheitsstatus (Ansprechen und Progress) wurde ein unabhängiges Review-Komitee (IRC) eingesetzt. Die Studiendurchführung einschließlich der Patientensicherheit wurde fortlaufend durch unabhängige Daten-Monitoring Komitees (IDMC) überwacht.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die doppelblinde randomisierte Studie C16010 als niedrig bewertet.

#### 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.*

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason beruht auf patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit, die in der zulassungsbegründenden RCT C16010 untersucht wurden (Tabelle 4-17).

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in der RCT C16010 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Studie C16010
<b>Mortalität</b>	
Gesamtüberleben	✓
<b>Morbidität</b>	
Progressionsfreies Überleben	✓
Zeit bis zur Progression	✓
Ansprechen	✓
Zeit bis zur ersten antineoplastischen Folgetherapie	✓
Allgemeiner Gesundheitszustand	✓
Schmerzwahrnehmung	✓
Symptomatik	✓
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	✓
<b>Sicherheit</b>	
Unerwünschte Ereignisse	✓
Unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE Grad ≤2)	✓
Schwere unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE Grad ≥3)	✓
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	✓
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	✓
Tod unter Behandlung	✓
NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	

#### 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 4.2.5.2). 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.

### 4.3.13.1.1 Mortalität – RCT

#### 4.3.13.1.1.1 Gesamtüberleben (ITT-Population) – RCT

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von Gesamtüberleben (ITT-Population)

Studie	Operationalisierung
C16010	<p>Das Gesamtüberleben (overall survival, OS) wurde als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod des Patienten ungeachtet der Ursache definiert. Für die Analyse des Endpunktes wurden Patienten ohne dokumentiertes Versterben zum letzten dokumentierten Überlebenszeitpunkt zensiert.</p> <p>Für das Gesamtüberleben wurden folgende Analysen durchgeführt:</p> <p><b>a) OS in der ITT-Population (Original-Protokoll-Population)</b> Für die naive Analyse des Gesamtüberlebens wurden alle Patienten der Original-Protokoll-Population herangezogen. Die Analyse war als sekundärer Endpunkt präspezifiziert.</p> <p><b>b) Subgruppenanalysen des OS in Bezug auf antineoplastische Folgetherapien</b></p> <p>b1) <u>OS in Bezug auf das Subgruppenmerkmal Antineoplastische Folgetherapien</u> Um den Einfluss von antineoplastischen Folgetherapien auf das Gesamtüberleben zu untersuchen, wurde post-hoc eine naive Subgruppenanalyse des OS für Patienten mit und für Patienten ohne antineoplastische Folgetherapie durchgeführt.</p> <p>b2) <u>OS in Bezug auf das Subgruppenmerkmal Proteasom-Inhibitor als nächste Folgetherapie</u> Um den Einfluss der Folgetherapie mit einem Proteasom-Inhibitor auf das Gesamtüberleben zu untersuchen, wurde post-hoc eine naive Subgruppenanalyse des OS für Patienten mit und für Patienten ohne Proteasom-Inhibitor als nächste Folgetherapie durchgeführt.</p> <p>b3) <u>OS in Bezug auf das Subgruppenmerkmal Daratumumab als jegliche Folgetherapie</u> Um den Einfluss von Daratumumab als Folgetherapien auf das Gesamtüberleben zu untersuchen, wurde post-hoc eine naive Subgruppenanalyse des OS für Patienten mit und für Patienten ohne Daratumumab als jegliche Folgetherapie durchgeführt.</p> <p><b>c) OS in der ITT-Population mit Adjustierung für antineoplastische Folgetherapien</b> Das Gesamtüberleben war durch antineoplastische Folgetherapien in beiden Behandlungsarmen erheblich verzerrt (siehe „Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben“). Um diese Verzerrung zu korrigieren und den wahren Behandlungseffekt zu schätzen, wurde bei der Modellierung des Gesamtüberlebens für antineoplastische Folgetherapien mittels der Inverse-Probability-of-Censoring-Weighting (IPCW)-Methode (87) sowie der Methode der marginalen strukturellen Modelle (MSM) (88) auf Basis der Original-Protokoll-Population adjustiert. Beide Analysen waren a priori im Statistischen Analyseplan festgelegt (89).</p> <p><b>Ergebnisdarstellung</b> Das OS wird in allen Analysen jeweils als Anzahl an Ereignissen sowie Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses mit Hazard Ratio plus 95 %-KI, das OS in der ITT-Population zusätzlich als Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt</p> <p><b>Beobachtungszeitraum</b> Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf dem finalen Datenschnitt vom 28. September 2020 mit einem medianen Follow-up von 85,1 Monaten im LenDex-Arm und 85,0 Monaten im IxaLenDex-Arm. Die endpunktspezifischen medianen Beobachtungs- bzw. Nachbeobachtungszeiten betragen (LenDex-Arm bzw. IxaLenDex-Arm):</p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>- für die ITT-Population: 85,1 bzw. 85,0 Monate</li> <li>- für Patienten mit antineoplastischer Folgetherapie: 85,8 bzw. 85,7 Monate und für Patienten ohne antineoplastische Folgetherapie: 83,8 bzw. 83,2 Monate</li> <li>- für Patienten mit Proteasom-Inhibitor als nächste Folgetherapie: N/A</li> <li>- für Patienten mit Daratumumab als jegliche Folgetherapie: 87,0 bzw. 85,8 Monate und für Patienten ohne Daratumumab als jegliche Folgetherapie: 84,0 bzw. 85,0 Monate</li> </ul>
<p>ITT: Intention-to-Treat; IxaLenDex: Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; LenDex: Placebo + Lenalidomid + Dexamethason; N/A: nicht verfügbar; OS: Gesamtüberleben Ref.: CSPC16010, Amendment 3; Analysen C16010 (23, 86)</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 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C16010	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Für die Studie C16010 ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig, siehe Abschnitt 4.3.1.2.2.

Das Ereignis „Tod“ ist stets objektiv feststellbar. Zudem wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt und es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Allerdings gibt es bei der Verwendung des Gesamtüberlebens (OS) zur Bestimmung des Nutzens bzw. Zusatznutzens einer Behandlung von Krebserkrankungen grundsätzlich das Problem, dass dieses durch nachfolgende Therapien beeinflusst wird und eine eindeutige Quantifizierung des Effektes der Studienmedikation als einzelne Komponente erschwert oder gar unmöglich ist (28, 31).

In der Studie C16010 haben insgesamt 251 Patienten (69,9 %) im LenDex-Arm und 259 Patienten (71,7 %) im IxaLenDex-Arm mindestens eine Folgetherapie erhalten. Das Verzerrungspotenzial durch antineoplastische Folgetherapien ergibt sich insbesondere aus dem doppelblinden Studiendesign, das eine Verblindung des Studienpersonals, einschließlich der

Prüfärzte, sowie der Patienten bis zum Studienende vorsah (86). Dementsprechend wurde die Verblindung bei einem Großteil der Patienten auch nach einem Progress und Beginn der Folgetherapie aufrechterhalten (LenDex-Arm: 85,4 %, IxaLenDex-Arm: 91,8 %). Ein signifikanter Anteil an Patienten erhielt einen Proteasom-Inhibitor als unmittelbare Folgetherapie. Im LenDex-Arm traf dies auf 141 Patienten (39,3 %) zu, im IxaLenDex-Arm auf 122 Patienten (33,8 %, darunter 32,4 % verblindet), die für Patienten des Placebo-Arms faktisch eine Crossover-Behandlung und für PI-refraktäre Patienten des Ixazomib-Arms eine größtenteils ineffektive Folgebehandlung darstellte. Somit liegt hinsichtlich der Ergebnisse zum Gesamtüberleben eine Verzerrung durch die Verblindung und dadurch bedingte Folgebehandlung mit einem Proteasom-Inhibitor zum Nachteil von Ixazomib vor.

Darüber hinaus stellt die Folgetherapie mit dem Anti-CD38-Antikörper Daratumumab in der Studie C16010 einen Verzerrungsfaktor dar. Daratumumab wurde deutlich häufiger als Folgetherapie im Placebo-Arm eingesetzt als im Ixazomib-Arm (85 Patienten vs. 64 Patienten bzw. 23,7 % vs. 17,7 %). Darüber hinaus erhielten Patienten in der Placebo-Gruppe Daratumumab durchschnittlich früher als Folgetherapie als Patienten unter Ixazomib. Daratumumab hat sich in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. Bortezomib und Dexamethason im vorliegenden Anwendungsgebiet als hoch wirksame Substanz erwiesen und im Gesamtüberleben statistisch signifikante Vorteile gegenüber Lenalidomid und Dexamethason bzw. Bortezomib und Dexamethason gezeigt (Hazard Ratio (Metaanalyse) = 0,63 [95 %-KI: 0,47; 0,84],  $p=0,002$ ). Aufgrund dieses deutlichen Überlebensvorteils wurde der Daratumumab-Kombinationstherapie in der frühen Nutzenbewertung ein beträchtlicher Zusatznutzen durch den G-BA zugesprochen (90). Das Ungleichgewicht bezüglich der Daratumumab-Folgetherapie in der Studie C16010 führt somit ebenfalls zu einer Verzerrung zuungunsten von Ixazomib.

Aus den genannten Gründen wurden für den Endpunkt Gesamtüberleben folgende Analysen durchgeführt (siehe auch Tabelle 4-18):

- a) OS in der ITT-Population (Original-Protokoll-Population)
- b) Subgruppenanalysen des OS in Bezug auf Folgetherapien
  - b1) OS in Bezug auf das Subgruppenmerkmal *Antineoplastische Folgetherapien*
  - b2) OS in Bezug auf das Subgruppenmerkmal *Proteasom-Inhibitor als nächste Folgetherapie*
  - b3) OS in Bezug auf das Subgruppenmerkmal *Daratumumab als jegliche Folgetherapie*
- c) OS in der ITT-Population mit Adjustierung für antineoplastische Folgetherapien

*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 4-20: Ergebnisse für Gesamtüberleben (ITT-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: C16010	Finale Analyse				
	Placebo + LenDex		Ixazomib + LenDex		Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex
Endpunkt: Gesamtüberleben	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten	Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert <sup>#</sup>
ITT-Population	244/362 (67,4)	51,6	240/360 (66,7)	53,6	0,94 [0,78; 1,13] 0,495
<b>Subgruppenanalysen (Folgetherapien)</b>					
Subgruppenmerkmal <i>Antineoplastische Folgetherapien</i>					
ja	179/253 (70,8)	58,1	185/257 (72,0)	54,3	0,99 [0,80; 1,21] 0,887
nein	65/109 (59,6)	31,5	55/103 (53,4)	50,4	0,88 [0,60; 1,28] 0,491
Subgruppenmerkmal <i>Proteasom-Inhibitor als nächste Folgetherapie</i>					
ja	100/141 (70,9)	56,9	92/122 (75,4)	52,0	1,04 [0,78; 1,4] 0,779
nein	144/221 (65,2)	48,8	148/238 (62,2)	54,6	0,90 [0,71; 1,13] 0,373
Subgruppenmerkmal <i>Daratumumab als jegliche Folgetherapie</i>					
ja	46/86 (53,5)	83,4	37/63 (58,7)	78,9	1,15 [0,73; 1,81] 0,555
nein	198/276 (71,7)	35,6	203/297 (68,4)	49,3	0,83 [0,68; 1,01] 0,059
<b>ITT-Population mit Adjustierung für antineoplastische Folgetherapien</b>					
IPCW-Methode	N/A	N/A	N/A	N/A	0,70 [0,48; 1,03] 0,071
MSM-Methode	N/A	N/A	N/A	N/A	0,68 [0,46; 1,01] 0,054
*geschätzt mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) als Stratifizierungsfaktoren					
<sup>#</sup> berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III)					
IPCW: Inverse-Probability-of-Censoring-Weighting; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MSM: Marginale strukturelle Modelle; N/A: nicht verfügbar; NE: nicht erreicht					
Ref.: CSR Addendum 2; Analysen C16010 (12, 23)					

### OS in der ITT-Population

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der ITT-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (HR [95%-KI]: 0,94 [0,78; 1,13];  $p=0,495$ ) (Tabelle 4-20, Abbildung 4-3). Allerdings erreichten Patienten des Ixazomib-Armes gegenüber Patienten des Placebo-Armes ein zwei Monate längeres medianes Gesamtüberleben (53,6 vs. 51,6 Monate).

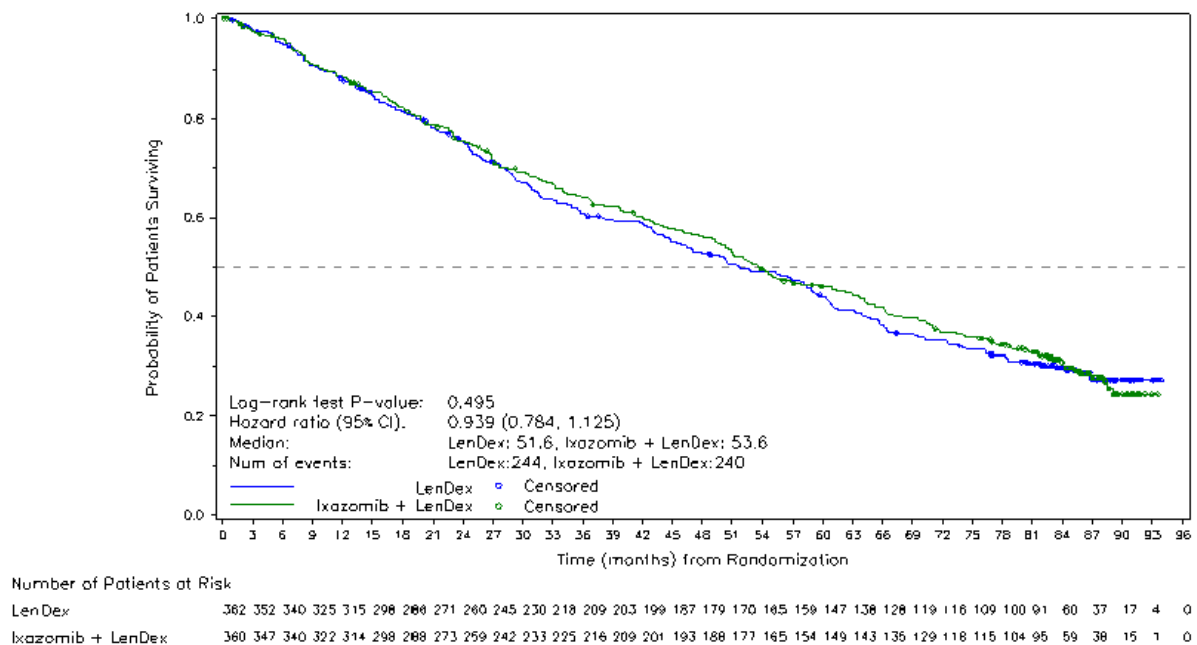


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben in der ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

### Subgruppenanalysen des OS in Bezug auf antineoplastische Folgetherapien

Die Subgruppenanalysen des OS in Bezug auf antineoplastische Folgetherapien weisen darauf hin, dass das Gesamtüberleben in der Studie C16010 maßgeblich durch die Art und die Anzahl der Folgetherapien beeinflusst wurde.

In der Subpopulation der Patienten, die eine Folgetherapie erhielten, war der Effekt auf das Gesamtüberleben zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (HR [95%-KI]: 0,99 [0,80; 1,21];  $p=0,887$ ) mit einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 58,1 Monaten im Placebo-Arm und 54,3 Monaten im Ixazomib-Arm. Bei Patienten, die keine Folgebehandlung bekamen, zeigte sich hingegen ein deutlicher Vorteil zugunsten von Ixazomib mit einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 18,9 Monate (50,4 vs. 31,5 Monate) und einem Hazard Ratio von 0,88 (95 %-KI: [0,60; 1,28];  $p=0,491$ ) (Tabelle 4-20).

Ein entgegengerichteter Trend wurde in der Subgruppenanalyse in Bezug auf die Folgetherapie mit einem Proteasom-Inhibitor beobachtet. Patienten in der Placebo-Gruppe, die im Anschluss an ihre Studienmedikation einen Proteasom-Inhibitor als nächste Folgetherapie erhielten,

erreichten ein um 4,9 Monate längeres Gesamtüberleben als die entsprechende Population in der Ixazomib-Gruppe (56,9 vs. 52,0 Monate). Das Hazard-Ratio betrug 1,04 (95 %-KI: [0,78; 1,40];  $p=0,779$ ). Bei Patienten ohne direkte Folgetherapie mit einem Proteasom-Inhibitor zeigte sich ein Trend zugunsten von Ixazomib (HR [95 %-KI]: 0,90 [0,71; 1,13];  $p=0,373$ ) mit einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 48,8 Monaten im Placebo-Arm und 54,6 Monaten im Ixazomib-Arm (Tabelle 4-20).

Die Untersuchung zum Einfluss der Folgebehandlung mit Daratumumab auf das Gesamtüberleben zeigte, dass Patienten des Placebo-Arms im Besonderen von dieser Therapie profitieren. Die mediane Überlebenszeit betrug unter Placebo 83,4 Monate und für Patienten im Ixazomib-Arm 78,9 Monate. Die Hazard Ratio lag bei 1,15 (95 %-KI: [0,73; 1,81];  $p=0,555$ ) zugunsten der Placebo-Gruppe. Für Patienten ohne Daratumumab-Folgetherapie zeigten sich deutliche Vorteile für die Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason mit einer klinisch bedeutsamen Verlängerung der Überlebenszeit um nahezu 14 Monate (LenDex-Arm: 35,5 Monate; IxaLenDex-Arm: 49,2 Monate). Dabei war das in der Studie beobachtete Risiko zu versterben im Ixazomib-Arm um 17 % geringer als im Placebo-Arm (HR [95%-KI]: 0,83 [0,68; 1,01];  $p=0,059$ ). Die deutlichen Unterschiede in den Behandlungseffekten ergeben sich aus der hohen Wirksamkeit von Daratumumab in der vorliegenden Indikation sowie der ungleichen Verteilung von Daratumumab als Folgetherapie in beiden Behandlungsarmen. So wurde Daratumumab im Placebo-Arm deutlich häufiger als Folgetherapie eingesetzt als im Ixazomib-Arm (85 Patienten vs. 64 Patienten bzw. 23,7 % vs. 17,7 %). Darüber hinaus erhielten Patienten in der Placebo-Gruppe Daratumumab durchschnittlich früher als Folgetherapie als Patienten unter Ixazomib (Tabelle 4-20).

#### Gesamtüberleben in der ITT-Population mit Adjustierung für antineoplastische Folgetherapien

Die Analyse des Gesamtüberlebens mit Adjustierung für antineoplastische Folgetherapien mittels IPCW- und MSM-Methode bestätigte die Ergebnisse der oben präsentierten Subgruppenanalysen hinsichtlich der Verzerrung durch die Folgetherapien. Sowohl die Ergebnisse der IPCW- als auch MSM-Methode zeigten einen substanziellen Vorteil für die Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Das Hazard Ratio betrug für die IPCW-Analyse 0,70 ([95 % KI]: 0,48; 1,03) bei einem p-Wert von 0,071 und für die MSM-Analyse 0,68 ([95 % KI]: 0,46; 1,00) bei einem p-Wert von 0,054 (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.*

Nicht zutreffend.

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

**4.3.1.3.1.1.2 Gesamtüberleben (Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik) – RCT**

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Gesamtüberleben – Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik

Studie	Operationalisierung
C16010	<p>Das Gesamtüberleben (overall survival, OS) wurde als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod des Patienten ungeachtet der Ursache definiert. Für die Analyse des Endpunktes wurden Patienten ohne dokumentiertes Versterben zum letzten dokumentierten Überlebenszeitpunkt zensiert.</p> <p>Das Gesamtüberleben wurde bei folgenden Hochrisiko-Patienten analysiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Patienten mit 17p-Deletion (del(17p))</li> <li>Hochrisiko-Population: Patienten, bei denen mindestens eine der folgenden genetischen Aberrationen vorlag: del(17p), Translokation t(4;14) oder Translokation t(14;16)</li> <li>Erweiterte Hochrisiko-Population: del(17p), t(4;14), t(14;16) oder Zugewinn von Chromosom 1q21 (+1q21)</li> <li>Patienten mit t(4;14)</li> </ol> <p>Die genannten OS-Analysen waren als sekundäre Endpunkte präspezifiziert.</p> <p><u>Ergebnisse</u></p> <p>Das OS wird jeweils als Anzahl an Ereignissen sowie Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses mit Hazard Ratio plus 95 %-KI und Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt.</p> <p><u>Beobachtungszeitraum</u></p> <p>Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf dem finalen Datenschnitt vom 28. September 2020 mit einem medianen Follow-up von 85,1 Monaten im LenDex-Arm und 85,0 Monaten im IxaLenDex-Arm. Die endpunktspezifischen medianen Beobachtungs- bzw. Nachbeobachtungszeiten betragen (LenDex-Arm bzw. IxaLenDex-Arm):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- für Patienten mit del(17p): 83,4 bzw. 83,5 Monate</li> <li>- für Patienten mit del(17p), t(4;14) oder t(14;16): 82,6 bzw. 85,7 Monate</li> <li>- für Patienten mit del(17p), t(4;14), t(14;16) oder +1q21: 83,4 vs. 83,5 Monate</li> <li>- für Patienten mit t(4;14): 80,3 bzw. 85,7 Monate</li> </ul>
<p>ITT: Intention-to-Treat; IxaLenDex: Kombinationstherapie mit Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; LenDex: Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason; OS: Gesamtüberleben</p> <p>Ref.: CSP Amendment 3; CSR Addendum 2; Analysen C16010 (12, 23, 86)</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 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C16010	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Für die Studie C16010 ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig, siehe Abschnitt 4.3.1.2.2.

Das Ereignis „Tod“ ist stets objektiv feststellbar. Zudem wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt und es liegt keine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Allerdings gibt es bei der Verwendung des Gesamtüberlebens zur Bestimmung des Nutzens bzw. Zusatznutzens einer Behandlung von Krebserkrankungen grundsätzlich das Problem, dass dieses durch nachfolgende Therapien beeinflusst wird und eine eindeutige Quantifizierung des Effektes der Studienmedikation als einzelne Komponente erschwert oder gar unmöglich ist (28, 31)

In der Studie C16010 haben in Bezug auf die ITT-Population insgesamt 251 Patienten (69,9 %) im LenDex-Arm und 259 Patienten (71,7 %) im IxaLenDex-Arm mindestens eine Folgetherapie erhalten. Das Verzerrungspotenzial durch antineoplastische Folgetherapien ergibt sich insbesondere aus dem doppelblinden Studiendesign, das eine Verblindung des Studienpersonals, einschließlich der Prüfärzte, sowie der Patienten bis zum Studienende vorsah (86). Dementsprechend wurde die Verblindung bei einem Großteil der Patienten auch nach einem Progress und Beginn der Folgetherapie aufrechterhalten (LenDex-Arm: 85,4 %, IxaLenDex-Arm: 91,8 %). Ein signifikanter Anteil an Patienten erhielt einen Proteasom-Inhibitor als unmittelbare Folgetherapie. Im LenDex-Arm traf dies auf 140 Patienten (39,0 %) zu, im IxaLenDex-Arm auf 123 Patienten (34,1 %, darunter 32,4 % verblindet), die für Patienten des Placebo-Arms faktisch eine Crossover-Behandlung und für PI-refraktäre Patienten des Ixazomib-Arms eine größtenteils ineffektive Folgebehandlung darstellte. Somit liegt hinsichtlich der Ergebnisse zum Gesamtüberleben eine Verzerrung durch die Verblindung und dadurch bedingte Folgebehandlung mit einem Proteasom-Inhibitor zuungunsten von Ixazomib vor.

Darüber hinaus stellt die Folgetherapie mit dem Anti-CD38-Antikörper Daratumumab in der Studie C16010 einen Verzerrungsfaktor dar. Daratumumab wurde deutlich häufiger als Folgetherapie im Placebo-Arm eingesetzt als im Ixazomib-Arm (85 Patienten vs. 64 Patienten bzw. 23,7 % vs. 17,7 %). Darüber hinaus erhielten Patienten in der Placebo-Gruppe Daratumumab durchschnittlich früher als Folgetherapie als Patienten unter Ixazomib.

Daratumumab hat sich in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. Bortezomib und Dexamethason im vorliegenden Anwendungsgebiet als hoch wirksame Substanz erwiesen und im Gesamtüberleben statistisch signifikante Vorteile gegenüber Lenalidomid und Dexamethason bzw. Bortezomib und Dexamethason gezeigt (Hazard Ratio (Metaanalyse) = 0,63 [95 %-KI: 0,47; 0,84], p=0,002). Aufgrund dieses deutlichen Überlebensvorteils wurde der Daratumumab-Kombinationstherapie in der frühen Nutzenbewertung ein beträchtlicher Zusatznutzen durch den G-BA zugesprochen (90). Das Ungleichgewicht bezüglich der Daratumumab-Folgetherapie in der Studie C16010 führt somit zu einer Verzerrung zuungunsten von Ixazomib.

*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 4-23: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik

Studie: C16010	Finale Analyse				
	Placebo + LenDex		Ixazomib + LenDex		Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex
Endpunkt: Gesamtüberleben	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten	Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert <sup>#</sup>
<b>Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik</b>					
del(17p)	25/33 (75,8)	29,4	28/36 (77,8)	42,2	0,92 [0,52;1,63] 0,764
del(17p), t(4;14) oder t(14;16)	48/62 (77,4)	30,9	57/75 (76,0)	46,9	0,87 [0,58; 1,31]; 0,500
del(17p), t(4;14), t(14;16) oder +1q21	117/154 (76,0)	33,4	112/155 (72,3)	44,6	0,86 [0,66;1,12] 0,273
t(4;14)	19/25 (76,0)	42,3	26/36 (72,2)	50,4	0,72 [0,37;1,39] 0,323
*geschätzt mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) als Stratifizierungsfaktoren					
<sup>#</sup> berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III)					
ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht					
Ref.: (12, 23)					

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigten sich bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik deutliche Vorteile zugunsten von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Patienten mit 17p-Deletion erreichten im Ixazomib-Arm ein medianes Gesamtüberleben von 42,2 Monaten, Patienten im Kontroll-Arm von 29,4 Monaten. Die mediane

Gesamtüberlebenszeit konnte unter dem Ixazomib-Regime somit um 12,8 Monate verlängert werden, das Hazard Ratio lag bei 0,916 (95 %-KI:[0,516; 1,626]; p=0,764) (Tabelle 4-23 und Abbildung 4-4).

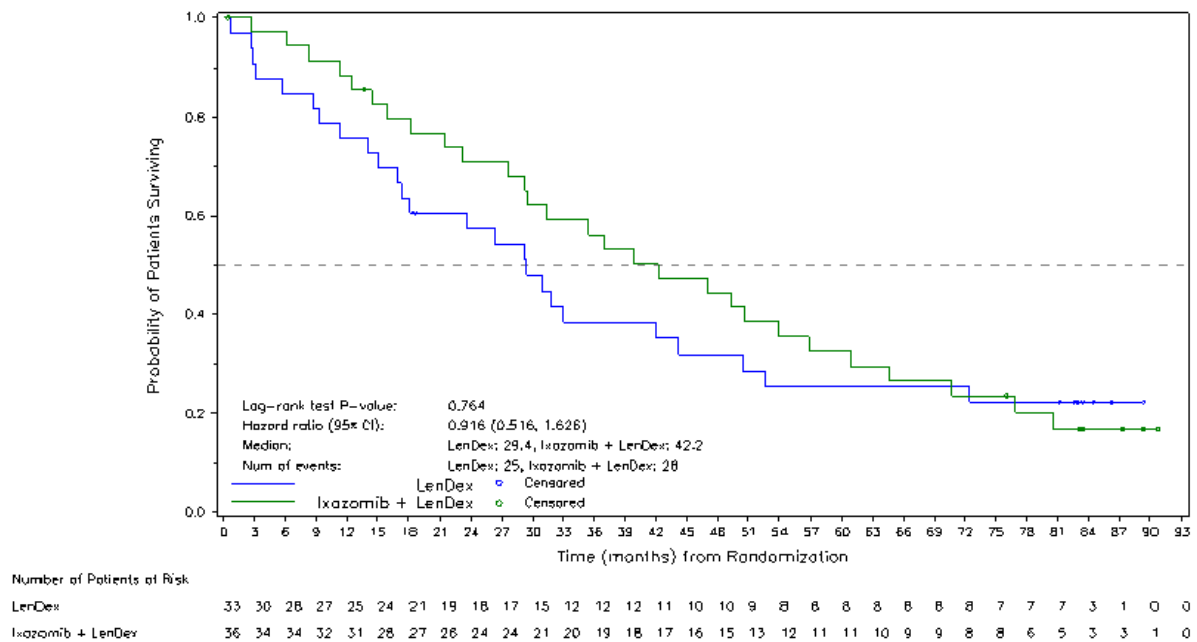


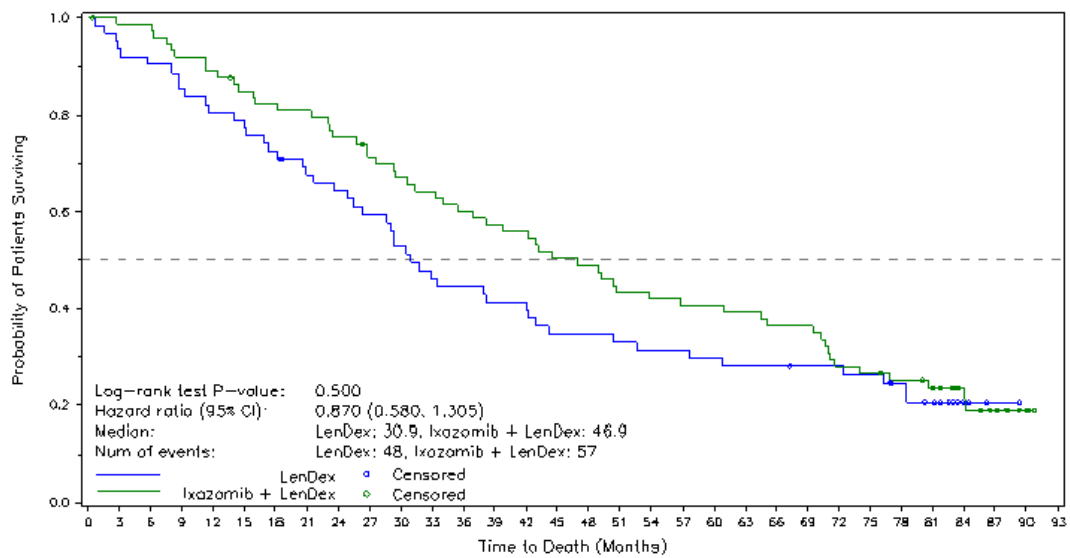
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben bei Patienten mit del(17p) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ref.: Analysen C16010 (23)

In der Hochrisiko-Population, die Patienten mit 17p-Deletion, Translokation t(4;14) oder Translokation t(14;16) umfasste, führte die Kombinationstherapie mit Ixazomib im Vergleich zu LenDex zu einer klinisch bedeutsamen Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit um 16 Monate (46,9 vs. 30,0 Monate). Das Risiko im Studienverlauf zu versterben, reduzierte sich für Patienten im Ixazomib-Arm gegenüber Patienten im Placebo-Arm um 13 % (HR [95% -KI]: 0,87 [0,58; 1,31]; p=0,500) (Tabelle 4-23 und Abbildung 4-5).

In der erweiterten Hochrisiko-Population, die zusätzlich Patienten mit einem Zugewinn von Chromosom 1q21 einschloss, verlängerte sich die mediane Gesamtüberlebenszeit für Patienten im Ixazomib-Arm um 11 Monate gegenüber Patienten im Placebo-Arm (44,6 vs. 33,4 Monate) bei einer Reduktion des Sterblichkeitsrisikos um 13,8 % (HR [95% -KI]: 0,86 [0,66; 1,12]; p=0,273) (Tabelle 4-23 und Abbildung 4-6).



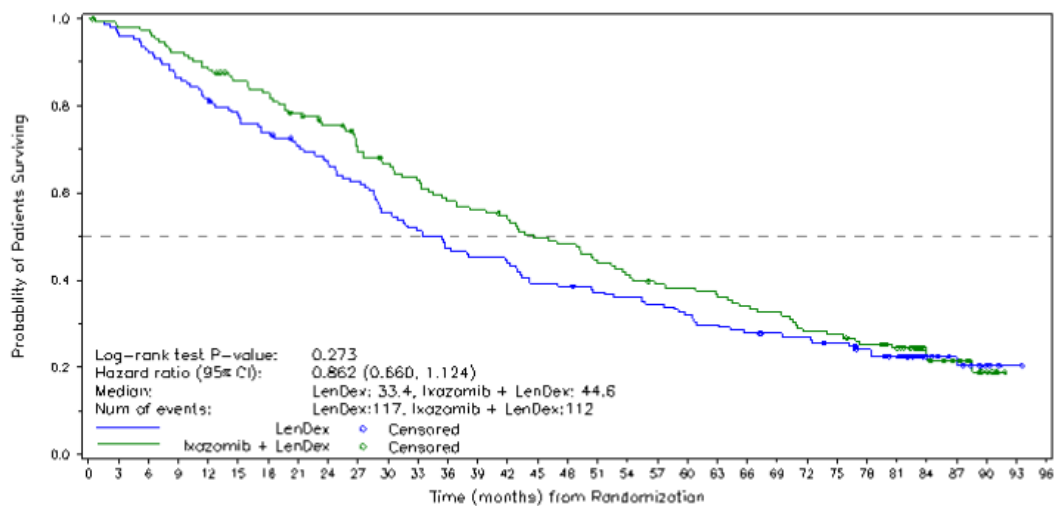


Number of Patients at Risk

LenDex	62	58	56	53	50	49	45	41	39	36	32	28	27	25	24	21	21	20	19	19	18	17	17	16	16	15	12	9	3	1	0	0
Ixazomib + LenDex	75	73	73	68	66	62	60	59	55	51	48	46	43	41	40	36	35	31	30	29	29	28	26	26	20	19	17	15	10	6	2	0

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben bei Patienten mit del(17p), t(4;14) oder t(14;16) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ref.: AnalysenC16010 (23)



Number of Patients at Risk

LenDex	154	149	142	133	126	119	113	108	101	94	83	77	71	68	66	59	58	56	53	51	47	44	41	39	38	35	30	28	13	9	4	1	0
Ixazomib + LenDex	155	161	150	142	137	129	126	117	111	100	95	80	83	80	77	70	68	63	58	54	53	50	47	45	39	38	34	31	17	11	5	0	0

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben bei Patienten mit del(17p), t(4;14), t(14;16) oder +1q21 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ref.: AnalysenC16010 (23)

Für Patienten mit Translokation t(4;14) reduzierte sich unter der Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason das Risiko zu versterben um 28,3 % im

Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (HR [95%-KI]: 0,72 [0,37;1,39]; p=0,323). Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 50,4 Monate im Ixazomib-Arm und 42,3 Monate im Placebo-Arm Tabelle 4-23 und Abbildung 4-8).

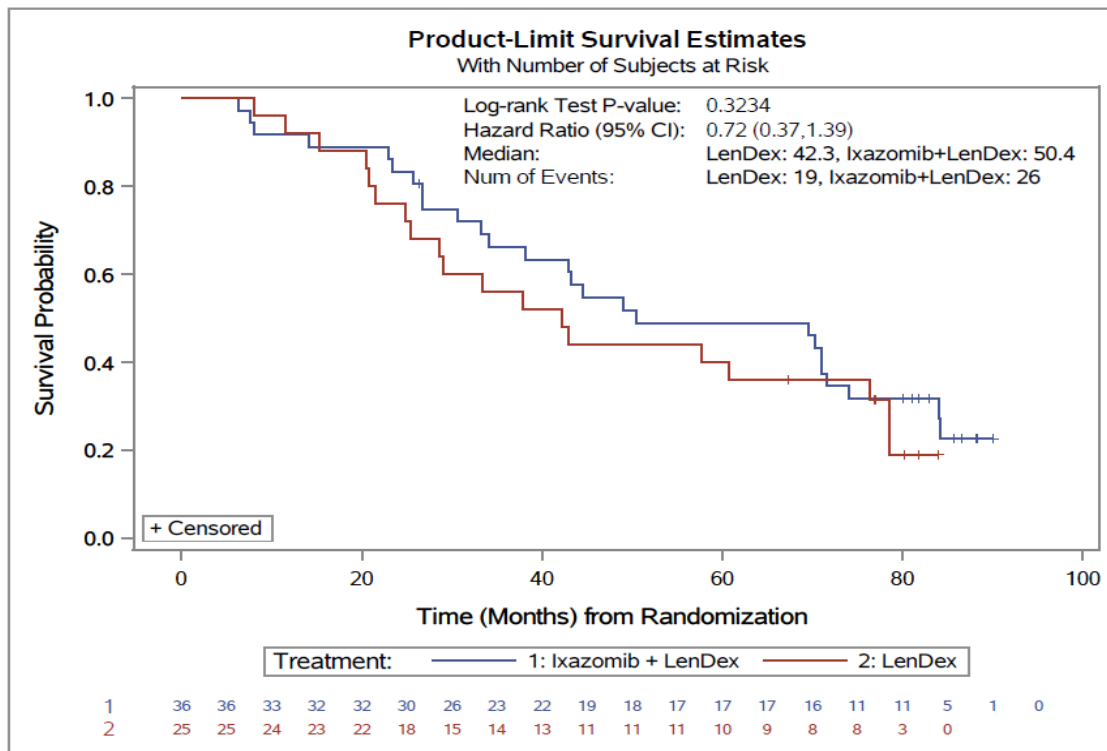


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben bei Patienten mit t(4;14) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ref.: Analysen C16010 (23)

*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.*

Nicht zutreffend.

**4.3.13.1.2 Morbidität – RCT****4.3.13.1.2.1 Progressionsfreies Überleben – RCT**

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
C16010	<p>Das Progressionsfreie Überleben (Progression Free Survival, PFS) wurde als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder dem Tod des Patienten ungeachtet der Ursache definiert. Für die Analyse des Endpunktes wurden Patienten ohne dokumentierte Krankheitsprogression zum Datum der letzten Krankheitsbewertung mit einem Ergebnis von „stabile Erkrankung“ oder besser zensiert. Krankheitsprogression wurde anhand der IMWG-Kriterien definiert (42, 43). Für eine Krankheitsprogression musste mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein Anstieg um <math>\geq 25\%</math> im Vergleich zum niedrigsten gemessenen Wert für <ul style="list-style-type: none"> <li>○ die Serum M-Proteinkonzentration (absoluter Anstieg <math>\geq 0,5</math> g/dl) und/oder</li> <li>○ die Urin M-Proteinkonzentration (absoluter Anstieg <math>\geq 200</math> mg/24 h)</li> <li>○ den Plasmazell-Prozentsatz im Knochenmark (absoluter Anstieg <math>&gt; 10\%</math>)</li> </ul> </li> <li>• Nur bei Patienten ohne messbares Serum- oder Urin-M-Protein: Anstieg um 25% der Differenz von involvierten und nicht involvierten FLC Konzentrationen (absoluter Anstieg <math>&gt; 10</math> mg/dl)</li> <li>• Entstehung neuer oder Vergrößerung bestehender Weichteilplasmozytome oder Knochenläsionen.</li> <li>• Entstehung einer Hyperkalzämie (korrigierter Serumkalziumspiegel <math>&gt; 11,5</math> mg/dl oder <math>2,85</math> mmol/l), die ausschließlich auf die Störung der Plasmazellproliferation zurückzuführen ist</li> </ul> <p>Die präsentierten Ergebnisse basieren auf der Progressions-Beurteilung des IRC. Für die Analyse wurde die ITT-Population (Original-Protokoll-Population) herangezogen. Das progressionsfreie Überleben wird als Anzahl an Ereignissen sowie Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses mit Hazard Ratio plus 95 %-KI und Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt.</p> <p><u>Beobachtungszeitraum</u></p> <p>Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf der zweiten Interimsanalyse vom 12. Juli 2015 mit einem medianen Follow-up von 22,9 Monaten im LenDex-Arm und 23,3 Monaten im IxaLenDex-Arm. Die endpunktspezifische mediane Beobachtungs- bzw. Nachbeobachtungsdauer lag ebenfalls bei 22,9 Monaten im LenDex-Arm und 23,3 Monaten im IxaLenDex-Arm.</p> <p>FLC: Free Light-Chain; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; PFS: progressionsfreies Überleben Ref.: C16010 CSP Amendment 3 (86)</p>

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

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

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

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C16010	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Für die Studie C16010 ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig, siehe Abschnitt 4.3.1.2.2

Die Krankheitsprogression wurde anhand der IMWG-Kriterien definiert (42, 43). Das Ansprechen bzw. die Krankheitsprogression wurde alle 4 Wochen jeweils unabhängig von einem IRC und dem Prüfarzt evaluiert. IRC und Prüfarzt waren gegenüber der Studienmedikation verblindet. Das IRC hatte bei seiner Bewertung keine Kenntnis der Einstufung des Prüfarztes. Für die Bewertung eines jeden Patienten wurden zwei Mitglieder des IRC herangezogen. Falls die beiden IRC Mitglieder den Krankheitsstatus des Patienten unterschiedlich beurteilten oder in Bezug auf das Datum der Bewertung Uneinigkeit herrschte, wurde ein drittes Mitglied des IRC hinzugezogen, um ein abschließendes Urteil zu fällen. Der Prüfarzt konnte die Behandlung eines Patienten aufgrund von Krankheitsprogression nur nach Bestätigung absetzen.

Alle Patienten der ITT-Population (Original-Protokoll-Population) wurden für die Analyse des progressionsfreien Überlebens herangezogen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Ein Verzerrungspotenzial besteht in der unterschiedlichen Verteilung antineoplastischer Folgetherapien in den Behandlungsarmen, das sich allerdings auf Patienten beschränkt, welche ihre Behandlung vor sowie unabhängig eines Progresses beendeten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in der Studie C16010 wird als niedrig bewertet.

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

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

Studie: C16010	2. Interimsanalyse				
	Placebo + LenDex		Ixazomib + LenDex		Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex
Endpunkt: Progressionsfreies Überleben gemäß IRC	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten	Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert <sup>#</sup>
ITT-Population	195/362 (53,9)	15,9	177/360 (49,2)	20,0	0,82 [0,67; 1,00] 0,0543
*geschätzt mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) als Stratifizierungsfaktoren <sup>#</sup> berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) IRC: independent review committee; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht Ref.: CSR Addendum 1; Analysen C16010 (9, 23)					

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben zeigte sich ein positiver Trend zugunsten von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Das in der Studie beobachtete Risiko einen Progress zu erleiden oder zu versterben war im Ixazomib-Arm gegenüber dem Placeboarm um ca. 18 % reduziert (HR [95%-KI]: 0,82 [0,67; 1,00]; p=0,0543). Das mediane progressionsfreie Überleben konnte mit Ixazomib um mehr als 4 Monate verlängert werden (20,0 vs. 15,9 Monate) (Tabelle 4-26, Abbildung 4-8).

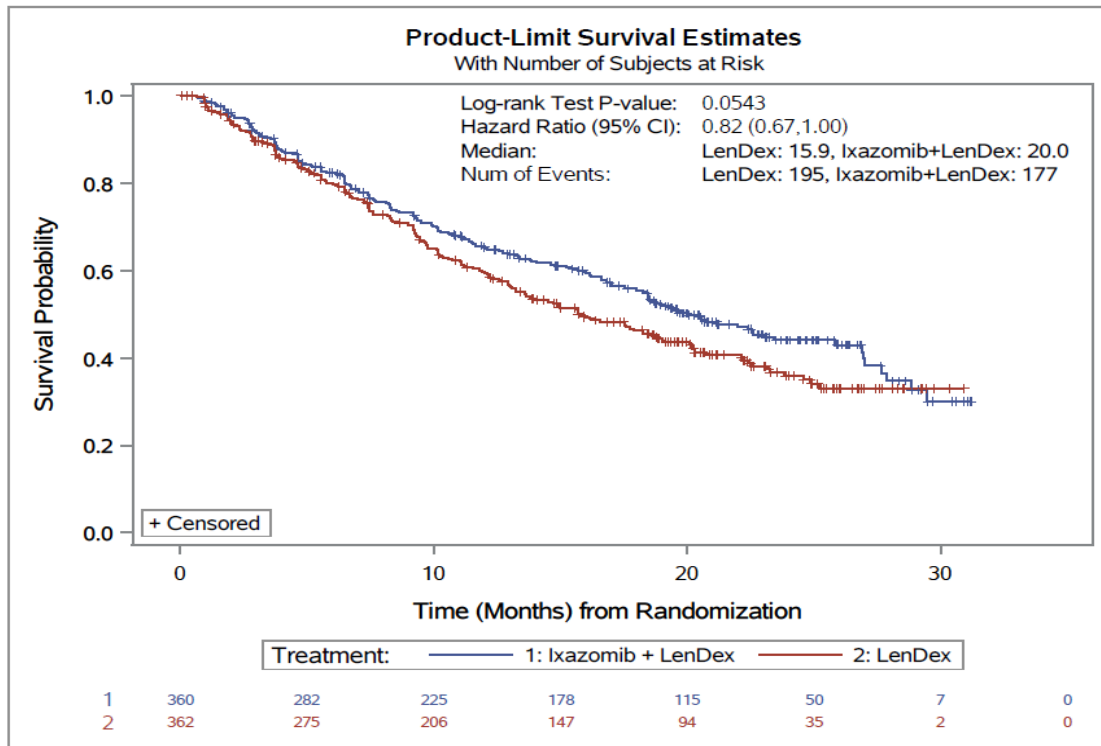


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ref.: Analysen C16010 (23)

*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.*

Nicht zutreffend.

**4.3.1.3.1.2.2 Zeit bis zur Progression – RCT**

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von Zeit bis zur Progression

Studie	Operationalisierung
C16010	<p>Die Zeit bis zur Progression wurde als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten Krankheitsprogression definiert.</p> <p>Für die Analyse des Endpunktes wurden Patienten ohne dokumentierte Krankheitsprogression zum Datum der letzten Krankheitsbewertung mit einem Ergebnis von „stabile Erkrankung“ oder besser zensiert. Krankheitsprogression wurde anhand der IMWG-Kriterien definiert, siehe Tabelle 4-24 (42, 43).</p> <p>Die präsentierten Ergebnisse basieren auf der Progressions-Beurteilung des IRC. Für die Analyse wurde die ITT-Population (Original-Protokoll-Population) herangezogen. Die Zeit bis zur Progression wird als Anzahl an Ereignissen sowie Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses mit Hazard Ratio plus 95 %-KI und Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt.</p> <p><u>Beobachtungszeitraum</u></p> <p>Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf der zweiten Interimsanalyse vom 12. Juli 2015 mit einem medianen Follow-up von 22,9 Monaten im LenDex-Arm und 23,3 Monaten im IxaLenDex-Arm. Die endpunktspezifische mediane Beobachtungs- bzw. Nachbeobachtungsdauer lag bei 20,7 Monaten im LenDex-Arm und 20,8 Monaten im IxaLenDex-Arm.</p>
<p>IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; TTP: time to progression</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 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Progression in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C16010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studie C16010 ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig, siehe Abschnitt 4.3.1.2.2.

Die Krankheitsprogression wurde, wie im Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1 für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben beschrieben, erhoben. Alle Patienten der ITT-Population (Original-Protokoll-Population) wurden für die Analyse der Zeit bis zur Progression herangezogen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Endpunkterheber waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur Progression in der Studie C16010 wird als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Zeit bis zur Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: C16010	2. Interimsanalyse				
	Placebo + LenDex		Ixazomib + LenDex		Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex
Endpunkt: Zeit bis zur Progression	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten	Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert <sup>#</sup>
ITT-Population	180/362 (49,7)	17,6	158/360 (43,9)	22,4	0,79 [0,64; 0,98] 0,034
*geschätzt mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) als Stratifizierungsfaktoren <sup>#</sup> berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht Ref.:					

Für den Endpunkt Zeit bis zur Progression zeigte das Hazard Ratio einen statistisch signifikanten Vorteil für eine Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Im Placebo-Arm wurde eine mediane Zeit bis zur Progression von 17,6 Monaten mit 180 Ereignissen (49,7 %) beobachtet. Im Ixazomib-Arm lag die mediane Zeit bis zur Progression mit 158 Ereignissen (43,9 %) bei 22,4 Monaten. Dadurch ergab sich eine absolute Differenz der Mediane von 4,8 Monaten zwischen den Behandlungsarmen. Dabei kam es zu einer signifikanten Risikoreduktion einer Krankheitsprogression im Ixazomib-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm um 21% (HR [95%-KI]: 0,79 [0,64; 0,98]; p =0,035).



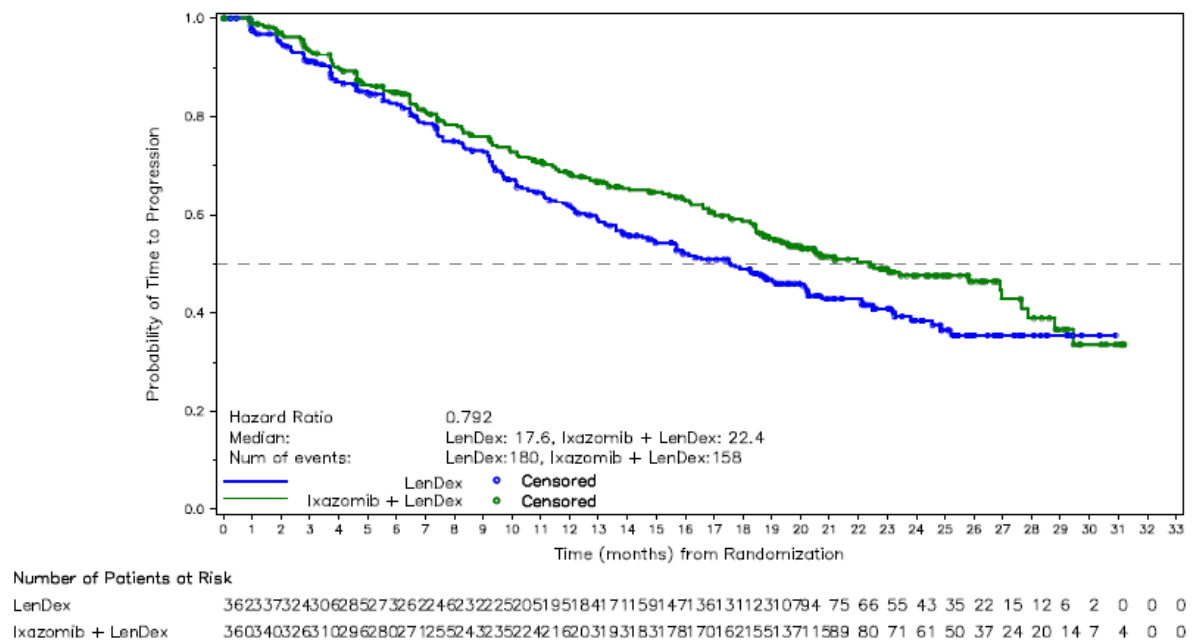


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ref.: Analysen C16010 (23)

*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.*

Nicht zutreffend.

**4.3.1.3.1.2.3 Ansprechen – RCT**

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Ansprechen

Studie	Operationalisierung
C16010	<p>Die Kategorisierung des Ansprechens erfolgte verblindet durch ein IRC basierend auf den IMWG-Kriterien (42, 43).</p> <p><b>Gesamtansprechen</b> Die Gesamtansprechrate (overall response rate, ORR) wurde als der Anteil der Patienten, die ein partielles Ansprechen oder besser (<math>\geq</math> partial response, PR) im Sinne der IMWG-Kriterien erreichten, definiert (Ref).</p> <p>Die folgenden Kriterien mussten mindestens für ein objektives Ansprechen erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 50\%</math> Reduktion der M-Proteinkonzentration im Serum und um <math>&gt;90\%</math> oder auf <math>&lt;200</math> mg/24 h im Urin und</li> <li>• falls Weichteilplasmozytome bei Studienbeginn vorhanden, Rückgang der Größe von Weichteilplasmozytomen <math>\geq 50\%</math></li> <li>• Ist eine Messung des M-Proteins im Serum und Urin nicht möglich, ist ein Rückgang um <math>\geq 50\%</math> der Differenz zwischen beteiligten und unbeteiligten Freie-Leichtketten-Konzentrationen anstelle der M-Protein-Kriterien erforderlich.</li> <li>• Ist die M-Protein-Konzentration im Serum und im Urin nicht bestimmbar und ein Freie-Leichtketten-Serum-Assay ebenfalls nicht durchführbar, ist anstelle des M-Proteins eine Reduktion der Plasmazellen um <math>\geq 50\%</math> erforderlich, vorausgesetzt, der Anteil der Plasmazellen im Knochenmark betrug bei der Baseline <math>\geq 30\%</math>.</li> </ul> <p><b>Tiefes Ansprechen (<math>\geq</math> VGPR)</b> Das tiefe Ansprechen wurde als der Anteil der Patienten, die ein sehr gutes partielles Ansprechen oder besser (<math>\geq</math> very good partial response, VGPR) im Sinne der IMWG-Kriterien erreichten, definiert (29, 30).</p> <p>Die folgenden Kriterien mussten mindestens für sehr gutes partielles Ansprechen erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Negative Serum und Urin M-Protein Elektrophorese, jedoch positiver Nachweis per Immunofixation oder</li> <li>• Reduktion des Serum M-Proteinspiegels um <math>\geq 90\%</math> und ein Urin M-Proteinspiegel von unter 100 mg/24 h</li> <li>• Falls zu Baseline Weichteilplasmozytome vorlagen, musste zusätzlich zu obigen Kriterien ein Rückgang der Größe der Weichteilplasmozytome um <math>\geq 50\%</math> beobachtet werden.</li> </ul> <p><b>Vollständiges Ansprechen</b> Das Vollständige Ansprechen wurde als der Anteil der Patienten, die ein Vollständiges Ansprechen (Complete Response, CR) oder besser im Sinne der IMWG-Kriterien erreichten, definiert (29, 30).</p> <p>Die folgenden Kriterien mussten mindestens für ein Vollständiges Ansprechen erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Negative Serum und Urin M-Protein Immunofixation</li> <li>• Verschwinden sämtlicher Weichteilplasmozytome</li> </ul> <p>Weniger als 5% Plasmazellen im Knochenmark</p>

<p><b>Stringentes vollständiges Ansprechen</b></p> <p>Das stringente vollständige Ansprechen wurde als der Anteil der Patienten, die ein stringentes vollständiges Ansprechen im Sinne der IMWG-Kriterien erreichten, definiert (29, 30).</p> <p>Die folgenden Kriterien mussten mindestens für ein stringentes vollständiges Ansprechen erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Negative Serum und Urin M-Protein Immunofixation</li> <li>• Verschwinden sämtlicher Weichteilplasmozytome</li> <li>• Weniger als 5% Plasmazellen im Knochenmark</li> <li>• normales FLC-Verhältnis (Verhältnis freier Leichtketten im Serum) und</li> <li>• Abwesenheit von klonalen Plasmazellen (Nachweise durch Immunhistochemie, Immunfluoreszenz oder zwei- bis vier-farbiger Durchflussszytometrie)</li> </ul> <p>Für die Analyse wurde die ITT-Population (Original-Protokoll-Population) herangezogen. Das Ansprechen wird als Anzahl an Ereignissen mit Odds Ratio plus 95 %-KI dargestellt.</p> <p><b>Beobachtungszeitraum</b></p> <p>Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf der zweiten Interimsanalyse vom 12. Juli 2015 mit einem medianen Follow-up von 22,9 Monaten im LenDex-Arm und 23,3 Monaten im IxaLenDex-Arm. Die endpunktspezifische mediane Beobachtungs- bzw. Nachbeobachtungsdauer lag ebenfalls bei 22,9 Monaten im LenDex-Arm und 23,3 Monaten im IxaLenDex-Arm.</p>
<p>CR: vollständiges Ansprechen; FLC: Freie Leichtketten; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; ORR: Gesamtsprechrare; PR: partielles Ansprechen; sCR: stringentes vollständiges Ansprechen; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen</p> <p>Ref.: CSP Amendment 3; Analysen C16010 (23, 86)</p>

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C16010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Für die Studie C16010 ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig, siehe Abschnitt 4.3.1.2.2.

Das Ansprechen auf die Behandlung wurde in der Studie C16010 anhand der IMWG-Kriterien definiert (42, 43). Das Ansprechen bzw. die Krankheitsprogression wurden alle 4 Wochen von einem IRC evaluiert, wie in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1 beschrieben.

Für die Analyse des Ansprechens wurden alle Patienten der ITT-Population (Original-Protokoll-Population) herangezogen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Endpunkterheber waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Ansprechen in der Studie C16010 wird als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: C16010 ITT-Population	2. Interimsanalyse		
	Placebo + LenDex	Ixazomib + LenDex	Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex
<b>Endpunkt: Ansprechen gemäß IRC</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Odds Ratio* [95 %-KI] p-Wert<sup>#</sup></b>
<b>ORR</b>	265/362 (73,2)	283/360 (78,6)	1,35 [0,96; 1,91] 0,089
<b>Tiefes Ansprechen (≥ VGPR)</b>	159/362 (43,9)	185/360 (51,4)	1,35 [1,01; 1,81] 0,045
<b>CR</b>	37/362 (10,2)	53/360 (14,7)	1,52 [0,97; 2,38] 0,067
<b>sCR</b>	4/362 (1,1)	12/360 (3,3)	3,10 [0,99; 9,75] 0,0439
<p>*geschätzt mittels logistischem Regressionsmodell mit den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) als Kovariaten; eine Odds Ratio &gt; 1 entspricht einem besseren Ansprechen unter Ixazomib + LenDex im Vergleich zu LenDex</p> <p><sup>#</sup>berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III)</p> <p>CR: vollständiges Ansprechen; FLC: Freie Leichtketten; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; ORR: Gesamtansprechrage; PR: partielles Ansprechen; sCR: sringentes vollständiges Ansprechen; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen</p> <p>Ref.:</p>			

Gemäß der IMWG-Kriterien erreichten 73,2 % der Patienten des Placebo-Arms und 78,6 % der Patienten des Ixazomib-Armes ein Gesamtansprechen (OR [95%-KI]: 1,35 [0,96; 1,91];  $p=0,089$ ).

Für den Endpunkt Tiefes Ansprechen, das mindestens sehr gutes partielles Ansprechen voraussetzte, zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zur Placebo-Kombination (OR [95%-KI]: 1,35 [1,01; 1,81];  $p=0,045$ ). Gemäß der IMWG-Kriterien erreichten 43,9 % der Patienten des Placebo-Armes und 51,4 % der Patienten des Ixazomib-Arms ein Tiefes Ansprechen.

Die Analysen zum CR sowie zum sCR ergaben ebenfalls deutliche Vorteile zugunsten des Ixazomib-Behandlungsarms. 10,2 % der Patienten des Placebo-Arms und 14,7 % der Patienten des Ixazomib-Armes erreichten gemäß der IMWG-Kriterien ein CR, das Odds Ratio lag bei 1,52 (95 %-KI: [0,97; 2,38];  $p = 0,067$ ) zugunsten von Ixazomib. Für das sCR betrug das Odds Ratio 3,10 (95 %-KI: [0,99; 9,75];  $p=0,0439$ ) bei einer Ansprechrate gemäß IMWG von 1,1 % in der Placebo-Gruppe bzw. 3,3 % in der Ixazomib-Gruppe.

Insgesamt führte die Behandlung mit der Ixazomib-Kombination im Vergleich zur Kontrolltherapie zu einer deutlichen Reduktion der Tumorlast, die sich insbesondere in einer statistisch signifikanten Verbesserung bezüglich der Rate an Patienten mit tiefem Ansprechen widerspiegelte.

*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.*

Nicht zutreffend.

**4.3.1.3.1.2.4 Zeit bis zur ersten antineoplastischen Folgetherapie – RCT**

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Zeit bis zur ersten antineoplastischen Folgetherapie

Studie	Operationalisierung
C16010	<p>Die Zeit bis zur ersten antineoplastischen Folgetherapie war definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten antineoplastischen Folgetherapie. Patienten ohne antineoplastische Folgetherapie wurden zum Zeitpunkt des Todes oder, wenn sie im Verlauf der Studie nicht verstarben, zum Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert.</p> <p>Für die Analyse wurde die ITT-Population (Original-Protokoll-Population) herangezogen. Die Zeit bis zur ersten antineoplastischen Folgetherapie wird als Anzahl an Ereignissen sowie Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses mit Hazard Ratio plus 95 %-KI und Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt.</p> <p><u>Beobachtungszeitraum</u></p> <p>Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf dem finalen Datenschnitt vom 28. September 2020 mit einem medianen Follow-up von 85,1 Monaten im LenDex-Arm und 85,0 Monaten im IxaLenDex-Arm. Die endpunktspezifische mediane Beobachtungs- bzw. Nachbeobachtungsdauer lag bei 81,5 Monaten im LenDex-Arm und 82,6 Monaten im IxaLenDex-Arm.</p>
Ref.: CSR Addendum 2; CSP Amendment 3; Analysen C16010 (12, 23, 86)	

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 Zeit bis zur ersten Folgetherapie 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
C16010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Studie C16010 ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig, siehe Abschnitt 4.3.1.2.2.

Die Zeit bis zur ersten antineoplastischen Folgetherapie ist ein Endpunkt, der nach der Beendigung der Studientherapie erfolgt und nicht durch das Protokoll geregelt wird, sondern maßgeblich von der therapeutischen Notwendigkeit aus Sicht des Prüfarztes abhängt. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns ist nicht davon auszugehen, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt ein hohes Verzerrungspotenzial ausweisen.

Es wurden alle Patienten der ITT-Population für die Analyse der Zeit bis zur ersten antineoplastischen Folgetherapie herangezogen und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Zudem gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur ersten antineoplastischen Folgetherapie in der Studie C16010 wird als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-36 zeigt, welche antineoplastischen Folgetherapien die Patienten nach Absetzen der Studienmedikation in der Studie C16010 erhalten haben. Der Anteil der Patienten mit mindestens einer Folgetherapie lag im Placebo-Arm bei 69,9 % und im Ixazomib-Arm bei 71,7 %. Die häufigsten Folgetherapien (jegliche Linie) waren Dexamethason (Placebo-Arm: 63,5 %; Ixazomib-Arm 62,6 %), Bortezomib (43,2 vs. 40,7 %), Cyclophosphamid (34,8 vs. 35,5 %), Daratumumab (23,7 vs. 17,7 %) und Lenalidomid (19,5 vs. 20,8 %). Signifikante Unterschiede (absolute Differenz von  $\geq 5$  % zwischen den Gruppen) wurden nur für die Folgetherapie mit Daratumumab und der Substanzklasse der Immunmodulatoren beobachtet. Der Anteil an Patienten, die Daratumumab als Folgetherapie erhielten, war in der Placebo-Gruppe um 6,0 % höher als in der Ixazomib-Gruppe (23,7 vs. 17,7 %), wohingegen Patienten in der Ixazomib-Gruppe häufiger eine immunmodulierende Substanz als Folgetherapie erhielten (55,4 vs. 49,9 %).

Im Hinblick auf die nächste Therapielinie nach Absetzen der jeweiligen Studienmedikation zeigten sich zwischen den Behandlungsarmen keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 4-35).

Tabelle 4-36: Antineoplastische Folgetherapien in der Studie C16010

Studie: C16010 Population: Sicherheits-Population	Finale Analyse			
	Placebo + LenDex N=359		Ixazomib + LenDex N=361	
	Nächste Linie	Jegliche Linie	Nächste Linie	Jegliche Linie
	Patienten, n (%)	Patienten, n (%)	Patienten, n (%)	Patienten, n (%)
<b>Jegliche antineoplastische Folgetherapie</b>	251 (69,9)	251 (69,9)	259 (71,7)	259 (71,7)
<b>Kortikosteroide</b>	220 (61,3)	240 (66,9)	213 (59,0)	235 (65,1)
Dexamethason	195 (54,3)	228 (63,5)	192 (53,2)	226 (62,6)

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

Prednison	16 (4,5)	34 (9,5)	14 (3,9)	27 (7,5)
Prednisolon	10 (2,8)	21 (5,8)	4 (1,1)	14 (3,9)
Methylprednisolon	4 (1,1)	9 (2,5)	5 (1,4)	11 (3,0)
<b>Immunmodulierende Substanz</b>	104 (29,0)	179 (49,9)	109 (30,2)	200 (55,4)
Pomalidomid	50 (13,9)	131 (36,5)	53 (14,7)	133 (36,8)
Lenalidomid	39 (10,9)	70 (19,5)	34 (9,4)	75 (20,8)
Thalidomid	15 (4,2)	49 (13,6)	23 (6,4)	47 (13,0)
<b>Proteasom-Inhibitor</b>	140 (39,0)	193 (53,8)	123 (34,1)	186 (51,5)
Bortezomib	110 (30,6)	155 (43,2)	106 (29,4)	147 (40,7)
Carfilzomib	22 (6,1)	84 (23,4)	16 (4,4)	70 (19,4)
Ixazomib	7 (1,9)	13 (3,6)	1 (0,3)	13 (3,6)
<b>Monoklonale Antikörper</b>	N/A	N/A	N/A	N/A
Daratumumab	13 (3,6)	85 (23,7)	16 (4,4)	64 (17,7)
Elotuzumab	2 (0,6)	15 (4,2)	2 (0,6)	12 (3,3)
Nivolumab	1 (0,3)	4 (1,1)	1 (0,3)	1 (0,3)
Andere monoklonale Antikörper	1 (0,3)	8 (2,2)	4 (1,1)	12 (3,3)
<b>Alkylierende Substanz</b>	98 (27,3)	172 (47,9)	94 (26,0)	159 (44,0)
Cyclophosphamid	63 (17,5)	125 (34,8)	67 (18,6)	128 (35,5)
Melphalan	20 (5,6)	49 (13,6)	15 (4,2)	35 (9,7)
Bendamustin	15 (4,2)	47 (13,1)	14 (3,9)	40 (11,1)
Cisplatin	3 (0,8)	9 (2,5)	3 (0,8)	11 (3,0)
<b>Anthracycline</b>	13 (3,6)	34 (9,5)	17 (4,7)	29 (8,0)
Doxorubicin	12 (3,3)	30 (8,4)	13 (3,6)	24 (6,6)
Clarithromycin	1 (0,3)	3 (0,8)	4 (1,1)	5 (1,4)
<b>Topoisomerase-Inhibitoren</b>	5 (1,4)	17 (4,7)	5 (1,4)	14 (3,9)
Etoposid	2 (0,6)	15 (4,2)	3 (0,8)	12 (3,3)
<b>HDAC-Inhibitoren</b>	0	12 (3,3)	3 (0,8)	7 (1,9)
Panobinostat	0	12 (3,3)	3 (0,8)	7 (1,9)
<b>Alkaloide</b>	0	4 (1,1)	1 (0,3)	8 (2,2)
Vincristin	0	4 (1,1)	1 (0,3)	6 (1,7)
<b>Andere</b>	35 (9,7)	119 (33,1)	37 (10,2)	104 (28,8)
Alle anderen therapeutischen Substanzen	4 (1,1)	17 (4,7)	2 (0,6)	11 (3,0)
Autologe Stammzelltransplantation	4 (1,1)	24 (6,7)	3 (0,8)	10 (2,8)
Andere antineoplastische Substanzen	2 (0,6)	12 (3,3)	0	3 (0,8)
Allogene Stammzelltransplantation	1 (0,3)	4 (1,1)	2 (0,6)	3 (0,8)



Prüfpräparat	1 (0,3)	3 (0,8)	1 (0,3)	3 (0,8)
Ref.: (12, 23)				

Für den Endpunkt Zeit bis zur Progression zeigte sich ein Trend zugunsten der Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (HR [95%-KI]: 0,92 [0,77; 1,10]; p=0,341). Im Ixazomib-Arm wurde eine mediane Zeit bis zur Progression von 29,2 Monaten mit 257 Ereignissen (71,4 %) beobachtet. Im Kontroll-Arm lag die mediane Zeit bis zur Progression mit 253 Ereignissen (69,9 %) bei 25,4 Monaten mit einer absoluten Differenz der Mediane von 3,8 Monaten zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten antineoplastische Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: C16010	2. Interimsanalyse				
	Placebo + LenDex		Ixazomib + LenDex		Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex
Endpunkt: Zeit bis zur ersten antineoplastischen Folgetherapie	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert <sup>#</sup>
ITT-Population	253/362 (69,9)	25,4	257/360 (71,4)	29,2	0,92 [0,77; 1,10] 0,341
<p>*geschätzt mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) als Stratifizierungsfaktoren</p> <p><sup>#</sup>berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III)</p> <p>ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht</p> <p>Ref.: CSR Addendum 2; Analysen C16010 (12, 23)</p>					

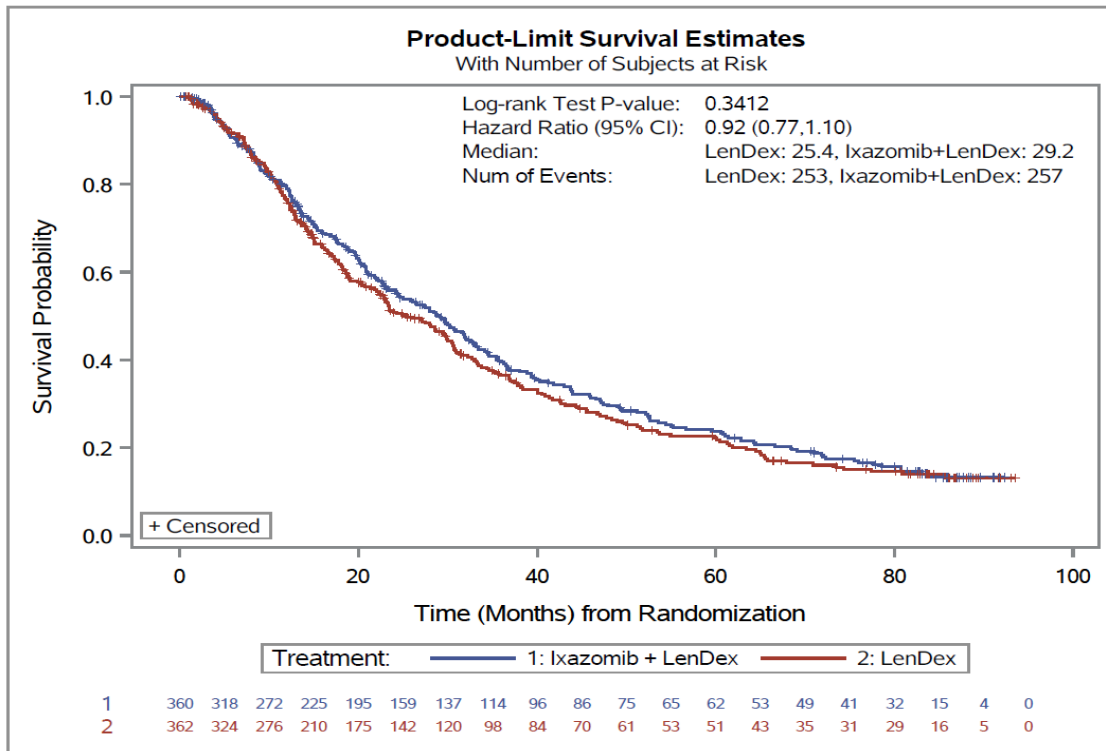


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Folgetherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ref.: Analysen C16010 (23)

*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.*

Nicht zutreffend.

**4.3.1.3.1.2.5 Allgemeiner Gesundheitszustand – RCT**

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung von Allgemeiner Gesundheitszustand

Studie	Operationalisierung
C16010	<p>Zur Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands wurde die visuelle Analogskala (VAS) des European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D)-Fragebogens eingesetzt, ein standardisiertes, generisches Erhebungsinstrument, durch das der Patient seinen momentanen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 (0: schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand; 100: bester vorstellbarer Gesundheitszustand) einschätzt. Ein höherer Wert entspricht einem besseren allgemeinen Gesundheitszustand.</p> <p><b>Analysen</b></p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Der Fragebogen sollte zu jedem Behandlungszyklus bis zum Behandlungsende sowie im Rahmen des PFS-FU (alle 4 Wochen) und des OS-FU (alle 12 Wochen) ausgefüllt werden. Die Patienten dokumentierten ihren allgemeinen Gesundheitszustand in einer in die jeweilige Landessprache übersetzten und validierten Version des Fragebogens. Dies erfolgte zu Beginn der Studienvisiten vor allen anderen Untersuchungen.</p> <p><u>Responderanalyse</u></p> <p>Anhand der EQ-5D VAS wurde eine post hoc spezifizierte Responderanalyse für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands durchgeführt. Diese war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Abnahme des Scores um mindestens 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) gegenüber dem Baseline-Wert, die gemäß den Allgemeinen Methoden Version 6.0 des IQWiG einen klinisch relevanten Unterschied definiert (52).</p> <p>Für die Responderanalyse wurden Patienten der ITT-Population berücksichtigt. Patienten, bei denen kein Ereignis eintrat, wurden zum Tag der letzten verfügbaren Messung bzw. zum Todeszeitpunkt zensiert. Patienten, die den Fragebogen zu keinem Zeitpunkt ausfüllten, wurden zum Tag der Randomisierung zensiert. Die Ergebnisse zu den jeweiligen Skalen werden als Anzahl an Ereignissen, der medianen Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses mit 95 %-Konfidenzintervall sowie als Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt.</p> <p><u>Beobachtungszeitraum</u></p> <p>Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf der finalen Analysen vom 28. September 2020 mit einem medianen Follow-up von 85,1 Monaten im LenDex-Arm und 85,0 Monaten im IxaLenDex-Arm. Die endpunktspezifische mediane Beobachtungs- bzw. Nachbeobachtungsdauer lag bei 33,9 Monaten im LenDex-Arm und 37,0 Monaten im IxaLenDex-Arm.</p>
<p>EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; ITT: Intention-to-treat Ref.: CSR Addendum 2; Analysen C16010 (12, 23)</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 Allgemeiner Gesundheitszustand 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
C16010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Für die Studie C16010 ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig, siehe Abschnitt 4.3.1.2.2.

Für die Analyse des allgemeinen Gesundheitszustands wurden alle Patienten der ITT-Population (Original-Protokoll-Population) herangezogen, für die Daten verfügbar waren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden alle Behandlungszyklen sowie Nachbeobachtungszeitraum ausgewertet. Die Anzahl der Patienten unter Studienmedikation und der Rücklauf der Fragebögen pro Behandlungszyklus/Nachbeobachtungszeitpunkt sind in Tabelle 4-41 dargestellt. Die Endpunkterheber waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand in der Studie C16010 wird als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand 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: Rücklaufquoten für Fragebogen EQ-5D VAS

Studie:C16010	Placebo + LenDex N=362		Ixazomib + LenDex N=360	
	Erhalten/Erwartet n/N* (%)	Erhalten/ITT- Population in %	Erhalten/Erwartet n/N* (%)	Erhalten/ITT- Population in %
Zyklus 1	348/362 (96,1)	96,1	334/360 (92,8)	92,8
Zyklus 2	339/352 (96,3)	93,6	328/343 (95,6)	91,1
Zyklus 3	297/338 (87,9)	82,0	302/338 (89,3)	83,9
Zyklus 4	315/329 (95,7)	87,0	315/328 (96,0)	87,5
Zyklus 5	256/317 (80,8)	70,1	267/314 (85,0)	74,2
Zyklus 6	290/301 (96,3)	80,0	286/299 (95,7)	79,4
Zyklus 7	247/288 (85,8)	68,2	245/282 (86,9)	68,1
Zyklus 8	264/281 (94,0)	72,9	260/273 (95,2)	72,2
Zyklus 9	241/271 (88,9)	66,6	242/267 (90,6)	67,2
Zyklus 10	246/259 (95,0)	68,0	241/250 (96,4)	66,9
Zyklus 11	223/248 (89,9)	61,6	218/241 (90,5)	60,6
Zyklus 12	227/232 (97,8)	62,7	227/231 (98,3)	63,1
Zyklus 13	204/220 (92,7)	56,4	205/223 (91,9)	56,9
Zyklus 14	205/209 (98,1)	56,6	198/210 (94,3)	55,0
Zyklus 15	187/196 (95,4)	51,7	192/203 (94,6)	53,3
Zyklus 16	182/185 (98,4)	50,3	185/191 (96,9)	51,4
Zyklus 17	173/181 (95,6)	47,8	179/185 (96,8)	49,7
Zyklus 18	166/171 (97,1)	45,9	178/181 (98,3)	49,4
Zyklus 19	157/165 (95,2)	43,4	170/175 (97,1)	47,2
Zyklus 20	150/154 (97,4)	41,4	165/168 (98,2)	45,8
Zyklus 21	146/150 (97,3)	40,3	155/158 (98,1)	43,1
Zyklus 22	139/145 (95,9)	38,4	145/150 (96,7)	40,3
Zyklus 23	136/140 (97,1)	37,6	138/142 (97,2)	38,3
Zyklus 24	132/135 (97,8)	36,5	134/134 (100)	37,2
Zyklus 25	125/130 (96,2)	34,5	127/132 (96,2)	35,3
Zyklus 26	120/123 (97,6)	33,1	125/128 (97,7)	34,7
Zyklus 27	107/115 (93,0)	29,6	125/127 (98,4)	34,7

Zyklus 28	104/109 (95,4)	28,7	124/125 (99,2)	34,4
Zyklus 29	101/105 (96,2)	27,9	118/120 (98,3)	32,8
Zyklus 30	96/101 (95,0)	26,5	114/115 (99,1)	31,7
Zyklus 31	92/94 (97,9)	25,4	109/111 (98,2)	30,3
Zyklus 32	86/91 (94,5)	23,8	104/106 (98,1)	28,9
Zyklus 33	83/87 (95,4)	22,9	99/103 (96,1)	27,5
Zyklus 34	85/86 (98,8)	23,5	101/101 (100)	28,1
Zyklus 35	79/82 (96,3)	21,8	94/96 (97,9)	26,1
Zyklus 36	78/80 (97,5)	21,5	91/94 (96,8)	25,3
Zyklus 37	71/74 (95,9)	19,6	87/89 (97,8)	24,2
Zyklus 38	70/72 (97,2)	19,3	84/87 (96,6)	23,3
Zyklus 39	67/69 (97,1)	18,5	81/83 (97,6)	22,5
Zyklus 40	63/66 (95,5)	17,4	78/79 (98,7)	21,7
Zyklus 41	61/64 (95,3)	16,9	77/78 (98,7)	21,4
Zyklus 42	59/60 (98,3)	16,3	74/76 (97,4)	20,6
Zyklus 43	55/58 (94,8)	15,2	71/74 (95,9)	19,7
Zyklus 44	56/58 (96,6)	15,5	71/73 (97,3)	19,7
Zyklus 45	52/56 (92,9)	14,4	66/69 (95,7)	18,3
Zyklus 46	52/54 (96,3)	14,4	63/67 (94,0)	17,5
Zyklus 47	46/50 (92,0)	12,7	64/66 (97,0)	17,8
Zyklus 48	47/49 (95,9)	13,0	63/64 (98,4)	17,5
Zyklus 49	44/46 (95,7)	12,2	61/64 (95,3)	16,9
Zyklus 50	44/45 (97,8)	12,2	63/63 (100)	17,5
Zyklus 51	43/44 (97,7)	11,9	58/59 (98,3)	16,1
Zyklus 52	43/43 (100)	11,9	54/55 (98,2)	15,0
Zyklus 53	39/42 (92,9)	10,8	54/55 (98,2)	15,0
Zyklus 54	40/41 (97,6)	11,0	55/55 (100)	15,3
Zyklus 55	39/39 (100)	10,8	51/52 (98,1)	14,2
Zyklus 56	38/39 (97,4)	10,5	50/52 (96,2)	13,9
Zyklus 57	39/39 (100)	10,8	48/50 (96,0)	13,3
Zyklus 58	38/39 (97,4)	10,5	48/49 (98,0)	13,3
Zyklus 59	39/39 (100)	10,8	48/49 (98,0)	13,3
Zyklus 60	37/39 (94,9)	10,2	47/47 (100)	13,1
Zyklus 61	38/39 (97,4)	10,5	43/45 (95,6)	11,9
Zyklus 62	37/38 (97,4)	10,2	42/44 (95,5)	11,7
Zyklus 63	37/37 (100)	10,2	39/41 (95,1)	10,8

Zyklus 64	36/36 (100)	9,9	39/41 (95,1)	10,8
Zyklus 65	33/33 (100)	9,1	39/40 (97,5)	10,8
Zyklus 66	32/33 (97,0)	8,8	35/39 (89,7)	9,7
Zyklus 67	29/32 (90,6)	8,0	35/37 (94,6)	9,7
Zyklus 68	30/30 (100)	8,3	34/35 (97,1)	9,4
Zyklus 69	27/27 (100)	7,5	34/35 (97,1)	9,4
Zyklus 70	27/27 (100)	7,5	34/35 (97,1)	9,4
Zyklus 71	24/26 (92,3)	6,6	31/32 (96,9)	8,6
Zyklus 72	24/26 (92,3)	6,6	31/31 (100)	8,6
Zyklus 73	24/25 (96,0)	6,6	31/31 (100)	8,6
Zyklus 74	23/23 (100)	6,4	28/30 (93,3)	7,8
Zyklus 75	22/22 (100)	6,1	29/29 (100)	8,1
Zyklus 76	21/22 (95,5)	5,8	29/29 (100)	8,1
Zyklus 77	21/21 (95,5)	5,8	24/26 (92,3)	6,7
Zyklus 78	20/21 (95,2)	5,5	26/26 (100)	7,2
Zyklus 79	20/21 (95,2)	5,5	22/25 (88,0)	6,1
Zyklus 80	20/20 (100)	5,5	24/25 (96,0)	6,7
Zyklus 81	17/18 (94,4)	4,7	22/23 (95,7)	6,1
Zyklus 82	17/17 (100)	4,7	19/19 (100)	5,3
Zyklus 83	17/17 (100)	4,7	18/18 (100)	5,0
Zyklus 84	15/17 (88,2)	4,1	17/18 (94,4)	4,7
Zyklus 85	14/17 (82,4)	3,9	16/17 (94,1)	4,4
Zyklus 86	11/12 (91,7)	3,0	14/16 (87,5)	3,9
Zyklus 87	11/11 (100)	3,0	13/15 (86,7)	3,6
Zyklus 88	10/11 (90,1)	2,8	13/14 (92,9)	3,6
Zyklus 89	10/11 (90,1)	2,8	11/12 (91,7)	3,1
Zyklus 90	10/10 (100)	2,8	8/12 (66,7)	2,2
Zyklus 91	5/10 (50,0)	1,4	5/9 (55,6)	1,4
Zyklus 92	5/6 (83,3)	1,4	5/6 (83,3)	1,4
Zyklus 93	5/5 (100)	1,4	3/5 (60,0)	0,8
Zyklus 94	2/4 (50,0)	0,6	4/4 (100)	1,1
Zyklus 95	2/3 (66,7)	0,6	3/3 (100)	0,8
Zyklus 96	2/2 (100)	0,6	3/3 (100)	0,8
Zyklus 97	2/2 (100)	0,6	1/2 (50,0)	0,3
Zyklus 98	1/1 (100)	0,3	1/1 (100)	0,3
Zyklus 99	1/1 (100)	0,3	1/1 (100)	0,3
Zyklus 100	1/1 (100)	0,3	0/0 (0)	0

Zyklus 101	0/1 (0)	0	0/0 (0)	0
Behandlungsende	269/330 (81,5)	74,3	257/334 (76,9)	71,4
PFS FU1	33/52 (63,5)	9,1	48/59 (81,4)	13,3
PFS FU2	34/44 (77,3)	9,4	43/54 (79,6)	11,9
PFS FU3	27/37 (73,0)	7,5	37/44 (84,1)	10,3
PFS FU4	26/34 (76,5)	7,2	32/38 (84,2)	8,9
PFS FU5	22/31 (71,0)	6,1	27/32 (84,4)	7,5
PFS FU6	21/27 (77,8)	5,8	27/29 (93,1)	7,5
PFS FU7	20/25 (80,0)	5,5	22/25 (88,0)	6,1
PFS FU8	19/22 (86,4)	5,2	20/22 (90,9)	5,6
PFS FU9	20/21 (95,2)	5,5	18/19 (94,7)	5,0
PFS FU10	19/20 (95,0)	5,2	16/17 (94,1)	4,4
PFS FU11	17/18 (94,4)	4,7	15/16 (93,8)	4,2
PFS FU12	16/18 (88,9)	4,4	11/13 (84,6)	3,1
PFS FU13	15/17 (88,2)	4,4	11/11 (100)	3,1
PFS FU14	9/12 (75,0)	2,5	10/11 (90,9)	2,8
PFS FU15	9/11 (81,8)	2,5	7/8 (87,5)	1,9
PFS FU16	9/10 (90,0)	2,5	8/8 (100)	2,2
PFS FU17	9/19 (47,4)	2,5	7/8 (87,5)	1,9
PFS FU18	6/9 (66,7)	1,7	5/6 (83,3)	1,4
PFS FU19	8/8 (100)	2,2	5/6 (83,3)	1,4
PFS FU20	5/7 (71,4)	1,4	4/6 (66,7)	1,1
PFS FU21	6/6 (100)	1,7	5/5 (100)	1,4
PFS FU22	4/4 (100)	1,1	3/4 (75,0)	0,8
PFS FU23	4/4 (100)	1,1	3/3 (100)	0,8
PFS FU24	4/4 (100)	1,1	2/3 (66,7)	0,6
PFS FU25	3/4 (75,0)	0,8	2/2 (100)	0,6
PFS FU26	4/4 (100)	1,1	2/2 (100)	0,6
PFS FU27	2/3 (66,7)	0,6	2/2 (100)	0,6
PFS FU28	2/3 (66,7)	0,6	0/1 (0)	0
PFS FU29	3/3 (100)	0,8	0/0 (0)	0
PFS FU30	1/1 (100)	0,3	0/0 (0)	0
OS FU1	143/261 (54,8)	39,5	141/273 (51,6)	39,2
OS FU2	153/245 (62,4)	42,3	127/246 (51,6)	35,3
OS FU3	140/226 (61,9)	38,7	129/223 (57,8)	35,8
OS FU4	132/206 (64,1)	36,5	128/204 (62,7)	35,6
OS FU5	112/188 (59,6)	30,9	111/185 (60,0)	30,8



OS FU6	111/178 (62,4)	30,7	105/176 (59,7)	29,2
OS FU7	94/161 (58,4)	26,0	99/158 (62,7)	27,5
OS FU8	90/148 (60,8)	24,9	87/148 (58,8)	24,2
OS FU9	81/141 (57,4)	22,4	78/135 (57,8)	21,7
OS FU10	72/131 (55,0)	19,9	76/129 (58,9)	21,1
OS FU11	67/126 (53,2)	18,5	61/117 (52,1)	16,9
OS FU12	64/119 (53,8)	17,7	57/110 (51,8)	15,8
OS FU13	56/107 (52,3)	15,5	51/96 (53,1)	14,2
OS FU14	53/95 (55,8)	14,6	43/84 (51,2)	11,9
OS FU15	49/88 (55,7)	13,5	41/71 (57,7)	11,4
OS FU16	41/79 (51,9)	11,3	34/60 (56,7)	8,3
OS FU17	32/69 (46,4)	8,8	28/55 (50,9)	7,8
OS FU18	33/62 (53,2)	9,1	24/48 (50,0)	6,7
OS FU19	35/57 (61,4)	9,7	21/44 (47,7)	5,8
OS FU20	26/49 (53,1)	7,2	15/35 (42,9)	4,2
OS FU21	21/44 (47,7)	5,8	13/28 (46,4)	3,6
OS FU22	16/32 (50,0)	4,4	10/24 (41,7)	2,8
OS FU23	16/27 (59,3)	4,4	7/19 (36,8)	1,9
OS FU24	14/23 (60,9)	3,9	8/17 (47,1)	2,2
OS FU25	9/17 (52,9)	2,5	7/14 (50,0)	1,9
OS FU26	7/15 (46,7)	1,9	4/10 (40,0)	1,1
OS FU27	6/12 (50,0)	1,7	2/6 (33,3)	0,6
OS FU28	3/10 (30,0)	0,8	1/4 (25,0)	0,3
OS FU29	2/7 (28,6)	0,6	1/2 (50,0)	0,3
OS FU30	0/4 (0)	0	0/1 (0)	0
OS FU31	0/2 (0)	0	0/1 (0)	0
OS FU32	0/2 (0)	0	0/0 (0)	0
*Anzahl der Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben und unter Behandlung waren PFS FU: Nachbeobachtung der Patienten in Bezug auf das progressionsfreie Überleben; OS FU: Nachbeobachtung der Patienten in Bezug auf das Gesamtüberleben Ref.: Analysen C16010 (23)				

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Allgemeiner Gesundheitszustand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: C16010 Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Hauptanalyse				
	Placebo + LenDex N=362		Ixazomib + LenDex N=360		Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex
Population: ITT-Population	Patienten mit Ereignis n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert <sup>#</sup>
<b>Zeit bis zur ersten Verschlechterung — MID 15 %</b>					
Allgemeiner Gesundheitszustand	216 (59,7)	16,6	211 (58,6)	17,1	0,97 [0,80; 1,17] 0,731
*geschätzt mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) als Stratifizierungsfaktoren <sup>#</sup> berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht Ref.: Analysen C16010 (23)					

Für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigte sich in der Responderanalyse zur erstmaligen Verschlechterung (definiert über eine MID von 15 %) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 0,97 [0,80; 1,17]; p=0,731). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses betrug im Placebo-Arm 16,6 Monate und im Ixazomib-Arm 17,1 Monate (Tabelle 4-41 und Abbildung 4-11).

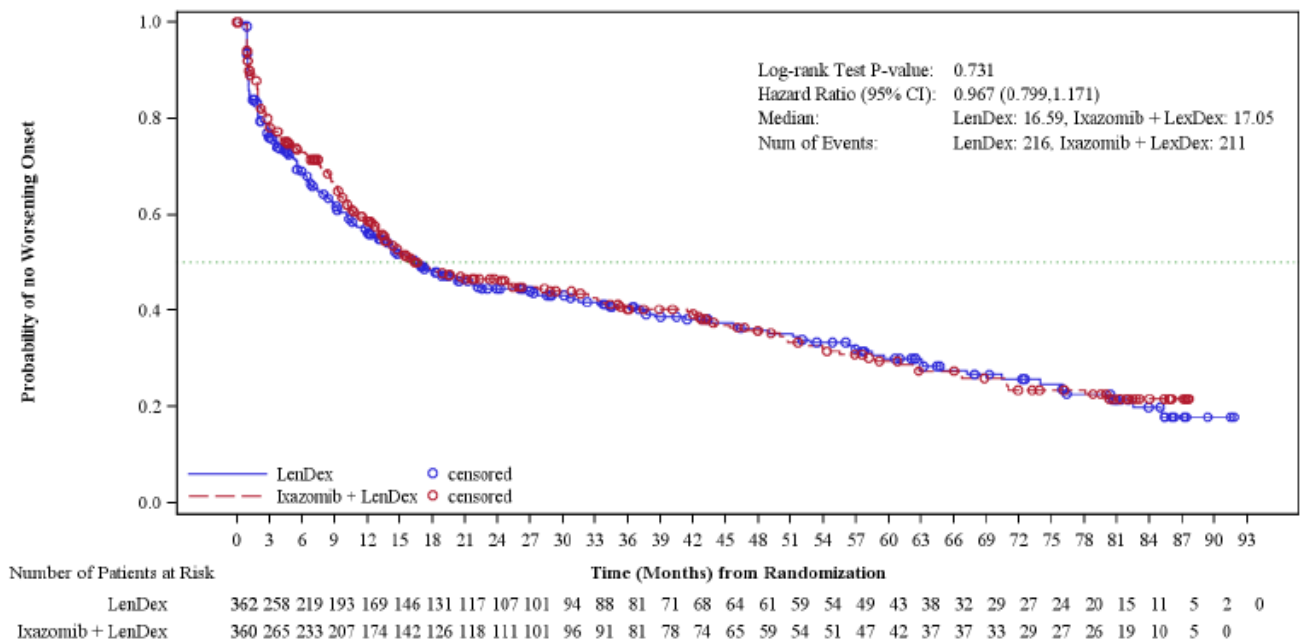


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Allgemeiner Gesundheitszustand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ref.: AnalysenC16010 (23)

*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.*

Nicht zutreffend.

**4.3.1.3.1.2.6 Schmerz Wahrnehmung – RCT**

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Schmerz Wahrnehmung

Studie	Operationalisierung
C16010	<p>Die krankheitsbedingte Schmerz Wahrnehmung wird anhand des Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)-Fragebogens erfasst, der ein etabliertes und validiertes Instrument zur Messung des Schmerzes darstellt (53). In dem Fragebogen wird anhand von vier Items die Schmerzintensität mit einer 11-Punkte-Skala (0=kein Schmerz bis 10= Stärkster Schmerz) ermittelt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stärkster Schmerz</li> <li>• Durchschnittlicher Schmerz</li> <li>• Geringster Schmerz</li> <li>• Derzeitiger Schmerz</li> </ul> <p>Zusätzlich wird die Schmerzinterferenz anhand von 7 Items adressiert. Die Auswertung erfolgt ebenfalls anhand einer 11-Punkte-Skala und reicht von 0 (keine Interferenz) bis 10 (stärkste Interferenz). Die Schmerzinterferenz bezieht sich hierbei auf die Beeinträchtigung bei der Ausführung folgender Alltagsaktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gehfähigkeit</li> <li>• Schlaf</li> <li>• Stimmung</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• generelle Aktivitäten</li> <li>• Arbeit</li> <li>• Beziehungen zu anderen</li> </ul> <p><b>Analysen</b></p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Der Fragebogen sollte zu jedem Behandlungszyklus bis zum Behandlungsende sowie im Rahmen des PFS-FU (alle 4 Wochen) ausgefüllt werden. Die Patienten dokumentierten ihre Schmerz Wahrnehmung in einer in die jeweilige Landessprache übersetzten und validierten Version des Fragebogens. Dies erfolgte zu Beginn der Studienvisiten vor allen anderen Untersuchungen.</p> <p><u>Responderanalysen</u></p> <p>Post hoc spezifizierte Responderanalysen wurden für den BPI Stärkster Schmerz mit den Operationalisierungen Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung und Dauer der Verbesserung durchgeführt:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Zeit bis zur Verschlechterung: Diese war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Zunahme des BPI Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Baseline-Wert bei Patienten der ITT-Population.</li> <li>b) Zeit bis zur Verbesserung: Diese war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Abnahme des BPI Stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden um mindestens 2 Punkte gegenüber dem Baseline-Wert bei Patienten, die einen Baseline-Wert von <math>\geq 4</math> aufwiesen.*</li> <li>c) Dauer der Verbesserung: Diese war definiert als Zeit von der ersten dokumentierten Verbesserung des BPI Stärkster Schmerz bis zum ersten dokumentierten Verlust derselben bei Patienten, die eine Verbesserung der Schmerz Wahrnehmung gemäß Analyse b) erreichten. Der Verlust der Verbesserung war definiert als erstmalige Reduktion des Scores</li> </ol>

um <2 Punkte gegenüber Baseline nach Beginn der Verbesserung.
<p>Das für die Analysen herangezogene Responsekriterium von 2 Punkten entspricht in einer 11-Punkte-Skala etwa 18 % der Skalenspannweite und stellt gemäß den Allgemeinen Methoden Version 6.0 des IQWiG einen klinisch relevanten Unterschied dar (52).</p> <p>Patienten, bei denen kein Ereignis eintrat, wurden zum Tag der letzten verfügbaren Messung bzw. zum Todeszeitpunkt zensiert. Patienten, die den Fragebogen zu keinem Zeitpunkt ausfüllten, wurden zum Tag der Randomisierung zensiert. Die Ergebnisse zu den jeweiligen Skalen werden als Anzahl an Ereignissen, der medianen Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses mit 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie als Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt.</p> <p><u>MMRM-Analyse</u></p> <p>Die longitudinal erhobenen Items zur Schmerzintensität (BPI Stärkster Schmerz, BPI Durchschnittlicher Schmerz, BPI Geringster Schmerz und BPI Derzeitiger Schmerz) und zur Schmerzinterferenz (BPI Gehfähigkeit, BPI Schlaf, BPI Stimmung, BPI Lebensqualität, BPI generelle Aktivitäten, BPI Arbeit und BPI Beziehungen zu anderen) wurden mittels MMRM unter Einschluss der Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Visite, des Baseline-Werts, der Stratifikationsfaktoren als Kovariaten und des Patienten als zufälligen Effekt analysiert. Die Schmerzintensität wurde für die 4 Items separat, die Schmerzinterferenz in ihrer Gesamtheit (arithmetisches Mittel der 7 Items) bewertet.</p> <p>Die Ergebnisse der MMRM-Analyse werden über den gesamten Messzeitraum als adjustierte Mittelwertdifferenz (least squares mean difference) mit 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert für alle Behandlungszyklen bis zum Therapieende ausgewertet.</p> <p>Zusätzlich werden jeweils standardisierte mittlere Differenzen inklusive 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt. Je nach Effektrichtung wird eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95 %-KI von Hedges' g verwendet, um die Relevanz der mittleren Differenz statistisch zu beurteilen.</p> <p><u>Beobachtungszeitraum</u></p> <p>Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf der finalen Analysen vom 28. September 2020 mit einem medianen Follow-up von 85,1 Monaten im LenDex-Arm und 85,0 Monaten im IxaLenDex-Arm. Die endpunktspezifische mediane Beobachtungs- bzw. Nachbeobachtungsdauer lag bei 16,9 Monaten im LenDex-Arm und 19,6 Monaten im IxaLenDex-Arm.</p> <p>*Gemäß Studienprotokoll sollte die Schmerzansprechrate bei Patienten untersucht werden, die einen Baseline-Wert von <math>\geq 4</math> aufwiesen. Das Schmerzansprechen war definiert als <math>\geq 30\%</math>ige Reduktion des Scores für den BPI Stärkster Schmerz zu Baseline ohne Zunahme des Analgetikaverbrauchs bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen; für die posthoc definierte Analyse Zeit bis zur Verbesserung wurde das notwendige Kriterium von <math>\geq 4</math> Punkten zu Baseline übernommen.</p> <p>Ref.: CSP Amendment 3; Analysen C16010 (23, 86)</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 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schmerzempfindung 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
C16010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Für die Studie C16010 ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig, siehe Abschnitt 4.3.1.2.2.

Für die Analyse der Schmerzempfindung wurden alle Patienten der ITT-Population (Original-Protokoll-Population) herangezogen, für die Daten verfügbar waren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden alle Behandlungszyklen sowie Nachbeobachtungszeitraum ausgewertet. Die Anzahl der Patienten unter Studienmedikation und der Rücklauf der Fragebögen pro Behandlungszyklus sind in Tabelle 4-44 dargestellt. Die Endpunkterheber waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schmerzempfindung in der Studie C16010 wird als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-44: Rücklaufquoten für Fragebogen BPI-SF

Studie:C16010	Placebo + LenDex N=362		Ixazomib + LenDex N=360	
	Erhalten/Erwartet n/N* (%)	Erhalten/ITT- Population in %	Erhalten/Erwartet n/N* (%)	Erhalten/ITT- Population in %
Zyklus 1	344/362 (95,0)	95,0	340/360 (94,4)	94,4
Zyklus 2	344/352 (97,7)	95,0	332/343 (97,0)	92,2
Zyklus 3	314/338 (92,9)	86,7	321/338 (95,0)	89,2
Zyklus 4	319/329 (97,0)	88,1	315/328 (96,0)	87,5
Zyklus 5	290/317 (91,5)	80,1	294/314 (93,6)	81,7
Zyklus 6	290/301 (96,3)	80,1	291/299 (97,3)	80,8
Zyklus 7	270/288 (93,8)	74,6	272/282 (96,5)	75,6
Zyklus 8	268/281 (95,4)	74,0	263/273 (96,3)	73,1
Zyklus 9	263/271 (97,0)	72,7	259/267 (97,0)	71,9
Zyklus 10	245/259 (94,6)	67,7	241/250 (96,4)	66,9
Zyklus 11	238/248 (96,0)	65,7	233/241 (96,7)	64,7
Zyklus 12	227/232 (97,8)	62,7	226/231 (97,8)	62,8
Zyklus 13	215/220 (97,7)	59,4	214/223 (96,0)	59,4
Zyklus 14	204/209 (97,6)	56,4	203/210 (96,7)	56,4
Zyklus 15	191/196 (97,4)	52,8	196/203 (96,6)	54,4
Zyklus 16	182/185 (98,4)	50,3	188/191 (98,4)	52,2
Zyklus 17	176/181 (97,2)	48,6	182/185 (98,4)	50,6
Zyklus 18	166/171 (97,1)	45,9	180/181 (99,4)	50,0
Zyklus 19	160/165 (97,0)	44,2	172/175 (98,3)	47,8
Zyklus 20	149/154 (96,8)	41,2	167/168 (99,4)	46,4
Zyklus 21	148/150 (98,7)	40,9	156/158 (98,7)	43,3
Zyklus 22	140/145 (96,6)	38,8	146/150 (97,3)	40,6
Zyklus 23	138/140 (98,6)	38,1	139/142 (97,9)	38,6
Zyklus 24	132/135 (97,8)	36,5	133/134 (99,3)	36,9
Zyklus 25	127/130 (97,7)	35,1	129/132 (97,7)	35,8
Zyklus 26	119/123 (96,7)	32,9	127/128 (99,2)	35,3
Zyklus 27	109/115 (94,8)	30,1	126/127 (99,2)	35,0

Zyklus 28	103/109 (94,5)	28,5	125/125 (100)	34,7
Zyklus 29	102/105 (97,1)	28,2	118/120 (98,3)	32,8
Zyklus 30	94/101 (93,1)	26,0	114/115 (99,1)	31,7
Zyklus 31	93/94 (98,9)	25,7	110/111 (99,1)	30,6
Zyklus 32	86/91 (94,5)	23,8	104/106 (98,1)	28,9
Zyklus 33	83/87 (95,4)	22,9	101/103 (98,1)	28,1
Zyklus 34	84/86 (97,7)	23,2	99/101 (98,0)	27,5
Zyklus 35	79/82 (96,3)	21,8	95/96 (99,0)	26,4
Zyklus 36	78/80 (97,5)	21,5	93/94 (98,9)	25,8
Zyklus 37	71/74 (95,9)	19,6	89/89 (100)	24,7
Zyklus 38	70/72 (97,2)	19,3	86/87 (98,9)	23,9
Zyklus 39	67/69 (97,1)	18,5	82/83 (98,8)	22,8
Zyklus 40	62/66 (93,9)	17,1	78/79 (98,7)	21,7
Zyklus 41	61/64 (95,3)	16,9	78/78 (100)	21,7
Zyklus 42	58/60 (96,7)	16,0	74/76 (97,4)	20,6
Zyklus 43	54/58 (93,1)	14,9	73/74 (98,6)	20,3
Zyklus 44	56/58 (96,6)	15,5	71/73 (97,3)	19,7
Zyklus 45	53/56 (94,6)	14,6	67/69 (97,1)	18,6
Zyklus 46	53/54 (98,1)	14,6	63/67 (94,0)	17,5
Zyklus 47	47/50 (94,0)	13,0	64/66 (97,0)	17,8
Zyklus 48	48/49 (98,0)	13,3	62/64 (96,9)	17,2
Zyklus 49	44/46 (95,7)	12,2	61/64 (95,3)	16,9
Zyklus 50	44/45 (97,8)	12,2	63/63 (100)	17,5
Zyklus 51	44/44 (100)	12,2	59/59 (100)	16,4
Zyklus 52	43/43 (100)	11,9	54/55 (98,2)	15,0
Zyklus 53	39/42 (92,9)	10,8	54/55 (98,2)	15,0
Zyklus 54	41/41 (100)	11,3	55/55 (100)	15,3
Zyklus 55	39/39 (100)	10,8	52/52 (100)	14,4
Zyklus 56	38/39 (97,4)	10,5	50/52 (96,2)	13,9
Zyklus 57	39/39 (100)	10,8	49/50 (98,0)	13,6
Zyklus 58	39/39 (100)	10,8	47/49 (95,9)	13,1
Zyklus 59	39/39 (100)	10,8	48/49 (98,0)	13,3
Zyklus 60	36/39 (92,3)	9,9	46/47 (97,9)	12,8
Zyklus 61	38/39 (97,4)	10,5	44/45 (97,8)	12,2
Zyklus 62	36/38 (94,7)	9,9	41/44 (93,2)	11,4
Zyklus 63	36/37 (97,3)	9,9	39/41 (95,1)	10,8
Zyklus 64	35/36 (97,2)	9,7	40/41 (97,6)	11,1



Zyklus 65	32/33 (97,0)	8,8	39/40 (97,5)	10,8
Zyklus 66	32/33 (97,0)	8,8	36/39 (92,3)	10,0
Zyklus 67	29/32 (90,6)	8,0	34/37 (91,9)	9,4
Zyklus 68	30/30 (100)	8,3	34/35 (97,1)	9,4
Zyklus 69	27/27 (100)	7,5	34/35 (97,1)	9,4
Zyklus 70	27/27 (100)	7,5	34/35 (97,1)	9,4
Zyklus 71	24/26 (92,3)	6,6	31/32 (96,9)	8,6
Zyklus 72	24/26 (92,3)	6,6	31/31 (100)	8,6
Zyklus 73	22/25 (88,0)	6,1	30/31 (96,8)	8,3
Zyklus 74	23/23 (100)	6,4	29/30 (96,7)	8,1
Zyklus 75	22/22 (100)	6,1	29/29 (100)	8,1
Zyklus 76	21/22	5,8	29/29 (100)	8,1
Zyklus 77	21/21 (100)	5,8	24/26 (92,3)	6,7
Zyklus 78	21/21 (100)	5,8	26/26 (100)	7,2
Zyklus 79	20/21 (95,5)	5,5	23/25 (92,0)	6,4
Zyklus 80	20/20 (100)	5,5	23/25 (92,0)	6,4
Zyklus 81	17/18 (94,4)	4,7	21/23 (91,3)	5,8
Zyklus 82	17/17 (100)	4,7	19/19 (100)	5,3
Zyklus 83	17/17 (100)	4,7	17/18 (94,4)	4,7
Zyklus 84	15/17 (88,2)	4,1	17/18 (94,4)	4,7
Zyklus 85	14/17 (82,4)	3,9	16/17 (94,1)	4,4
Zyklus 86	11/12 (91,7)	3,0	14/16 (87,5)	3,9
Zyklus 87	11/11 (100)	3,0	13/15 (86,7)	3,6
Zyklus 88	11/11 (100)	3,0	13/14 (92,9)	3,6
Zyklus 89	10/11 (90,9)	2,8	12/12 (100)	3,3
Zyklus 90	10/10 (100)	2,8	8/12 (66,7)	2,2
Zyklus 91	5/10 (50,0)	1,4	5/9 (55,6)	1,4
Zyklus 92	5/6 (83,3)	1,4	5/6 (83,3)	1,4
Zyklus 93	5/5 (100)	1,4	3/5 (60,0)	0,8
Zyklus 94	2/4 (50,0)	0,6	4/4 (100)	1,1
Zyklus 95	2/3 (66,7)	0,6	3/3 (100)	0,8
Zyklus 96	2/2 (100)	0,6	3/3 (100)	0,8
Zyklus 97	2/2 (100)	0,6	1/2 (50,0)	0,3
Zyklus 98	1/1 (100)	0,3	1/1 (100)	0,3
Zyklus 99	1/1 (100)	0,3	1/1 (100)	0,3
Zyklus 100	1/1 (100)	0,3	0/0 (0)	0
Zyklus 101	0/1 (0)	0	0/0 (0)	0

Behandlungsende	269/330 (81,5)	74,3	256/334 (76,6)	71,1
PFS FU1	33/52 (63,5)	9,1	50/59 (84,7)	13,9
PFS FU2	34/44 (77,3)	9,4	44/54 (81,5)	12,2
PFS FU3	26/37 (70,3)	7,2	37/44 (84,1)	10,3
PFS FU4	25/34 (73,5)	6,9	32/38 (84,2)	8,9
PFS FU5	22/31 (71,0)	6,1	26/32 (81,3)	7,2
PFS FU6	21/27 (77,8)	5,8	26/29 (9,7)	7,2
PFS FU7	20/25 (80,0)	5,5	21/25 (84,0)	5,8
PFS FU8	18/22 (81,8)	5,0	20/22 (90,9)	5,6
PFS FU9	20/21 (95,2)	5,5	18/19 (94,7)	5,0
PFS FU10	18/20 (90,0)	5,0	16/17 (94,1)	4,4
PFS FU11	17/18 (94,4)	4,7	14/16 (87,5)	3,9
PFS FU12	16/18 (88,9)	4,4	11/13 (84,6)	3,1
PFS FU13	15/17 (88,2)	4,1	11/11 (100)	3,1
PFS FU14	9/12 (75,0)	2,5	10/11 (90,9)	2,8
PFS FU15	9/11 (81,8)	2,5	7/8 (87,5)	1,9
PFS FU16	9/10 (90,0)	2,5	8/8 (100)	2,2
PFS FU17	8/9 (88,9)	2,2	7/8 (87,5)	1,9
PFS FU18	6/9 (66,7)	1,7	5/6 (83,3)	1,4
PFS FU19	7/8 (87,5)	1,9	5/6 (83,3)	1,4
PFS FU20	5/7 (71,4)	1,4	4/6 (66,7)	1,1
PFS FU21	6/6 (100)	1,7	5/5 (100)	1,4
PFS FU22	4/4 (100)	1,1	3/4 (75,0)	0,8
PFS FU23	4/4 (100)	1,1	3/3 (100)	0,8
PFS FU24	4/4 (100)	1,1	2/3 (66,7)	0,6
PFS FU25	3/4 (75,0)	0,8	2/2 (100)	0,6
PFS FU26	4/4 (100)	1,1	2/2 (100)	0,6
PFS FU27	2/3 (66,7)	0,6	2/2 (100)	0,6
PFS FU28	2/3 (66,7)	0,6	0/1 (0)	0
PFS FU29	3/3 (100)	0,8	0/0 (0)	0
PFS FU30	1/1 (100)	0,3	0/0 (0)	0
*Anzahl der Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben und unter Behandlung waren PFS FU: Nachbeobachtung der Patienten in Bezug auf das progressionsfreie Überleben Ref.: Analysen C16010 (23)				

**Responderanalysen**

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Schmerzwahrnehmung – BPI Stärkster Schmerz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Responderanalysen

Studie: C16010 Endpunkt: Schmerzwahrnehmung (BPI-SF)	Hauptanalyse				
	Placebo + LenDex		Ixazomib + LenDex		Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex
Population: ITT-Population BPI Stärkster Schmerz	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten	Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert <sup>#</sup>
<b>Zeit bis zur ersten Verschlechterung — MID 15 % (≥2 Punkte)</b>					
Stärkster Schmerz	198/362 (54,7)	13,7	200/360 (55,6)	10,8	0,99 [0,81; 1,20] 0,894
<b>Zeit bis zur ersten Verbesserung — MID 15 % (≥2 Punkte)</b>					
Stärkster Schmerz	143/172 (83,1)	1,9	147/184 (79,9)	1,9	1,01 [0,80; 1,28] 0,932
<b>Dauer der Verbesserung</b>					
Stärkster Schmerz	111/143 (77,6)	1,9	124/147 (84,4)	2,0	0,92 [0,71; 1,20] 0,525
*geschätzt mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) als Stratifizierungsfaktoren <sup>#</sup> berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht Ref.: Analysen C16010 (23)					

Für den Endpunkt Schmerzwahrnehmung (BPI-SF) zeigten sich in Bezug auf das Item BPI Stärkster Schmerz keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Responderanalyse zur erstmaligen Verschlechterung (definiert über eine MID von 15 %) ergab ein Hazard Ratio von 0,99 (95 %-KI: [0,81; 1,20]; p=0,894) bei einer medianen Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses von 13,7 Monaten im Placebo-Arm und 10,8 Monaten im Ixazomib-Arm (Tabelle 4-45 und Abbildung 4-12).

Das Hazard Ratio für die Zeit bis zur ersten Verbesserung von BPI Stärkster Schmerz betrug 1,01 (95 %-KI: [0,80; 1,28]; p=0,932), die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses jeweils 1,9 Monate (Tabelle 4-45 und Abbildung 4-13).

Das Hazard Ratio für die Dauer der Verbesserung von BPI Stärkster Schmerz betrug 0,92 (95 %-KI: [0,71; 1,20]; p=0,525), die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses 1,9 Monate im Placebo-Arm und 2,0 Monate im Ixazomib-Arm (Tabelle 4-45 und Abbildung 4-14).

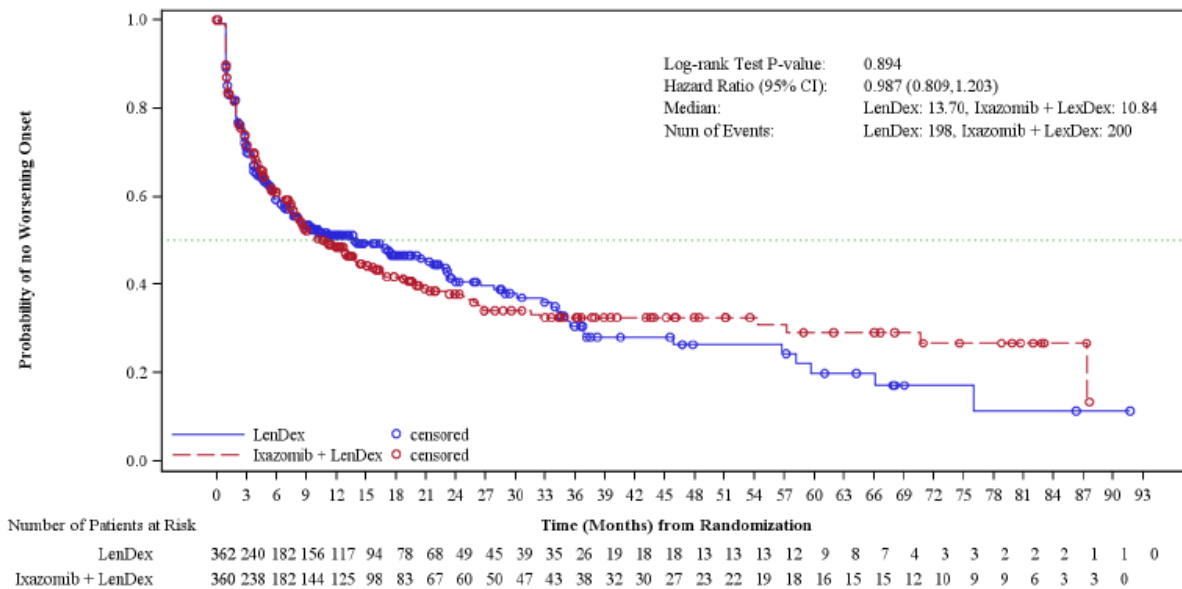


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von BPI Stärkster Schmerz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
 Ref.: Analysen C16010 (23)

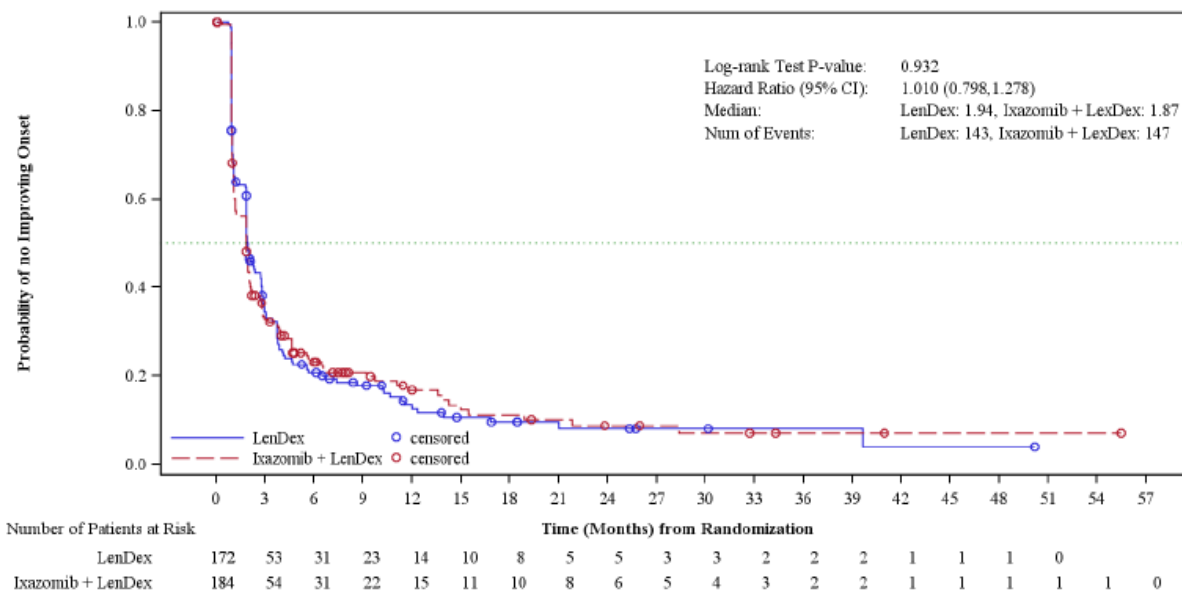


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verbesserung von BPI Stärkster Schmerz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
 Ref.: Analysen C16010 (23)

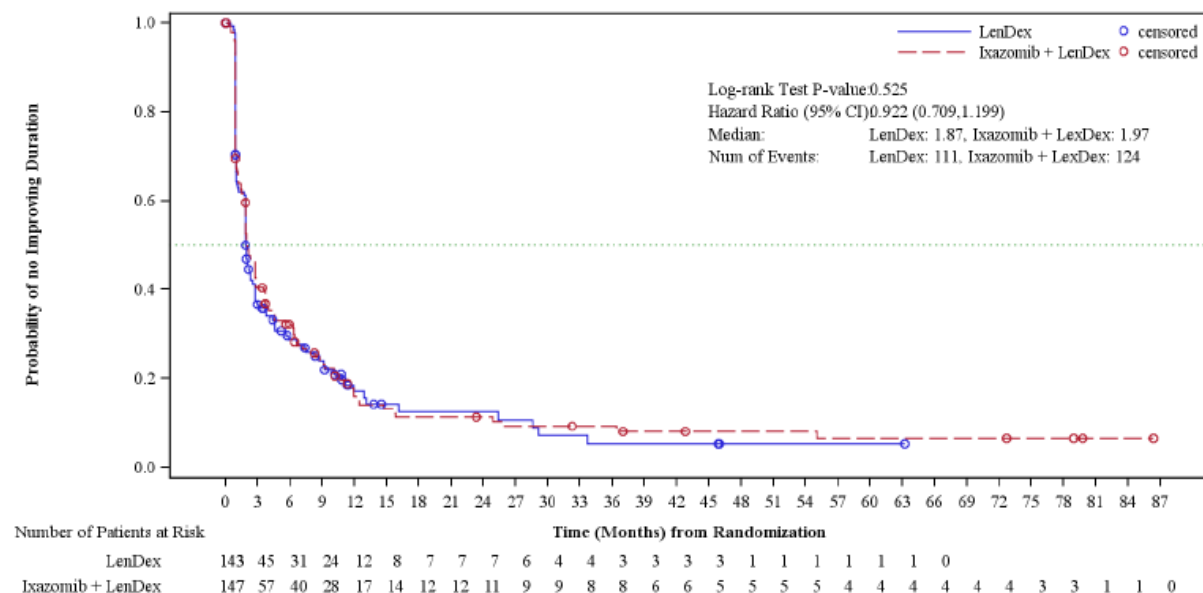


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Diagramm für Dauer der Verbesserung von BPI Stärkster Schmerz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ref.: Analysen C16010 (23)

### MMRM-Analysen

Für die Items zur Schmerzintensität des Endpunkts Schmerzwahrnehmung wurde jeweils die Differenz in der mittleren Veränderung im Vergleich zum Behandlungsbeginn über den Studienverlauf mittels gemischtem Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) herangezogen. Hierbei zeigten sich zwischen den Behandlungsgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Schmerzwahrnehmung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Analysen

Studie: C16010 Endpunkt: Schmerzwahrnehmung (BPI-SF)	Hauptanalyse		
	Placebo + LenDex	Ixazomib + LenDex	Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex
Population: ITT-Population	LS mean [95 %-KI]	LSmean [95 %-KI]	LS-MWD [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
MMRM-Analysen			
Stärkster Schmerz	-0,03 [-0,31; 0,24]	-0,01 [-0,29; 0,27]	-0,03 [-0,30; 0,25] 0,894 -0,01 [-0,16; 0,14]
Durchschnittlicher Schmerz	-0,15 [-0,39; 0,10]	-0,12 [-0,37; 0,13]	-0,02 [-0,26; 0,22] 0,893 -0,01 [-0,16; 0,14]
Geringster Schmerz	0,06 [-0,15; 0,27]	0,10 [-0,11; 0,31]	-0,04 [-0,25; 0,17] 0,802 -0,02 [-0,17; 0,13]
Derzeitiger Schmerz	-0,06 [-0,31; 0,18]	-0,05 [-0,30; 0,20]	-0,02 [-0,26; 0,23] 0,931 -0,01 [-0,16; 0,14]
Schmerzinterferenz	0,16 [-0,08; 0,40]	0,35 [0,11; 0,60]	-0,20 [-0,43; 0,04] 0,267 -0,09 [-0,24; 0,07]
BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS mean: least squares mean; LS-MWD: Least Square-Mittelwertdifferenz; NE: nicht erreicht Ref.: Analysen C16010 (23)			

Für das Item BPI Stärkster Schmerz lag die Mittelwertdifferenz über den gesamten Studienverlauf durchschnittlich bei -0,03 Punkten (95 %-KI: [-0,30; 0,25]; p=0,894; Hedges' g [95 %-KI]: -0,01 [-0,16; 0,14]), für das Item BPI Durchschnittlicher Schmerz bei -0,02 Punkten [0,26; 0,22]; p=0,893; Hedges' g : -0,01 [-0,16; 0,14]), für das Item BPI Geringster Schmerz bei -0,04 Punkten [-0,25; 0,17]; p=0,802; Hedges' g: -0,02 [-0,17; 0,13]) und für das Item BPI Derzeitiger Schmerz bei -0,02 Punkten [-0,26; 0,23]; p=0,931; Hedges' g: -0,01 [-0,16; 0,14]) Tabelle 4-46 und Abbildungen Abbildung 4-15 Abbildung 4-18).

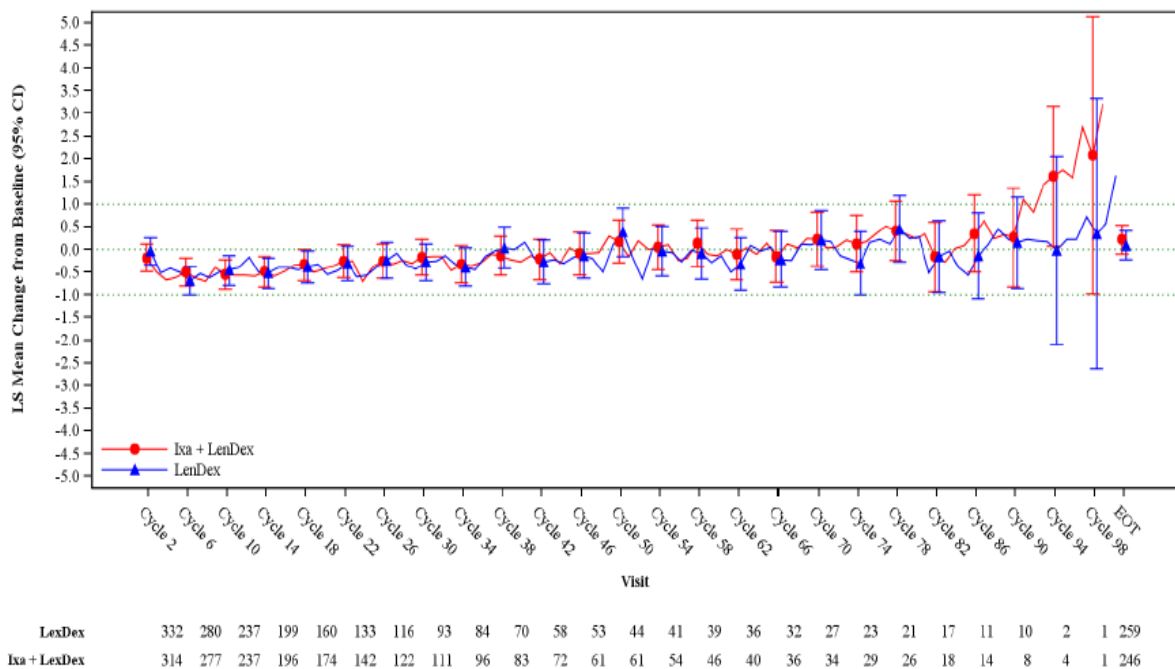


Abbildung 4-15: Zeitlicher Verlauf von BPI Stärkster Schmerz gegenüber Baseline gemäß MMRM

Ref.: Analysen C16010 (23)

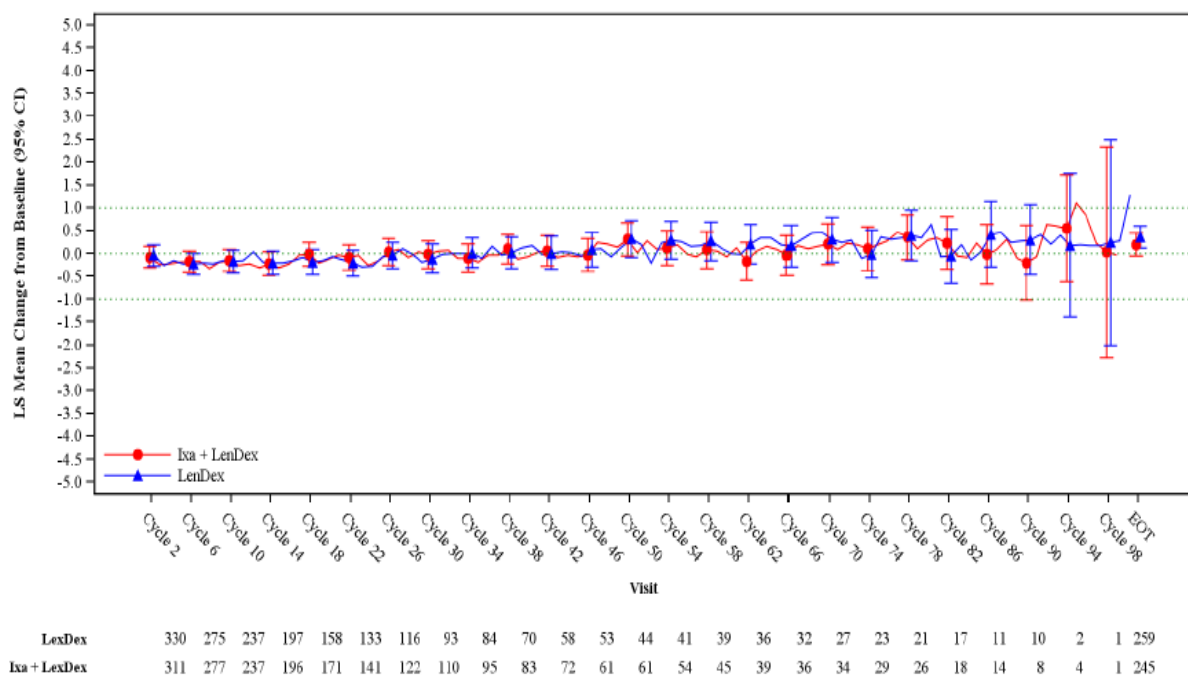


Abbildung 4-16: Zeitlicher Verlauf von BPI Geringster Schmerz gegenüber Baseline gemäß MMRM

Ref.: Analysen C16010 (23)

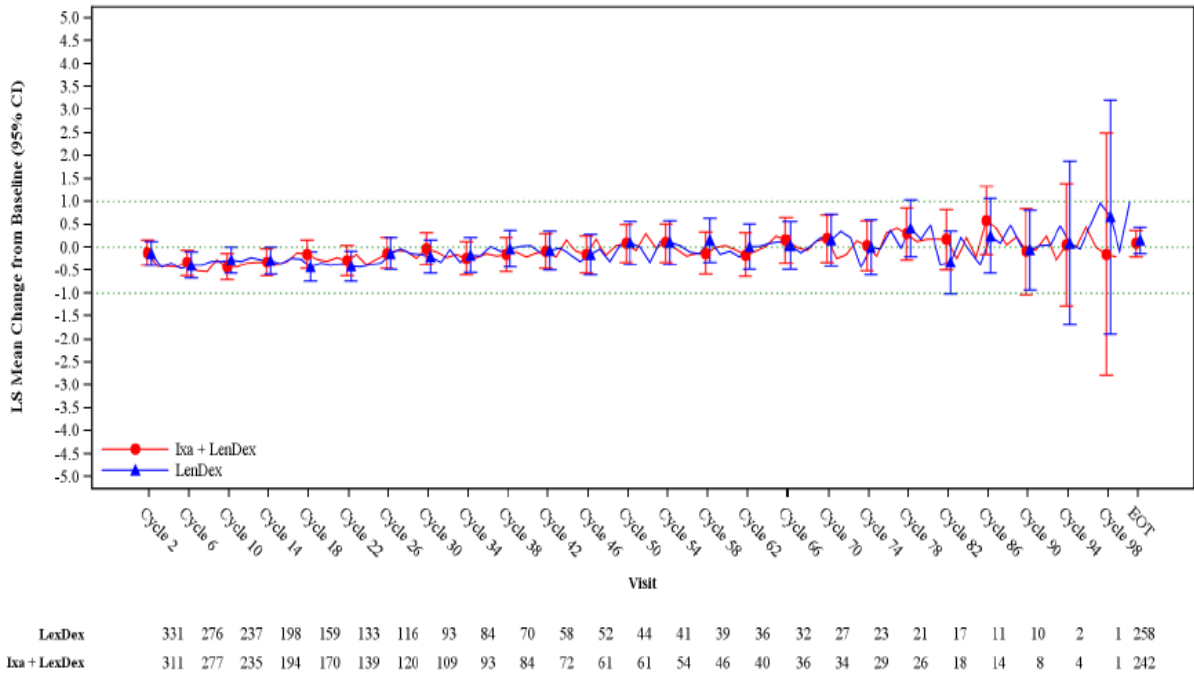


Abbildung 4-17: Zeitlicher Verlauf von BPI Derzeitiger Schmerz gegenüber Baseline gemäß MMRM

Ref.: Analysen C16010 (23)

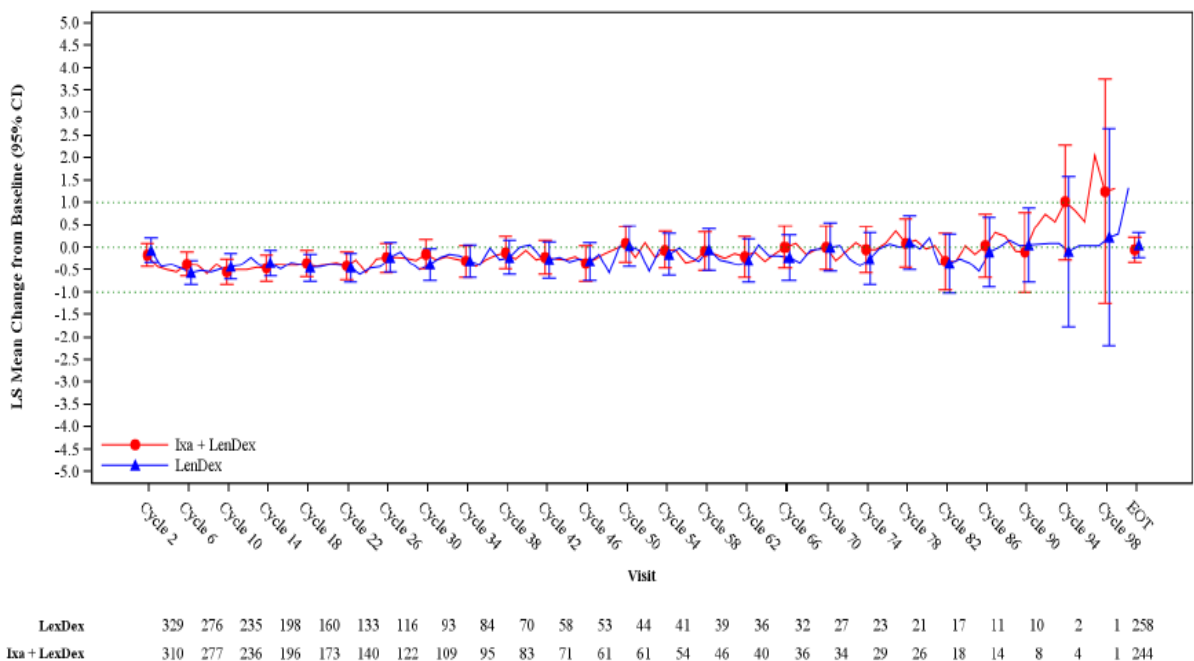


Abbildung 4-18: Zeitlicher Verlauf von BPI Durchschnittlicher Schmerz gegenüber Baseline gemäß MMRM

Ref.: Analysen C16010 (23)



Die MMRM-Analyse ergab für die Schmerzinterferenz (bestehend aus den Items Gehfähigkeit, Schlaf, Stimmung, Lebensqualität, generelle Aktivitäten sowie Arbeit) ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Placebo- und dem Ixazomib-Arm. Die Mittelwertdifferenz lag über den gesamten Studienverlauf im Mittel bei -0,20 Punkten (95 % KI: [-0,43; 0,04];  $p=0,267$ ); Hedges'  $g$  [95 %-KI]: -0,09 [-0,24; 0,07]) (Tabelle 4-47, Abbildung 4-19).

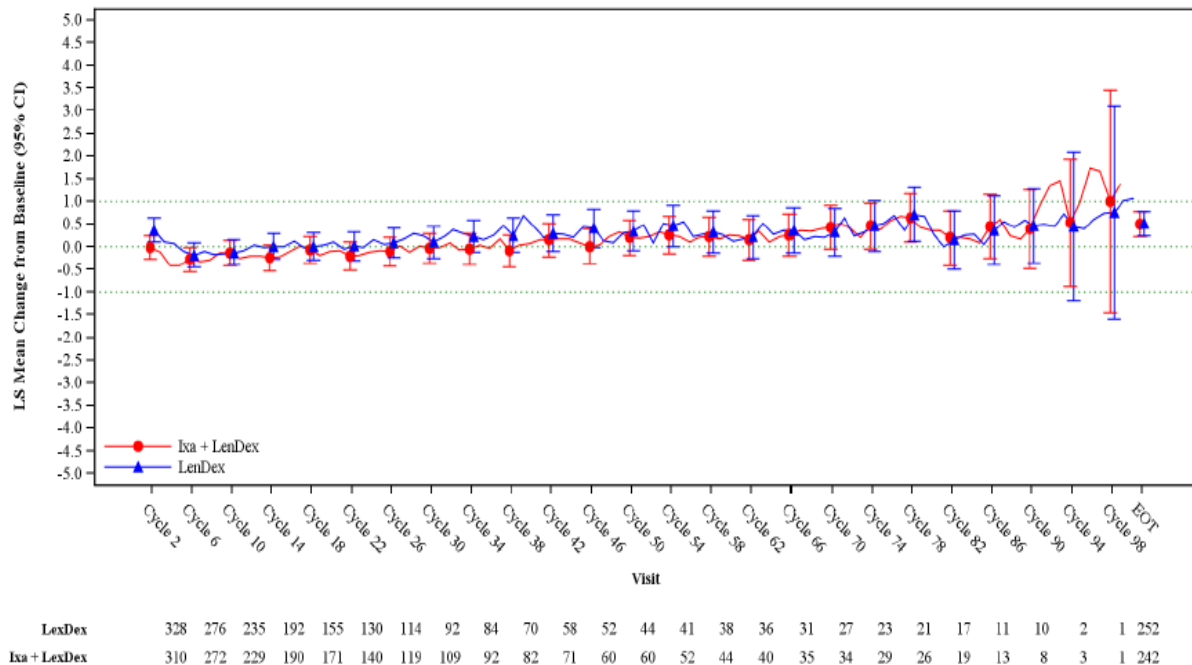


Abbildung 4-19: Zeitlicher Verlauf von Schmerzinterferenz gegenüber Baseline gemäß MMRM

Ref.: Analysen C16010 (23)

*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.*

Nicht zutreffend.

**4.3.1.3.1.2.7 Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 – RCT**

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
C16010	<p>Die Symptomatik wurde anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst. Der EORTC QLQ-C30 ist ein Fragebogen zur Erhebung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebserkrankungen. Er besteht aus 30 Items und erfasst die Domänen Körperliche Funktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion und Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, die Symptome Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Fatigue, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Verstopfung sowie finanzielle Schwierigkeiten durch die Behandlung. Einige Domänen werden als Multi-Item-Skalen ausgewertet, andere als Einzelitems.</p> <p>Für die Bewertung der Symptomatik in der vorliegenden Nutzenbewertung werden die einzelnen Symptomskalen Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Fatigue, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Verstopfung sowie finanzielle Schwierigkeiten durch die Behandlung herangezogen. Die Auswertung erfolgte gemäß Validierung des Fragebogens. Die Werte wurden jeweils in Werte zwischen 1 und 100 transformiert. Ein höherer Wert entspricht einer höheren Symptomlast.</p> <p><b>Analysen</b></p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Der Fragebogen sollten zu den Behandlungszyklen 1 und 2 und anschließend zu jedem geradzahligen Behandlungszyklus bis zum Behandlungsende sowie im Rahmen des PFS-FU (alle 4 Wochen) ausgefüllt werden. Die Patienten dokumentierten ihre Symptomatik in einer in die jeweilige Landessprache übersetzten und validierten Version des Fragebogens. Dies erfolgte zu Beginn der Studienvisiten vor allen anderen Untersuchungen.</p> <p><u>Responderanalysen</u></p> <p>Zur Beurteilung der Symptomatik wurden post hoc spezifizierte Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des jeweiligen Symptoms durchgeführt. Diese war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Zunahme des Scores um mindestens 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) gegenüber dem Baseline-Wert, die gemäß den Allgemeinen Methoden Version 6.0 des IQWiG einen klinisch relevanten Unterschied definiert (52).</p> <p>Für die Responderanalyse wurden Patienten der ITT-Population berücksichtigt. Patienten, bei denen kein Ereignis eintrat, wurden zum Tag der letzten verfügbaren Messung bzw. zum Todeszeitpunkt zensiert. Patienten, die den Fragebogen zu keinem Zeitpunkt ausfüllten, wurden zum Tag der Randomisierung zensiert. Die Ergebnisse zu den jeweiligen Symptomskalen werden als Anzahl an Ereignissen, der medianen Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses mit 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie als Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt.</p> <p><u>Beobachtungszeitraum</u></p> <p>Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf der finalen Analysen vom 28. September 2020 mit einem medianen Follow-up von 85,1 Monaten im LenDex-Arm und 85,0 Monaten im IxaLenDex-Arm. Die endpunktspezifische mediane Beobachtungs- bzw. Nachbeobachtungsdauer lag bei 16,9 Monaten im LenDex-Arm und 19,5 Monaten im IxaLenDex-Arm.</p> <p>Ref.: CSP Amendment 3; Analysen C16010 (23, 86)</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 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 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
C16010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Für die Studie C16010 ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig, siehe Abschnitt 4.3.1.2.2.

Für die Analyse der Symptomatik wurden alle Patienten der ITT-Population (Original-Protokoll-Population) herangezogen, für die Daten verfügbar waren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden alle Behandlungszyklen sowie Nachbeobachtungszeitraum ausgewertet. Die Anzahl der Patienten unter Studienmedikation und der Rücklauf der Fragebögen pro Behandlungszyklus sind in Tabelle 4-49 dargestellt. Die Endpunkterheber waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie C16010 wird als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-49: Rücklaufquoten für Fragebogen EORTC QLQ-C30

Studie:C16010  Zyklus (jeweils Tag 1)	Placebo + LenDex N=362		Ixazomib + LenDex N=360	
	Erhalten/Erwartet n/N* (%)	Erhalten/ITT- Population in %	Erhalten/Erwartet n/N* (%)	Erhalten/ITT- Population in %
Zyklus 1	349/362 (96,4)	96,4	337/360 (93,6)	93,6
Zyklus 2	343/352 (97,4)	94,8	330/360 (91,7)	91,7
Zyklus 4	309/329 (93,9)	85,4	313/328 (95,4)	86,9
Zyklus 6	285/301 (94,7)	78,7	283/299 (94,6)	78,6
Zyklus 8	260/281 (92,5)	71,8	259/273 (94,9)	71,9
Zyklus 10	242/259 (93,4)	66,9	233/250 (93,2)	64,7
Zyklus 12	221/232 (95,3)	61,0	220/231 (95,2)	61,1
Zyklus 14	201/209 (96,2)	55,5	198/210 (94,3)	55,0
Zyklus 16	181/185 (97,8)	50,0	185/191 (96,9)	51,4
Zyklus 18	165/171 (96,5)	45,6	173/181 (95,6)	48,1
Zyklus 20	150/154 (97,4)	41,4	164/168 (97,6)	45,6
Zyklus 22	137/145 (94,5)	37,8	144/150 (96,0)	40,0
Zyklus 24	133/135 (98,5)	36,7	126/134 (94,0)	35,0
Zyklus 26	118/123 (95,9)	32,6	123/128 (96,1)	34,2
Zyklus 28	103/109 (94,5)	28,5	121/125 (96,8)	33,6
Zyklus 30	95/101 (94,1)	26,2	112/115 (97,4)	31,1
Zyklus 32	86/91 (94,5)	23,8	104/106 (98,1)	28,9
Zyklus 34	84/86 (97,7)	23,2	100/101 (99,0)	27,8
Zyklus 36	75/80 (93,8)	20,7	88/94 (93,6)	24,4
Zyklus 38	70/72 (97,2)	19,3	81/87 (93,1)	22,5
Zyklus 40	62/66 (93,9)	17,1	76/79 (96,2)	21,1
Zyklus 42	59/60 (98,3)	16,3	70/76 (92,1)	19,4
Zyklus 44	56/58 (96,6)	15,5	68/73 (93,2)	18,9
Zyklus 46	52/54 (96,3)	14,4	61/67 (91,0)	16,9
Zyklus 48	48/49 (98,0)	13,3	61/64 (95,3)	16,9
Zyklus 50	43/45 (95,6)	11,9	60/63 (95,2)	16,7
Zyklus 52	42/43 (97,7)	11,7	52/55 (94,5)	14,4
Zyklus 54	40/41 (97,6)	11,0	52/55 (94,5)	14,4

Zyklus 56	39/39 (100)	10,8	47/52 (90,4)	13,1
Zyklus 58	38/39 (97,4)	10,5	44/49 (89,8)	12,2
Zyklus 60	37/39 (94,9)	10,2	43/47 (91,5)	11,9
Zyklus 62	35/38 (92,1)	9,7	41/44 (93,2)	11,4
Zyklus 64	36/36 (100)	9,9	39/41 (95,1)	10,8
Zyklus 66	31/33 (93,9)	8,6	34/39 (87,2)	9,4
Zyklus 68	30/30 (100)	8,3	33/35 (94,3)	9,2
Zyklus 70	27/27 (100)	5,5	32/35 (91,4)	8,9
Zyklus 72	24/26 (92,3)	6,6	29/31 (93,5)	8,1
Zyklus 74	22/23 (95,7)	6,1	28/30 (93,3)	7,8
Zyklus 76	21/22 (95,5)	5,8	27/29 (93,1)	7,5
Zyklus 78	21/21 (100)	5,8	24/26 (92,3)	6,7
Zyklus 80	20/20 (100)	5,5	23/25 (92,0)	6,4
Zyklus 82	17/17 (100)	4,7	18/19 (94,7)	5,0
Zyklus 84	14/17 (82,4)	3,9	15/18 (83,3)	4,2
Zyklus 86	11/12 (91,7)	3,0	14/16 (87,5)	3,9
Zyklus 88	11/11 (100)	3,0	13/14 (92,9)	3,6
Zyklus 90	10/10 (100)	2,8	8/12 (66,7)	2,2
Zyklus 92	5/6 (83,3)	1,4	5/6 (83,3)	1,4
Zyklus 94	2/4 (50,0)	0,6	4/4 (100)	1,1
Zyklus 96	2/2 (100)	0,6	3/3 (100)	0,8
Zyklus 98	1/1 (100)	0,3	1/1 (100)	0,3
Zyklus 100	1/1 (100)	0,3	0/0 (0)	0
Behandlungsende	262/330 (79,4)	72,4	254/334 (76,0)	70,6
PFS FU 1	32/52 (61,5)	8,8	49/59 (83,1)	13,6
PFS FU 2	32/44 (72,3)	8,8	43/54 (79,6)	11,9
PFS FU 3	27/37 (73,0)	7,5	37/44 (84,1)	10,3
PFS FU 4	25/34 (73,5)	6,9	31/38 (81,6)	8,6
PFS FU 5	22/31 (71,0)	6,1	25/32 (78,1)	6,9
PFS FU 6	21/27 (77,8)	5,8	26/29 (89,7)	7,2
PFS FU 7	19/25 (76,0)	5,2	21/25 (84,0)	5,8
PFS FU 8	18/22 (81,8)	5,0	20/22 (90,9)	5,6
PFS FU 9	20/21 (95,2)	5,5	18/19 (94,7)	5,0
PFS FU 10	19/20 (95,0)	5,2	16/17 (94,1)	4,4

PFS FU 11	17/18 (94,4)	4,7	15/16 (93,8)	4,2
PFS FU 12	16/18 (88,9)	4,4	11/13 (84,6)	3,1
PFS FU 13	14/17 (82,4)	3,9	11/11 (100)	3,1
PFS FU 14	8/12 (66,7)	2,2	10/11 (90,9)	2,8
PFS FU 15	9/11 (81,8)	2,5	6/8 (75,0)	1,7
PFS FU 16	9/10 (90,0)	2,5	8/8 (100)	2,2
PFS FU 17	9/9 (100)	2,5	6/8 (75,0)	1,7
PFS FU 18	6/9 (66,7)	1,7	5/6 (3,3)	1,4
PFS FU 19	6/8 (75,0)	1,7	4/6 (66,7)	1,1
PFS FU 20	5/7 (71,4)	1,4	3/6 (50,0)	0,8
PFS FU 21	5/6 (83,3)	1,4	5/5 (100)	1,4
PFS FU 22	4/4 (100)	1,1	3/4 (75,0)	0,8
PFS FU 23	3/4 (75,0)	0,8	3/3 (100)	0,8
PFS FU 24	4/4 (100)	1,1	2/3 (66,7)	0,6
PFS FU 25	3/4 (75,0)	0,8	2/2 (100)	0,6
PFS FU 26	4/4 (100)	1,1	2/2 (100)	0,6
PFS FU 27	2/3 (66,7)	0,6	2/2 (100)	0,6
PFS FU 28	2/3 (66,7)	0,6	0/1 (0)	0
PFS FU 29	3/3 (100)	0,8	0/0 (0)	0
PFS FU 30	1/1 (100)	0,3	0/0 (0)	0
*Anzahl der Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben und unter Behandlung waren PFS FU: Nachbeobachtung der Patienten in Bezug auf das progressionsfreie Überleben Ref.: Analysen C16010 (23)				

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: C16010 Endpunkt: Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Hauptanalyse				
	Placebo + LenDex N=362		Ixazomib + LenDex N=360		Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex
Population: ITT-Population	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert <sup>#</sup>
<b>Zeit bis zur ersten Verschlechterung — MID 15 %</b>					
Appetitverlust	228 (63,0)	8,6	197 (54,7)	14,5	0,76 [0,63; 0,92] 0,004
Schmerzen	244 (67,4)	6,5	236 (65,6)	7,6	0,92 [0,76; 1,10] 0,344
Dyspnoe	212 (58,6)	9,0	195 (54,2)	13,8	0,85 [0,70; 1,04] 0,100
Schlafstörungen	200 (55,2)	10,1	218 (60,6)	6,5	1,12 [0,92; 1,36] 0,238
Fatigue	213 (58,8)	8,7	198 (55,0)	13,8	0,86 [0,71; 1,05] 0,126
Diarrhoe	229 (63,3)	9,2	248 (68,9)	8,3	1,13 [0,95; 1,36] 0,169
Übelkeit und Erbrechen	177 (48,9)	18,0	197 (54,7)	13,9	1,17 [0,95; 1,43] 0,138
Verstopfung	217 (59,9)	6,3	219 (60,8)	4,6	1,03 [0,85; 1,25] 0,744
Finanzielle Schwierigkeiten	133 (36,7)	37,1	126 (35,0)	52,8	0,87 [0,68; 1,11] 0,257
*geschätzt mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) als Stratifizierungsfaktoren					
<sup>#</sup> berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III)					
ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht					
Ref.: (23)					

Für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30) zeigte sich in der Responderanalyse zur erstmaligen Verschlechterung (definiert über eine MID von 15 %) von Appetitverlust ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,63; 0,92]; p=0,004). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses lag bei 8,6 Monaten im Placebo-Arm und 14,5 Monaten im Ixazomib-Arm (Tabelle 4-50 und Abbildung 4-20).

In den Responderanalysen zur erstmaligen Verschlechterung von Schmerzen (HR [95 %-KI]: 0,92 [0,76; 1,10]; p=0,344; Median: 6,5 vs. 7,6 Monate), Dyspnoe (0,85 [0,70; 1,035]; 0,100; Median: 9,0 vs. 13,8 Monate), Schlafstörungen (1,12 [0,92; 1,36]; p=0,238; Median: 10,1 vs. 6,5 Monate), Fatigue (0,86 [0,71; 1,05]; p=0,126; Median: 8,7 vs. 13,8), Diarrhoe (1,134) [0,95; 1,36]; p=0,169; Median: 9,2 vs. 8,3 Monate), Übelkeit und Erbrechen (1,17 [0,95; 1,43]; p=0,138; Median: 18,0 vs. 13,9 Monate), Verstopfung (1,03 [0,85; 1,25]; 0,744; Median: 6,3 vs. 4,6) und Finanzielle Schwierigkeiten (0,87 [0,68; 1,11]; p=0,257; 37,1 vs. 52,8) wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet (Tabelle 4-50 und Abbildung 4-21 bis Abbildung 4-28).



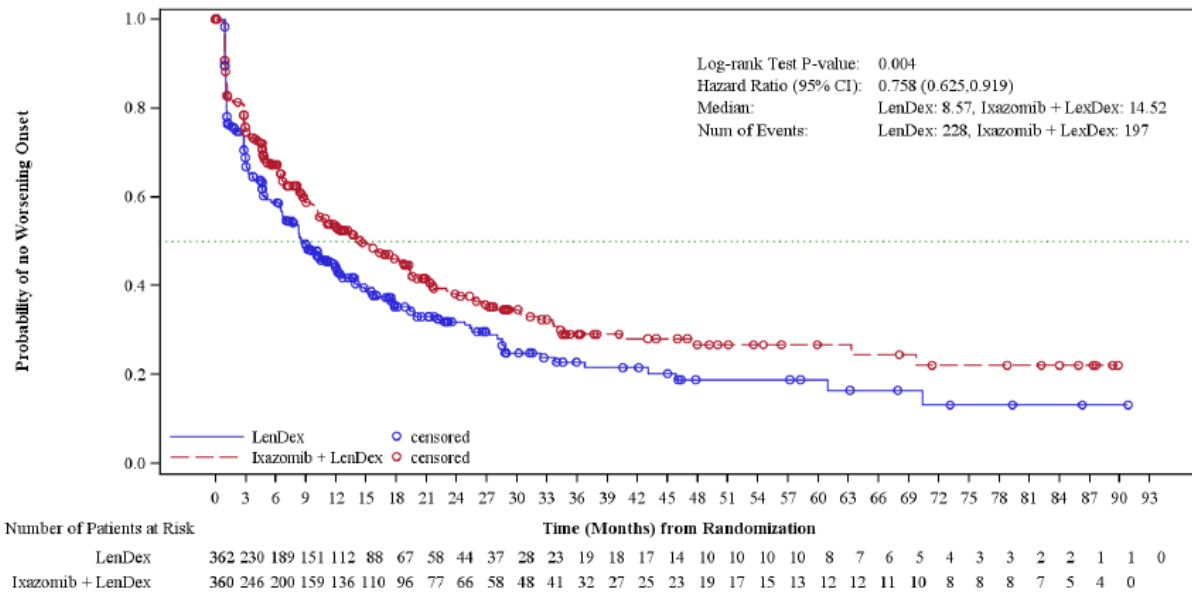


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Appetitverlust aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ref.: AnalysenC16010 (23)

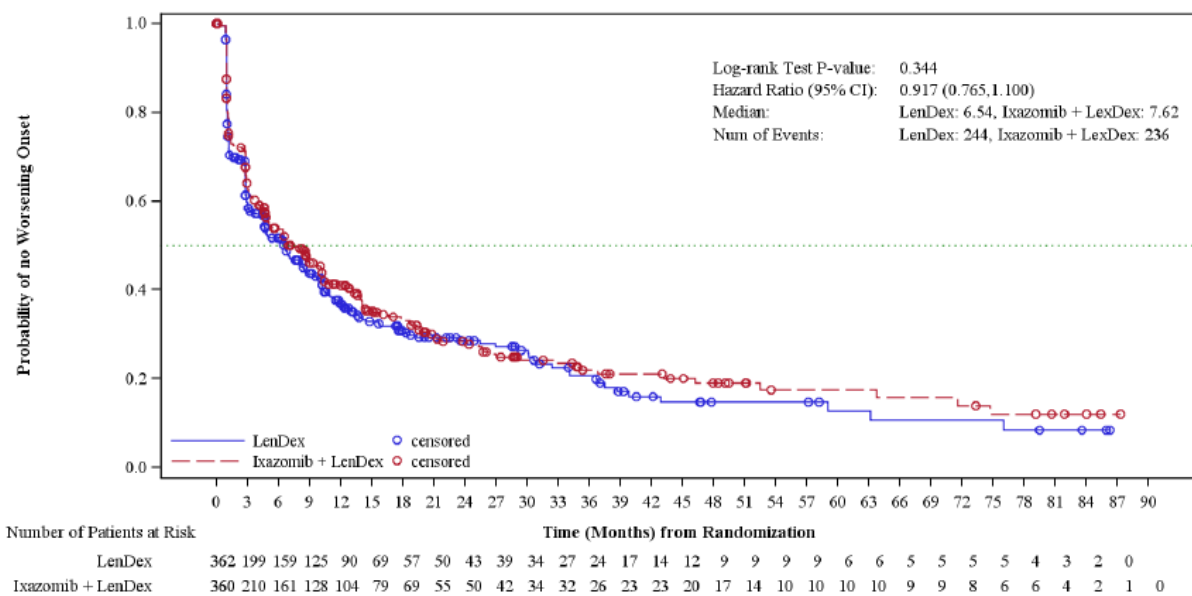


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ref.: AnalysenC16010 (23)

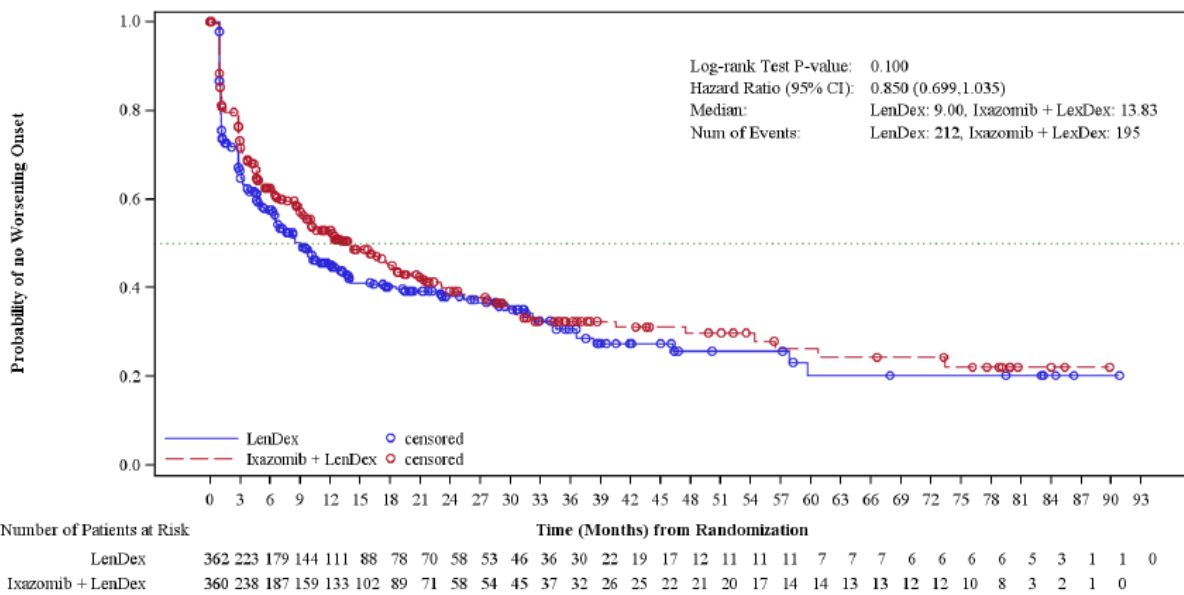


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ref.: AnalysenC16010 (23)

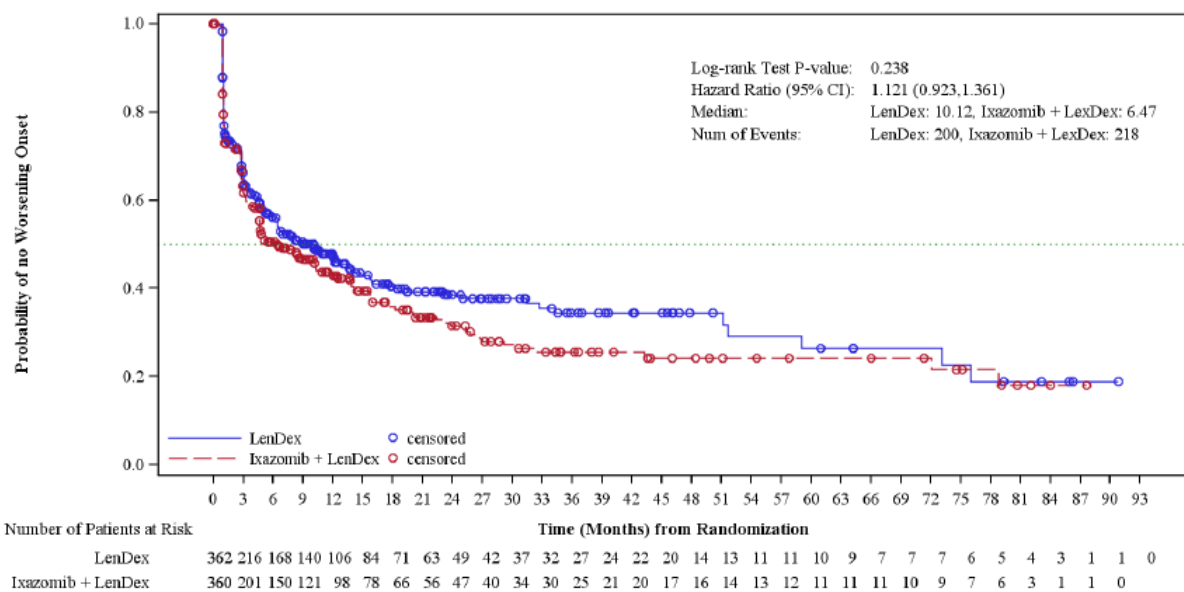


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Schlafstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ref.: AnalysenC16010 (23)

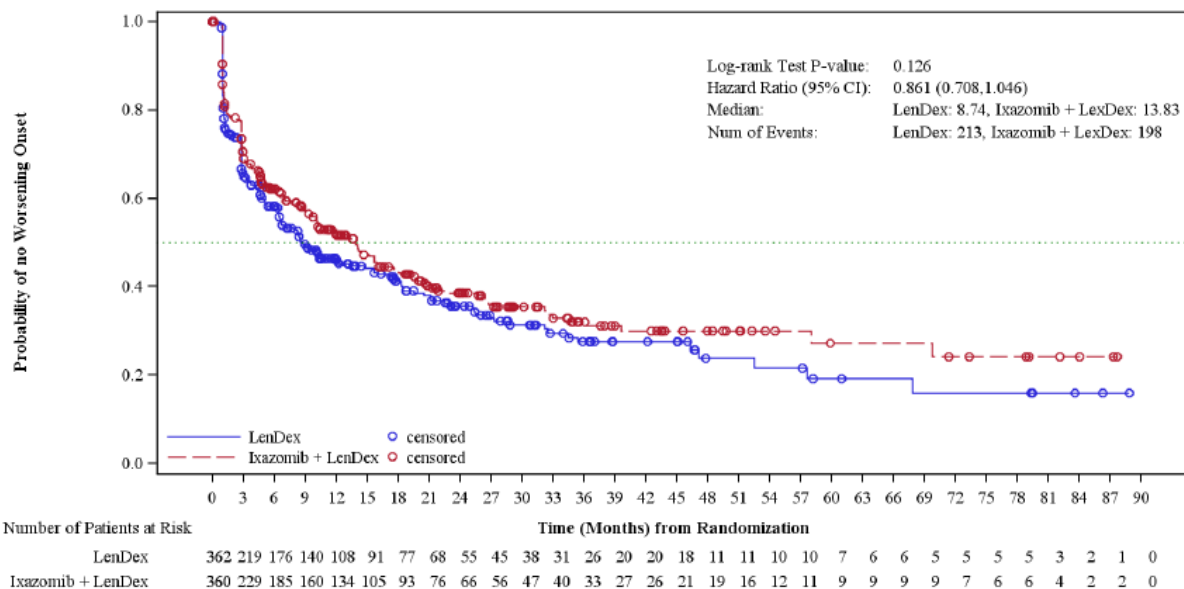


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ref.: Analysen C16010 (23)

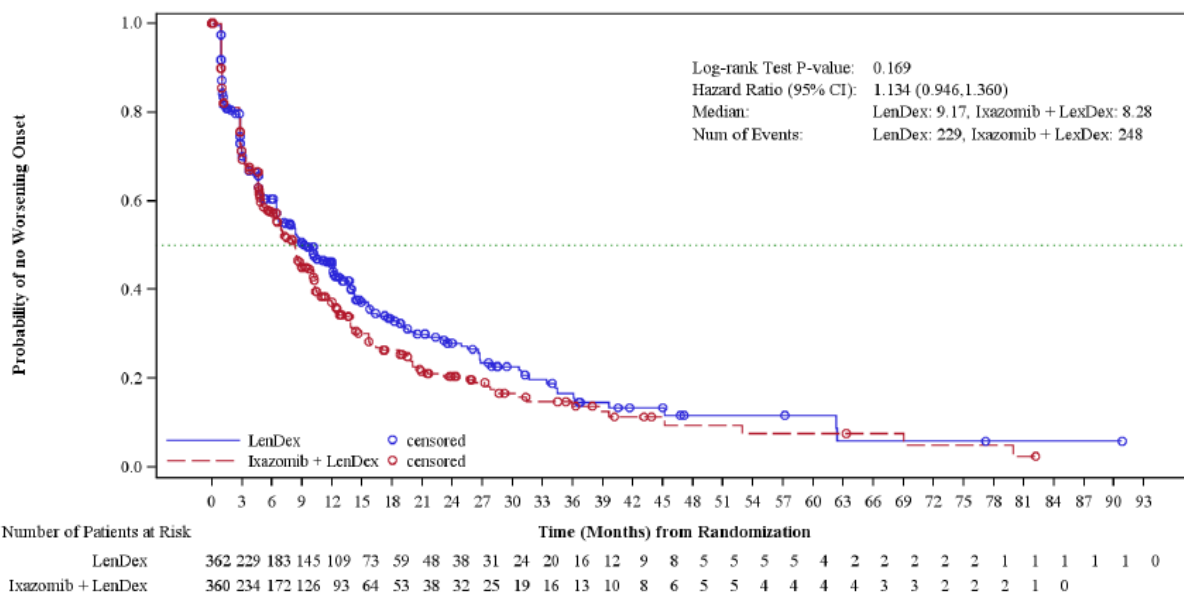


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ref.: Analysen C16010 (23)

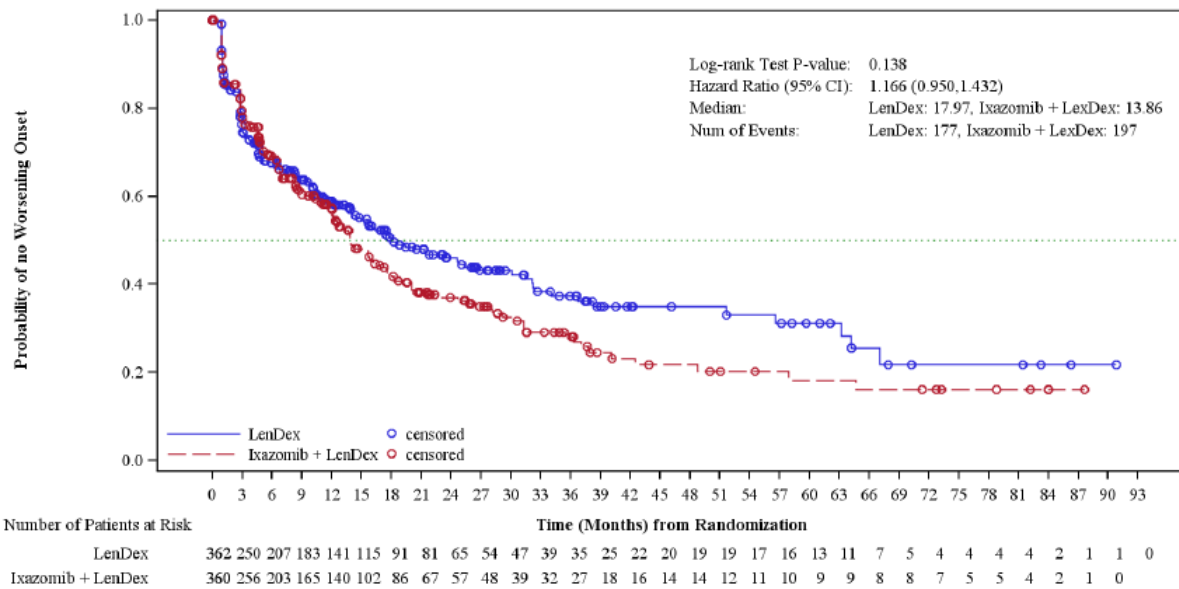


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Übelkeit und Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ref.: AnalysenC16010 (23)

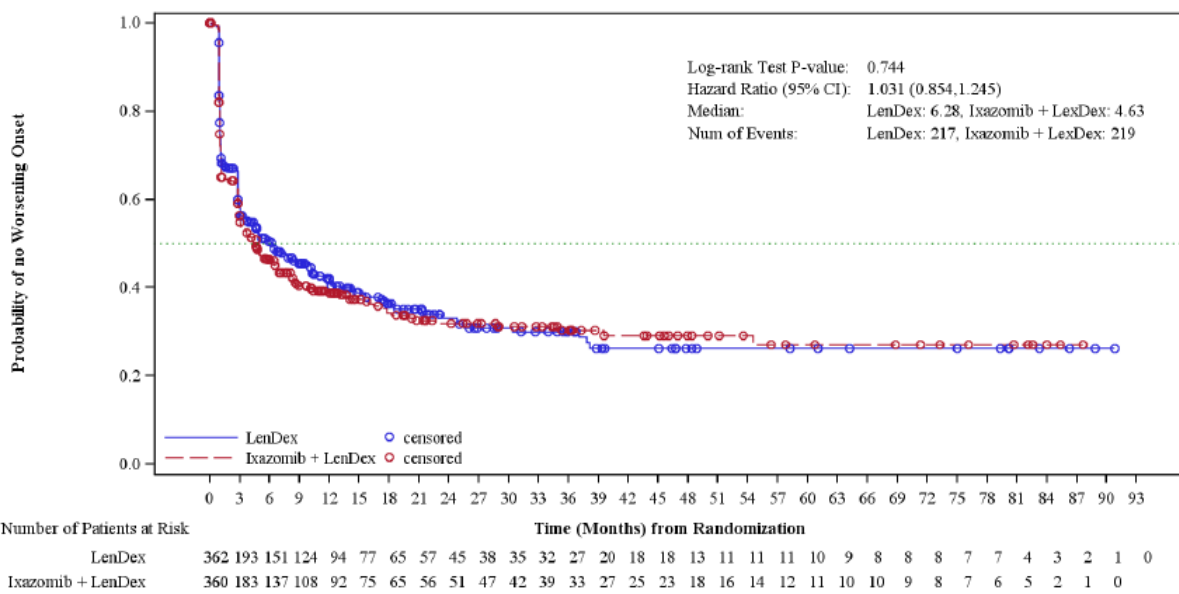


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Verstopfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ref.: AnalysenC16010 (23)

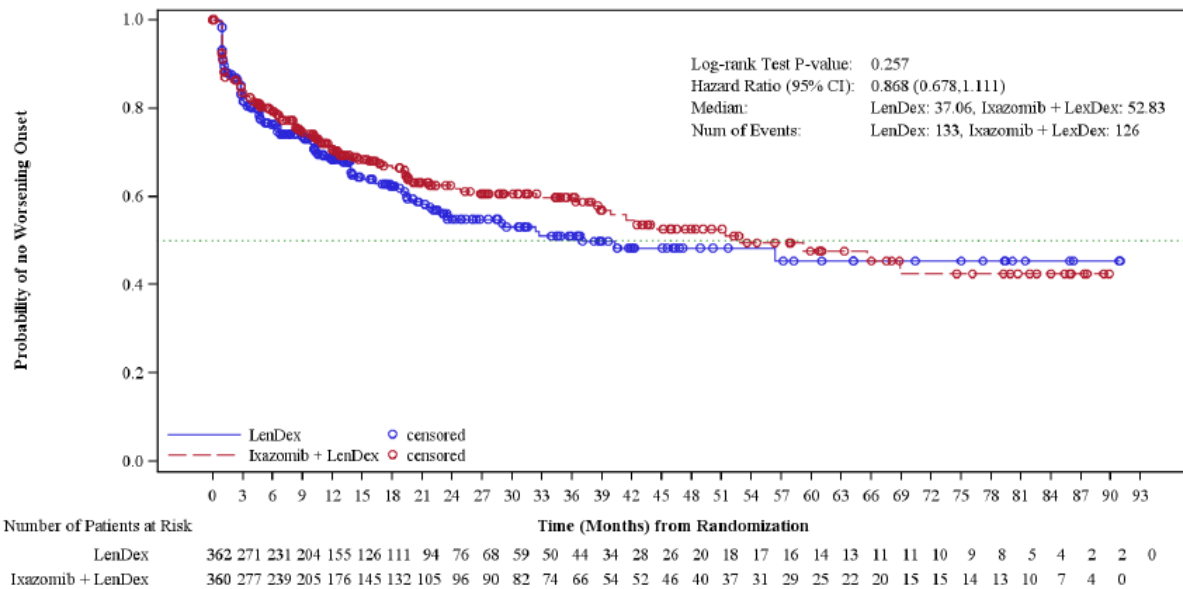


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Finanzielle Schwierigkeiten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ref.: AnalysenC16010 (23)

*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.*

Nicht zutreffend.

**4.3.1.3.1.2.8 Symptomatik gemäß EORTC QLQ-MY20 – RCT**

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von Symptomatik gemäß EORTC QLQ-MY20

Studie	Operationalisierung
C16010	<p>Die Symptomatik wurde anhand des Fragebogens EORTC QLQ-MY20 erfasst. Der EORTC QLQ-MY20 ist ein Fragebogen zur Erhebung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität beim Multiplen Myelom. Er besteht aus den Multi-Item-Skalen Krankheitssymptome, Nebenwirkungen der Behandlung und Zukunftsperspektive sowie der Einzel-Item-Skala Körperwahrnehmung (55).</p> <p>Für die Bewertung der Symptomatik in der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Skalen Krankheitssymptome und Nebenwirkungen der Behandlung herangezogen. Die Auswertung erfolgte gemäß Validierung des Fragebogens. Die Werte wurden jeweils in Werte zwischen 1 und 100 transformiert. Ein höherer Wert entspricht einer höheren Symptomlast.</p> <p><b>Analysen</b></p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Der Fragebogen sollten zu den Behandlungszyklen 1 und 2 und anschließend zu jedem geradzahligen Behandlungszyklus bis zum Behandlungsende sowie im Rahmen des PFS-FU (alle 4 Wochen) ausgefüllt werden. Die Patienten dokumentierten ihre Symptomatik in einer in die jeweilige Landessprache übersetzten und validierten Version des Fragebogens. Dies erfolgte zu Beginn der Studienvisiten vor allen anderen Untersuchungen.</p> <p><u>Responderanalysen</u></p> <p>Zur Beurteilung der Symptomatik wurden post hoc spezifizierte Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des jeweiligen Symptoms durchgeführt. Diese war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Zunahme des Scores um mindestens 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) gegenüber dem Baseline-Wert, die gemäß den Allgemeinen Methoden Version 6.0 des IQWiG einen klinisch relevanten Unterschied definiert (52).</p> <p>Für die Responderanalyse wurden Patienten der ITT-Population berücksichtigt. Patienten, bei denen kein Ereignis eintrat, wurden zum Tag der letzten verfügbaren Messung bzw. zum Todeszeitpunkt zensiert. Patienten, die den Fragebogen zu keinem Zeitpunkt ausfüllten, wurden zum Tag der Randomisierung zensiert. Die Ergebnisse zu den jeweiligen Symptomskalen werden als Anzahl an Ereignissen, der medianen Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses mit 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie als Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt.</p> <p><u>Beobachtungszeitraum</u></p> <p>Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf der finalen Analysen vom 28. September 2020 mit einem medianen Follow-up von 85,1 Monaten im LenDex-Arm und 85,0 Monaten im IxaLenDex-Arm. Die endpunktspezifische mediane Beobachtungs- bzw. Nachbeobachtungsdauer lag bei 16,9 Monaten im LenDex-Arm und 19,7 Monaten im IxaLenDex-Arm.</p>
Ref.: CSP Amendment 3, Analysen C16010 (23, 86)	

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

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

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik gemäß EORTC QLQ-MY20 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
C16010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Für die Studie C16010 ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig, siehe Abschnitt 4.3.1.2.2.

Für die Analyse der Symptomatik wurden alle Patienten der ITT-Population (Original-Protokoll-Population) herangezogen, für die Daten verfügbar waren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden alle Behandlungszyklen sowie Nachbeobachtungszeitraum ausgewertet. Die Anzahl der Patienten unter Studienmedikation und der Rücklauf der Fragebögen pro Behandlungszyklus sind in Tabelle 4-53 dargestellt. Die Endpunkterheber waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-MY20 in der Studie C16010 wird als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik gemäß EORTC QLQ-MY20 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-53: Rücklaufquoten für Fragebogen EORTC QLQ-MY20

Studie:C16010  Zyklus (jeweils Tag 1)	Placebo + LenDex N=362		Ixazomib + LenDex N=360	
	Erhalten/Erwartet n/N* (%)	Erhalten/ITT- Population in %	Erhalten/Erwartet n/N* (%)	Erhalten/ITT- Population in %
Zyklus 1	348/362 (96,1)	96,1	335/360 (93,1)	93,1
Zyklus 2	342/352 (97,2)	94,5	328/360 (91,1)	91,1
Zyklus 4	306/329 (93,0)	84,5	314/328 (95,7)	87,2
Zyklus 6	283/301 (94,0)	78,2	282/299 (94,3)	78,3
Zyklus 8	261/281 (92,9)	72,1	259/273 (94,9)	71,9
Zyklus 10	241/259 (93,1)	66,9	232/250 (92,8)	64,4
Zyklus 12	221/232 (95,3)	61,0	220/231 (95,2)	61,1
Zyklus 14	202/209 (96,7)	55,8	198/210 (94,3)	55,0
Zyklus 16	181/185 (97,8)	50,0	184/191 (96,3)	51,1
Zyklus 18	165/171 (96,5)	45,6	173/181 (95,6)	48,1
Zyklus 20	148/154 (96,1)	40,9	165/168 (99,2)	45,8
Zyklus 22	136/145 (93,8)	37,6	144/150 (96,0)	40,0
Zyklus 24	133/135 (98,5)	36,7	126/134 (94,0)	35,0
Zyklus 26	118/123 (95,9)	32,6	122/128 (95,3)	33,9
Zyklus 28	103/109 (94,5)	28,5	121/125 (96,8)	33,6
Zyklus 30	95/101 (94,1)	26,2	111/115 (96,5)	30,8
Zyklus 32	86/91 (94,5)	23,8	104/106 (98,1)	28,9
Zyklus 34	84/86 (97,7)	23,2	100/101 (99,0)	27,8
Zyklus 36	75/80 (93,8)	20,7	87/94 (92,6)	24,2
Zyklus 38	70/72 (97,2)	19,3	81/87 (93,1)	22,5
Zyklus 40	62/66 (93,9)	17,1	75/79 (94,9)	20,8
Zyklus 42	59/60 (98,3)	16,3	70/76 (92,1)	19,4
Zyklus 44	55/58 (94,8)	15,2	68/73 (93,2)	18,9
Zyklus 46	52/54 (96,3)	14,4	59/67 (88,1)	16,4
Zyklus 48	48/49 (98,0)	13,3	61/64 (95,3)	16,9
Zyklus 50	43/45 (95,6)	11,9	60/63 (95,2)	16,7
Zyklus 52	42/43 (97,7)	11,6	52/55 (94,5)	14,4
Zyklus 54	40/41 (97,6)	11,0	52/55 (94,5)	14,4



Zyklus 56	39/39 (100)	10,8	48/52 (92,3)	13,3
Zyklus 58	38/39 (97,4)	10,5	43/49 (87,8)	11,9
Zyklus 60	36/39 (92,3)	9,9	43/47 (91,5)	11,9
Zyklus 62	35/38 (92,1)	9,7	41/44 (93,2)	11,4
Zyklus 64	36/36 (100)	9,9	39/41 (95,1)	10,8
Zyklus 66	31/33 (93,9)	8,6	34/39 (87,2)	9,4
Zyklus 68	30/30 (90,9)	8,3	34/35 (97,1)	9,4
Zyklus 70	27/27 (81,8)	7,5	31/35 (88,6)	8,6
Zyklus 72	24/26 (92,3)	6,6	29/31 (93,5)	8,1
Zyklus 74	22/23 (95,7)	6,1	28/30 (93,3)	7,8
Zyklus 76	21/22 (95,5)	5,8	27/29 (93,1)	7,5
Zyklus 78	21/21 (100)	5,8	25/26 (96,2)	6,9
Zyklus 80	20/20 (100)	5,5	23/25 (92,0)	6,4
Zyklus 82	17/17 (100)	4,7	18/19 (94,7)	5,0
Zyklus 84	14/17 (82,4)	3,9	16/18 (88,9)	4,4
Zyklus 86	11/12 (91,7)	3,0	14/16 (87,5)	3,9
Zyklus 88	11/11 (100)	3,0	13/14 (92,9)	3,6
Zyklus 90	10/10 (100)	2,8	8/12 (66,7)	2,2
Zyklus 92	5/6 (83,3)	1,4	5/6 (83,3)	1,4
Zyklus 94	2/4 (50,0)	0,6	4/4 (100)	1,1
Zyklus 96	2/2 (100)	0,6	3/3 (100)	0,8
Zyklus 98	1/1 (100)	0,3	1/1 (100)	0,3
Zyklus 100	1/1 (100)	0,3	0/0 (0)	0
Behandlungsende	260/330 (78,8)	71,8	252/334 (75,4)	70,0
PFS FU 1	32/52 (61,5)	8,8	49/59 (83,1)	13,6
PFS FU 2	32/44 (72,3)	8,8	42/54 (77,8)	11,7
PFS FU 3	27/37 (73,0)	7,5	37/44 (84,1)	10,3
PFS FU 4	25/34 (73,5)	6,9	31/38 (81,6)	8,6
PFS FU 5	22/31 (71,0)	6,1	25/32 (78,1)	6,9
PFS FU 6	21/27 (77,8)	5,8	26/29 (89,7)	7,2
PFS FU 7	19/25 (76,0)	5,2	21/25 (84,0)	5,8
PFS FU 8	18/22 (81,8)	5,0	20/22 (90,9)	5,6
PFS FU 9	20/21 (95,2)	5,5	18/19 (94,7)	5,0

PFS FU 10	19/20 (95,0)	5,2	16/17 (94,1)	4,4
PFS FU 11	17/18 (94,4)	4,7	15/16 (93,8)	4,2
PFS FU 12	16/18 (88,9)	4,4	11/13 (84,6)	3,1
PFS FU 13	14/17 (82,4)	3,9	11/11 (100)	3,1
PFS FU 14	8/12 (66,7)	2,2	10/11 (90,9)	2,8
PFS FU 15	9/11 (81,8)	2,5	6/8 (75,0)	1,7
PFS FU 16	9/10 (90,0)	2,5	8/8 (100)	2,2
PFS FU 17	9/9 (100)	2,5	6/8 (75,0)	1,7
PFS FU 18	6/9 (66,7)	1,7	5/6 (83,3)	1,4
PFS FU 19	7/8 (87,5)	1,9	4/6 (66,7)	1,1
PFS FU 20	5/7 (71,4)	1,4	3/6 (50,0)	0,8
PFS FU 21	5/6 (83,3)	1,4	5/5 (100)	1,4
PFS FU 22	4/4 (100)	1,1	3/4 (75,0)	0,8
PFS FU 23	3/4 (75,0)	0,8	3/3 (100)	0,8
PFS FU 24	4/4 (100)	1,1	2/3 (66,7)	0,6
PFS FU 25	3/4 (75,0)	0,8	2/2 (100)	0,6
PFS FU 26	4/4 (100)	1,1	2/2 (100)	0,6
PFS FU 27	2/3 (66,7)	0,6	2/2 (100)	0,6
PFS FU 28	2/3 (66,7)	0,6	0/1 (0)	0
PFS FU 29	3/3 (100)	0,8	0/0 (0)	0
PFS FU 30	1/1 (100)	0,3	0/0 (0)	0

\*Anzahl der Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben und unter Behandlung waren

PFS FU: Nachbeobachtung der Patienten in Bezug auf das progressionsfreie Überleben

Ref.: Analysen C16010 (23)

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Symptomatik gemäß EORTC QLQ-MY20 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: C16010 Endpunkt: Symptomatik (EORTC QLQ-MY20)	Hauptanalyse				
	Placebo + LenDex N=362		Ixazomib + LenDex N=360		Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex
Population: ITT-Population	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert <sup>#</sup>
<b>Zeit bis zur ersten Verschlechterung — MID 15 %</b>					
Krankheitssymptome	149 (41,2)	28,6	142 (39,4)	36,3	0,90 [0,72; 1,14] 0,384
Nebenwirkungen der Behandlung	149 (41,2)	28,8	153 (42,5)	26,7	0,99 [0,79; 1,24] 0,907
<small>*geschätzt mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) als Stratifizierungsfaktoren  <sup>#</sup>berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III)            ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht            Ref.: Analysen C16010 (23)</small>					

Für den Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-MY20) zeigten sich in den Responderanalysen zur erstmaligen Verschlechterung (definiert über eine MID von 15 %) von Krankheitssymptome und Nebenwirkungen der Behandlung keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Das Hazard Ratio für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung von Krankheitssymptome betrug 0,90 (95 %-KI: [0,72; 1,14]; p=0,384) bei einer medianen Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses von 28,6 Monaten im Placebo-Arm und 36,3 Monaten im Ixazomib-Arm. Das entsprechende Hazard Ratio für die erstmalige Verschlechterung von Nebenwirkungen der Behandlung lag bei 0,99 (95 %-KI: [0,79; 1,24]; p=0,907), die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses bei 28,8 Monaten im Placebo-Arm und 26,7 Monaten im Ixazomib-Arm (Tabelle 4-54).

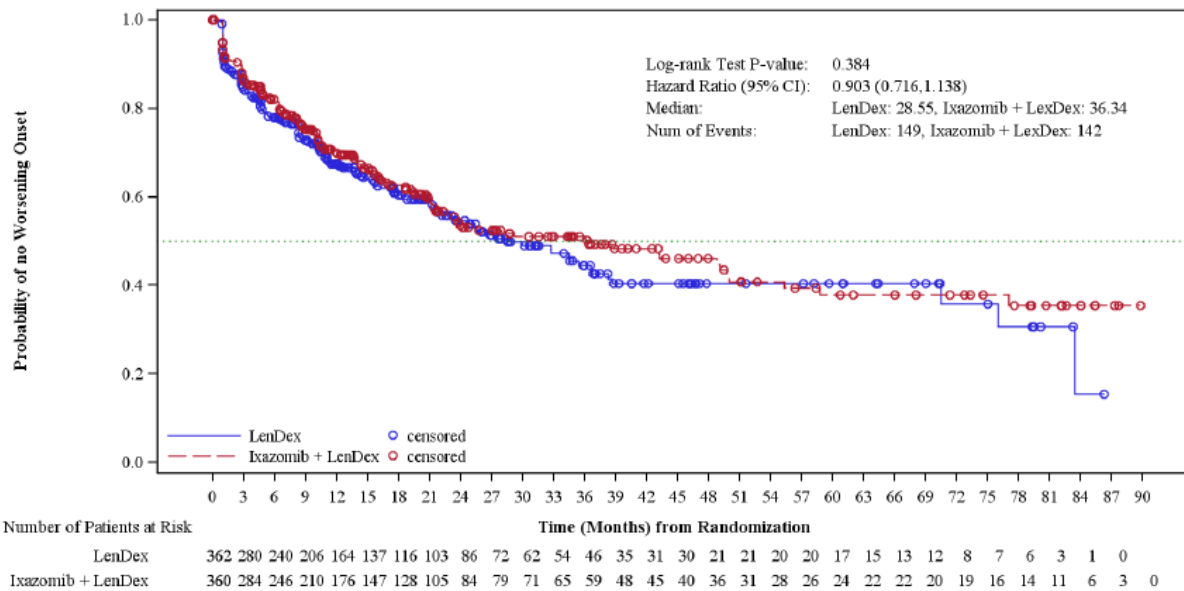


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Krankheitssymptomen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
 Ref.: Analysen C16010 (23)

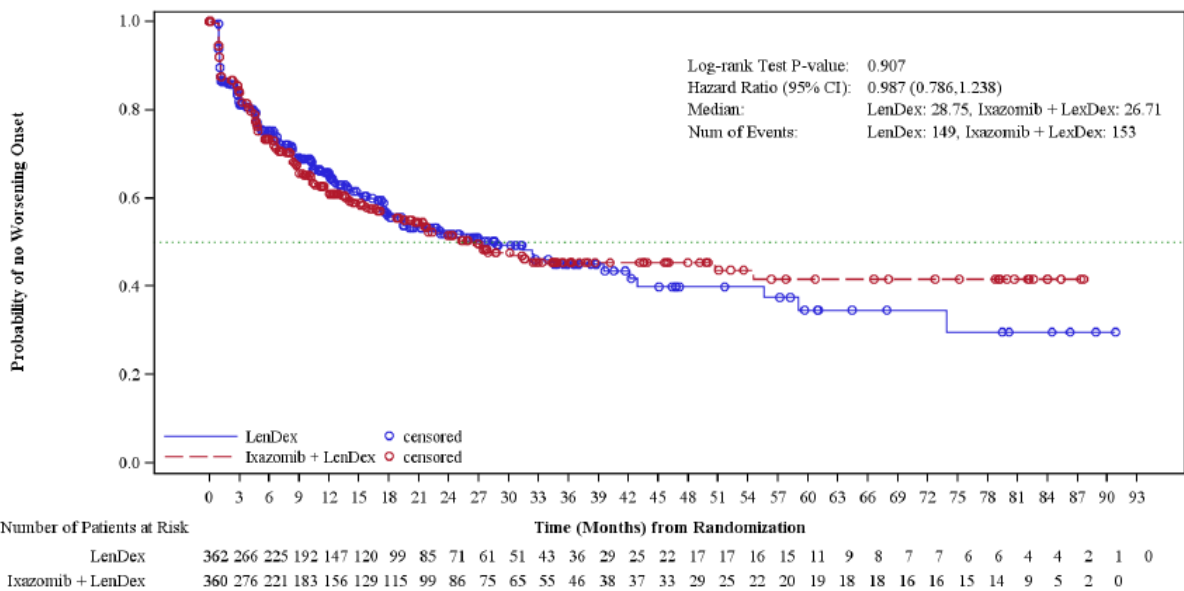


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Nebenwirkungen der Behandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
 Ref.: Analysen C16010 (23)

### 4.3.13.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

#### 4.3.13.1.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – RCT

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
C16010	<p>Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst. Der EORTC QLQ-C30 ist ein Fragebogen zur Erhebung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebserkrankungen. Er besteht aus 30 Items und erfasst die Domänen Körperliche Funktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion und Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, die Symptome Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Fatigue, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Verstopfung sowie finanzielle Schwierigkeiten durch die Behandlung. Einige Domänen werden als Multi-Item-Skalen ausgewertet, andere als Einzelitems.</p> <p>Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der vorliegenden Nutzenbewertung werden die einzelnen Funktionsskalen und der allgemeine Gesundheitszustand/die Lebensqualität herangezogen. Die Auswertung erfolgte gemäß Validierung des Fragebogens. Die Werte wurden jeweils in Werte zwischen 1 und 100 transformiert. Ein höherer Wert entspricht einer höheren Lebensqualität bzw. einem besseren Empfinden.</p> <p><b>Analysen</b></p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Der Fragebogen sollten zu den Behandlungszyklen 1 und 2 und anschließend zu jedem geradzahligem Behandlungszyklus bis zum Behandlungsende sowie im Rahmen des PFS-FU (alle 4 Wochen) ausgefüllt werden. Die Patienten dokumentierten ihre Symptomatik in einer in die jeweilige Landessprache übersetzten und validierten Version des Fragebogens. Dies erfolgte zu Beginn der Studienvisiten vor allen anderen Untersuchungen.</p> <p><u>Responderanalysen</u></p> <p>Zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden post hoc spezifizierte Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Funktion bzw. des allgemeinen Gesundheitszustands/der Lebensqualität durchgeführt. Diese war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Abnahme des Scores um mindestens 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) gegenüber dem Baseline-Wert, die gemäß den Allgemeinen Methoden Version 6.0 des IQWiG einen klinisch relevanten Unterschied definiert (52).</p> <p>Für die Responderanalyse wurden Patienten der ITT-Population berücksichtigt. Patienten, bei denen kein Ereignis eintrat, wurden zum Tag der letzten verfügbaren Messung bzw. zum Todeszeitpunkt zensiert. Patienten, die den Fragebogen zu keinem Zeitpunkt ausfüllten, wurden zum Tag der Randomisierung zensiert. Die Ergebnisse zu den jeweiligen Symptomskalen werden als Anzahl an Ereignissen, der medianen Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses mit 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie als Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt.</p>

<p><b>Beobachtungszeitraum</b></p> <p>Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf der finalen Analysen vom 28. September 2020 mit einem medianen Follow-up von 85,1 Monaten im LenDex-Arm und 85,0 Monaten im IxaLenDex-Arm. Die endpunktspezifische mediane Beobachtungs- bzw. Nachbeobachtungsdauer lag bei 16,9 Monaten im LenDex-Arm und 19,5 Monaten im IxaLenDex-Arm.</p>
<p>Ref.: CSP Amendment 3; Analysen C16010 (23, 86)</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 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C16010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Für die Studie C16010 ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig, siehe Abschnitt 4.3.1.2.2.

Für die Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden alle Patienten der ITT-Population (Original-Protokoll-Population) herangezogen, für die Daten verfügbar waren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden alle Behandlungszyklen sowie Nachbeobachtungszeitraum ausgewertet. Die Anzahl der Patienten unter Studienmedikation und der Rücklauf der Fragebögen pro Behandlungszyklus sind in Tabelle 4-57 dargestellt. Die Endpunkterheber waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Studie C16010 wird als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-57: Rücklaufquoten für Fragebogen EORTC QLQ-C30

Studie:C16010  Zyklus (jeweils Tag 1)	Placebo + LenDex N=362		Ixazomib + LenDex N=360	
	Erhalten/Erwartet n/N* (%)	Erhalten/ITT- Population in %	Erhalten/Erwartet n/N* (%)	Erhalten/ITT- Population in %
Zyklus 1	349/362 (96,4)	96,4	337/360 (93,6)	93,6
Zyklus 2	343/352 (97,4)	94,8	330/360 (91,7)	91,7
Zyklus 4	309/329 (93,9)	85,4	313/328 (95,4)	86,9
Zyklus 6	285/301 (94,7)	78,7	283/299 (94,6)	78,6
Zyklus 8	260/281 (92,5)	71,8	259/273 (94,9)	71,9
Zyklus 10	242/259 (93,4)	66,9	233/250 (93,2)	64,7
Zyklus 12	221/232 (95,3)	61,0	220/231 (95,2)	61,1
Zyklus 14	201/209 (96,2)	55,5	198/210 (94,3)	55,0
Zyklus 16	181/185 (97,8)	50,0	185/191 (96,9)	51,4
Zyklus 18	165/171 (96,5)	45,6	173/181 (95,6)	48,1
Zyklus 20	150/154 (97,4)	41,4	164/168 (97,6)	45,6
Zyklus 22	137/145 (94,5)	37,8	144/150 (96,0)	40,0
Zyklus 24	133/135 (98,5)	36,7	126/134 (94,0)	35,0
Zyklus 26	118/123 (95,9)	32,6	123/128 (96,1)	34,2
Zyklus 28	103/109 (94,5)	28,5	121/125 (96,8)	33,6
Zyklus 30	95/101 (94,1)	26,2	112/115 (97,4)	31,1
Zyklus 32	86/91 (94,5)	23,8	104/106 (98,1)	28,9
Zyklus 34	84/86 (97,7)	23,2	100/101 (99,0)	27,8
Zyklus 36	75/80 (93,8)	20,7	88/94 (93,6)	24,4
Zyklus 38	70/72 (97,2)	19,3	81/87 (93,1)	22,5
Zyklus 40	62/66 (93,9)	17,1	76/79 (96,2)	21,1
Zyklus 42	59/60 (98,3)	16,3	70/76 (92,1)	19,4
Zyklus 44	56/58 (96,6)	15,5	68/73 (93,2)	18,9
Zyklus 46	52/54 (96,3)	14,4	61/67 (91,0)	16,9
Zyklus 48	48/49 (98,0)	13,3	61/64 (95,3)	16,9
Zyklus 50	43/45 (95,6)	11,9	60/63 (95,2)	16,7
Zyklus 52	42/43 (97,7)	11,7	52/55 (94,5)	14,4
Zyklus 54	40/41 (97,6)	11,0	52/55 (94,5)	14,4

Zyklus 56	39/39 (100)	10,8	47/52 (90,4)	13,1
Zyklus 58	38/39 (97,4)	10,5	44/49 (89,8)	12,2
Zyklus 60	37/39 (94,9)	10,2	43/47 (91,5)	11,9
Zyklus 62	35/38 (92,1)	9,7	41/44 (93,2)	11,4
Zyklus 64	36/36 (100)	9,9	39/41 (95,1)	10,8
Zyklus 66	31/33 (93,9)	8,6	34/39 (87,2)	9,4
Zyklus 68	30/30 (100)	8,3	33/35 (94,3)	9,2
Zyklus 70	27/27 (100)	5,5	32/35 (91,4)	8,9
Zyklus 72	24/26 (92,3)	6,6	29/31 (93,5)	8,1
Zyklus 74	22/23 (95,7)	6,1	28/30 (93,3)	7,8
Zyklus 76	21/22 (95,5)	5,8	27/29 (93,1)	7,5
Zyklus 78	21/21 (100)	5,8	24/26 (92,3)	6,7
Zyklus 80	20/20 (100)	5,5	23/25 (92,0)	6,4
Zyklus 82	17/17 (100)	4,7	18/19 (94,7)	5,0
Zyklus 84	14/17 (82,4)	3,9	15/18 (83,3)	4,2
Zyklus 86	11/12 (91,7)	3,0	14/16 (87,5)	3,9
Zyklus 88	11/11 (100)	3,0	13/14 (92,9)	3,6
Zyklus 90	10/10 (100)	2,8	8/12 (66,7)	2,2
Zyklus 92	5/6 (83,3)	1,4	5/6 (83,3)	1,4
Zyklus 94	2/4 (50,0)	0,6	4/4 (100)	1,1
Zyklus 96	2/2 (100)	0,6	3/3 (100)	0,8
Zyklus 98	1/1 (100)	0,3	1/1 (100)	0,3
Zyklus 100	1/1 (100)	0,3	0/0 (0)	0
Behandlungsende	262/330 (79,4)	72,4	254/334 (76,0)	70,6
PFS FU 1	32/52 (61,5)	8,8	49/59 (83,1)	13,6
PFS FU 2	32/44 (72,3)	8,8	43/54 (79,6)	11,9
PFS FU 3	27/37 (73,0)	7,5	37/44 (84,1)	10,3
PFS FU 4	25/34 (73,5)	6,9	31/38 (81,6)	8,6
PFS FU 5	22/31 (71,0)	6,1	25/32 (78,1)	6,9
PFS FU 6	21/27 (77,8)	5,8	26/29 (89,7)	7,2
PFS FU 7	19/25 (76,0)	5,2	21/25 (84,0)	5,8
PFS FU 8	18/22 (81,8)	5,0	20/22 (90,9)	5,6
PFS FU 9	20/21 (95,2)	5,5	18/19 (94,7)	5,0
PFS FU 10	19/20 (95,0)	5,2	16/17 (94,1)	4,4



PFS FU 11	17/18 (94,4)	4,7	15/16 (93,8)	4,2
PFS FU 12	16/18 (88,9)	4,4	11/13 (84,6)	3,1
PFS FU 13	14/17 (82,4)	3,9	11/11 (100)	3,1
PFS FU 14	8/12 (66,7)	2,2	10/11 (90,9)	2,8
PFS FU 15	9/11 (81,8)	2,5	6/8 (75,0)	1,7
PFS FU 16	9/10 (90,0)	2,5	8/8 (100)	2,2
PFS FU 17	9/9 (100)	2,5	6/8 (75,0)	1,7
PFS FU 18	6/9 (66,7)	1,7	5/6 (3,3)	1,4
PFS FU 19	6/8 (75,0)	1,7	4/6 (66,7)	1,1
PFS FU 20	5/7 (71,4)	1,4	3/6 (50,0)	0,8
PFS FU 21	5/6 (83,3)	1,4	5/5 (100)	1,4
PFS FU 22	4/4 (100)	1,1	3/4 (75,0)	0,8
PFS FU 23	3/4 (75,0)	0,8	3/3 (100)	0,8
PFS FU 24	4/4 (100)	1,1	2/3 (66,7)	0,6
PFS FU 25	3/4 (75,0)	0,8	2/2 (100)	0,6
PFS FU 26	4/4 (100)	1,1	2/2 (100)	0,6
PFS FU 27	2/3 (66,7)	0,6	2/2 (100)	0,6
PFS FU 28	2/3 (66,7)	0,6	0/1 (0)	0
PFS FU 29	3/3 (100)	0,8	0/0 (0)	0
PFS FU 30	1/1 (100)	0,3	0/0 (0)	0
<p>*Anzahl der Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben und unter Behandlung waren  PFS FU: Nachbeobachtung der Patienten in Bezug auf das progressionsfreie Überleben; OS FU:  Nachbeobachtung der Patienten in Bezug auf das Gesamtüberleben  Ref.: Analysen C16010 (23)</p>				

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: C16010 Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Hauptanalyse				
	Placebo + LenDex N=362		Ixazomib + LenDex N=360		Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex
Population: ITT-Population	Patienten mit Ereignis n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert <sup>#</sup>
<b>Zeit bis zur ersten Verschlechterung — MID 15 %</b>					
Lebensqualität/allgemeiner Gesundheitszustand	221 (61,0)	8,3	245 (68,1)	4,6	1,21 [1,01; 1,45] 0,038
Körperliche Funktion	163 (45,0)	28,6	144 (40,0)	41,0	0,797 [0,635; 0,999] 0,048
Emotionale Funktion	204 (56,4)	10,2	197 (54,7)	13,8	0,91 [0,75; 1,11] 0,355
Kognitive Funktion	242 (66,9)	5,2	238 (66,1)	6,5	0,98 [0,82; 1,18] 0,833
Soziale Funktion	248 (68,5)	4,6	240 (66,7)	5,1	0,90 [0,76; 1,08] 0,256
Rollenfunktion	240 (66,3)	4,9	238 (66,1)	4,9	0,95 [0,72; 1,14] 0,571
<small>*geschätzt mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) als Stratifizierungsfaktoren  <sup>#</sup>berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III)            ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht            Ref.: Analysen C16010 (23)</small>					

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) zeigte sich in der Responderanalyse zur erstmaligen Verschlechterung (definiert über eine MID von 15 %) von Lebensqualität/allgemeiner Gesundheitszustand ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (HR [95 %-KI]: 1,21 [1,01; 1,45]; p=0,038). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses lag bei 8,25 Monaten im Placebo-Arm und 4,63 Monaten im Ixazomib-Arm.

Für die Skala Körperliche Funktion wurde für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason beobachtet (HR [95 %-KI]: 0,797 [0,635; 0,999]; p=0,048). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses war im Ixazomib-Arm mehr als 12 Monate länger als im Placebo-Arm (41,00 vs. 28,55 Monate).

In den Responderanalysen zur erstmaligen Verschlechterung von Emotionale Funktion (HR [95 %-KI]: 0,91 [0,747; 1,11]; p=0,355; Median: 10,15 vs. 13,83 Monate), Kognitive Funktion (HR [95 %-KI]: 0,98 [0,82; 1,17]; p=0,833; Median: 5,19 vs. 6,47 Monate), Soziale Funktion (HR [95 %-KI]: 0,90 [0,76; 1,08]; p=0,256; Median: 4,63 vs. 5,13 Monate) und Rollenfunktion (HR [95 %-KI]: 0,95 [0,79; 1,14]; p=0,571; Median: 4,86 vs. 4,90 Monate) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

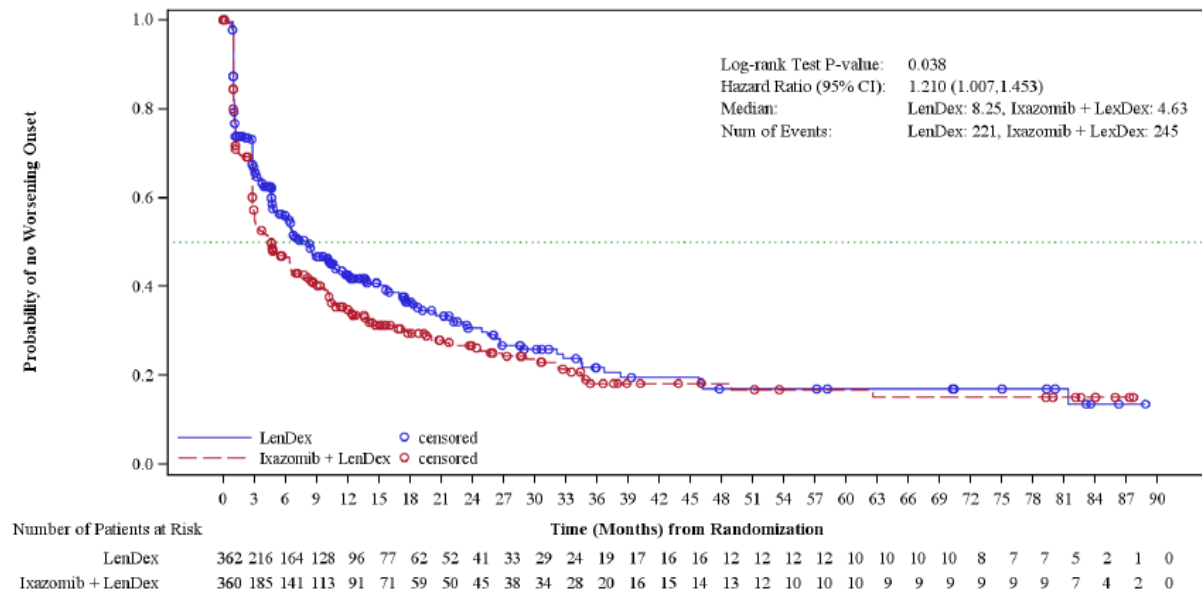


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Lebensqualität/allgemeiner Gesundheitszustand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ref.: Analysen C16010 (23)

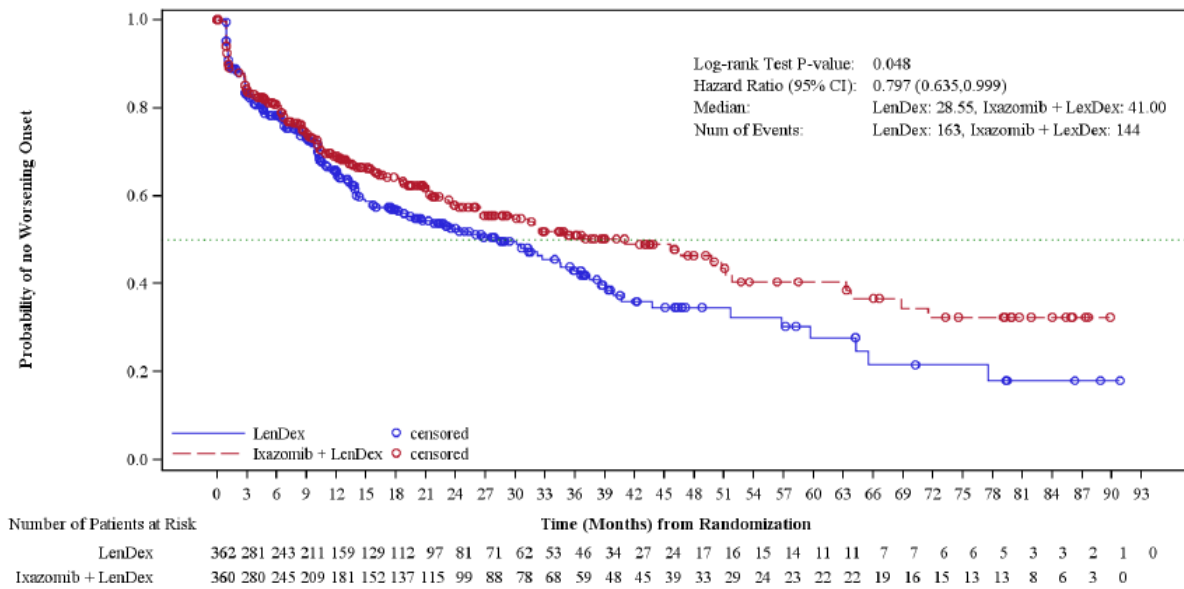


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Körperliche Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
 Ref.: Analysen C16010 (23)

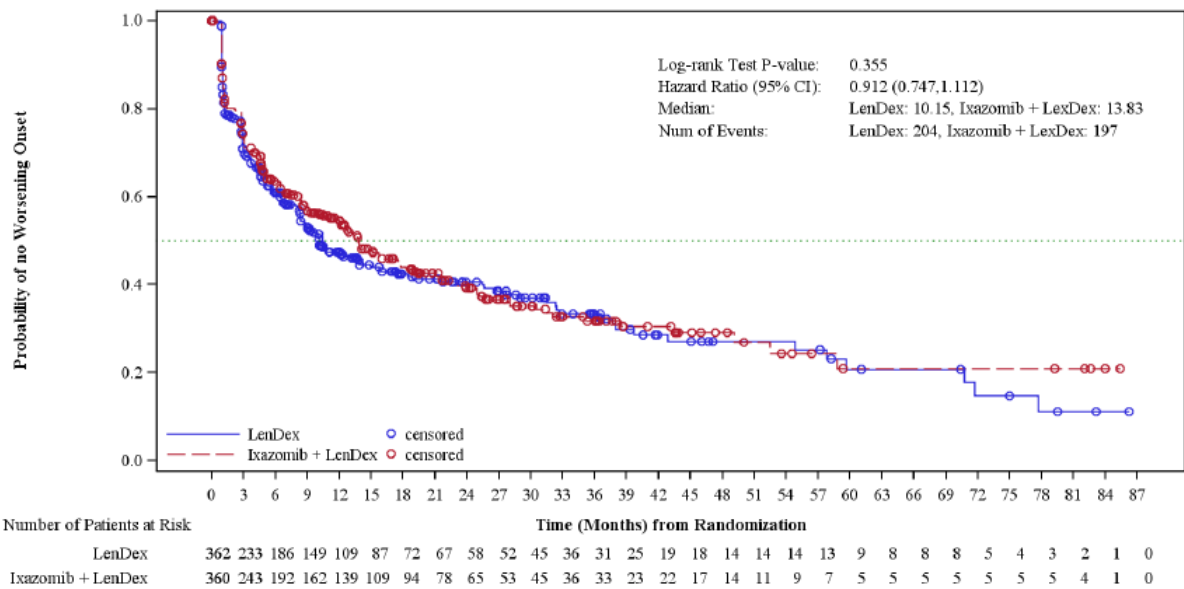


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Emotionale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
 Ref.: Analysen C16010 (23)

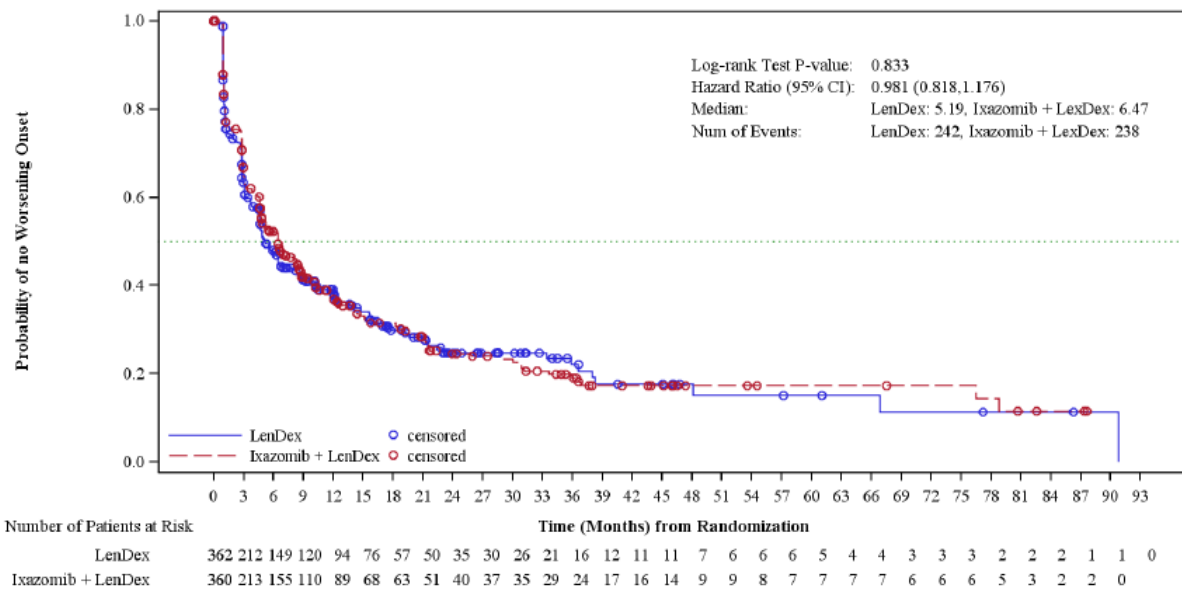


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Kognitive Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
 Ref.: AnalysenC16010 (23)

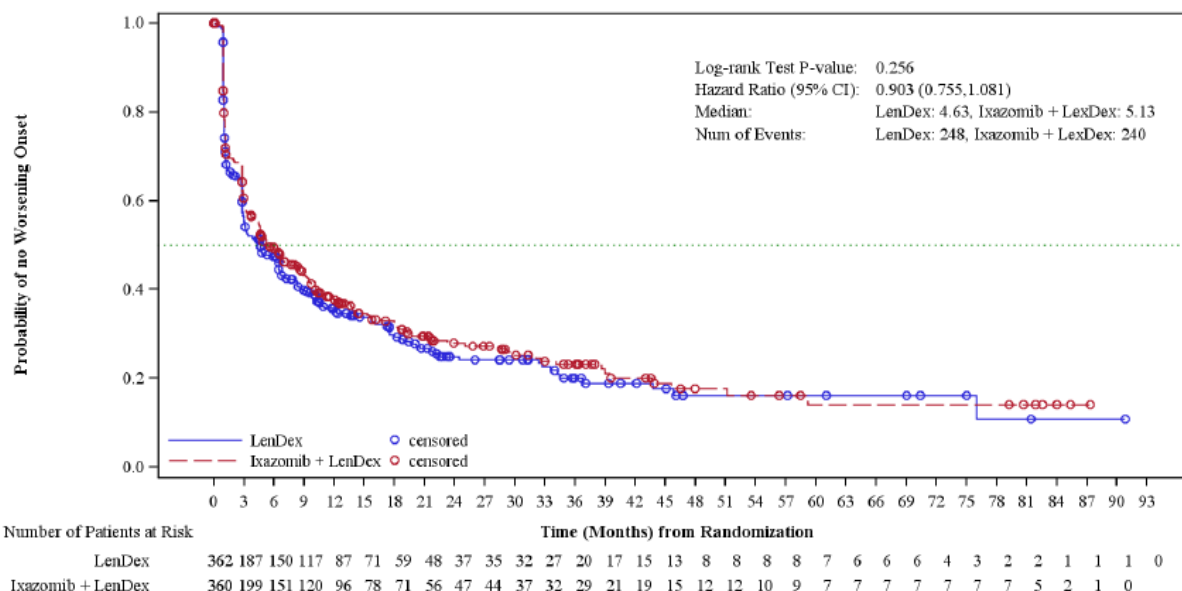


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Soziale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel  
 Ref.: AnalysenC16010 (23)

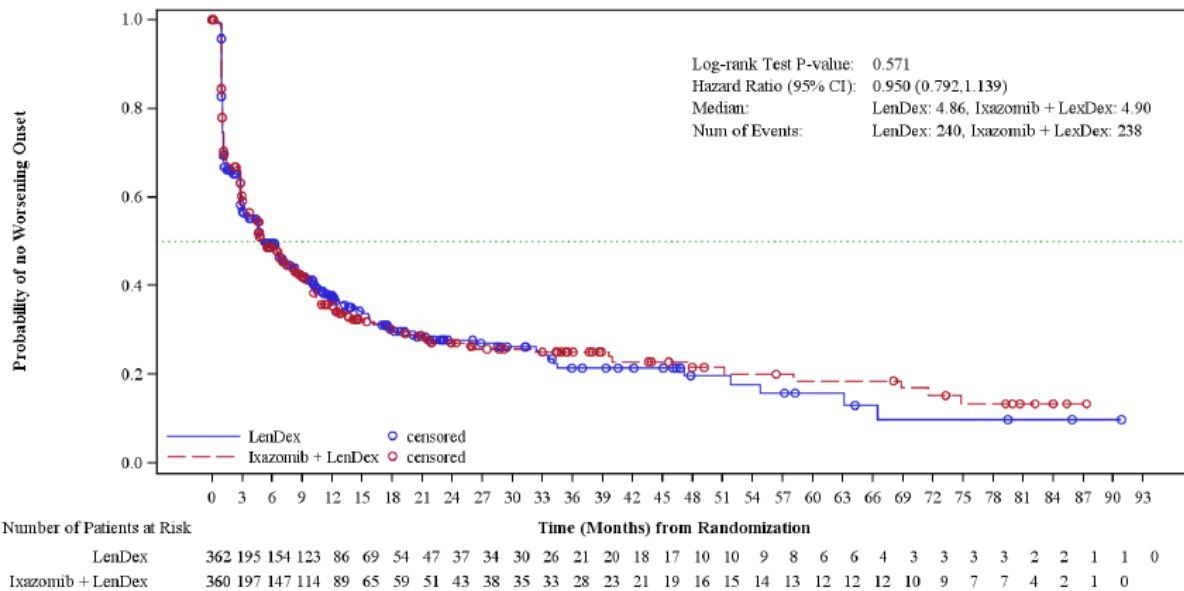


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ref.: AnalysenC16010 (23)

*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.*

Nicht zutreffend.

**4.3.1.3.1.3.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20 – RCT**

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20

Studie	Operationalisierung
C16010	<p>Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des Fragebogens EORTC QLQ-MY20 erfasst. Der EORTC QLQ-MY20 ist ein Fragebogen zur Erhebung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität beim Multiplen Myelom. Er besteht aus den Multi-Item-Skalen Krankheitssymptome, Nebenwirkungen der Behandlung und Zukunftsperspektive sowie der Einzel-Item-Skala Körperwahrnehmung.</p> <p>Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Skalen Zukunftsperspektive und Körperwahrnehmung herangezogen. Die Auswertung erfolgte gemäß Validierung des Fragebogens. Die Werte wurden jeweils in Werte zwischen 1 und 100 transformiert. Ein höherer Wert entspricht einer höheren Lebensqualität bzw. einem besseren Empfinden.</p> <p><b>Analysen</b></p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Der Fragebogen sollten zu den Behandlungszyklen 1 und 2 und anschließend zu jedem geradzahligem Behandlungszyklus bis zum Behandlungsende sowie im Rahmen des PFS-FU (alle 4 Wochen) ausgefüllt werden. Die Patienten dokumentierten ihre Symptomatik in einer in die jeweilige Landessprache übersetzten und validierten Version des Fragebogens. Dies erfolgte zu Beginn der Studienvisiten vor allen anderen Untersuchungen.</p> <p><u>Responderanalysen</u></p> <p>Zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden post hoc spezifizierte Responderanalysen für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Funktion bzw. des allgemeinen Gesundheitszustands/der Lebensqualität durchgeführt. Diese war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Abnahme des Scores um mindestens 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) gegenüber dem Baseline-Wert, die gemäß den Allgemeinen Methoden Version 6.0 des IQWiG einen klinisch relevanten Unterschied definiert.</p> <p>Für die Responderanalyse wurden Patienten der ITT-Population berücksichtigt. Patienten, bei denen kein Ereignis eintrat, wurden zum Tag der letzten verfügbaren Messung bzw. zum Todeszeitpunkt zensiert. Patienten, die den Fragebogen zu keinem Zeitpunkt ausfüllten, wurden zum Tag der Randomisierung zensiert. Die Ergebnisse zu den jeweiligen Symptomskalen werden als Anzahl an Ereignissen, der medianen Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses mit 95 %-Konfidenzintervall (KI) sowie als Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt.</p> <p><u>Beobachtungszeitraum</u></p> <p>Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf der finalen Analysen vom 28. September 2020 mit einem medianen Follow-up von 85,1 Monaten im LenDex-Arm und 85,0 Monaten im IxaLenDex-Arm. Die endpunktspezifische mediane Beobachtungs- bzw. Nachbeobachtungsdauer lag bei 16,9 Monaten im LenDex-Arm und 19,7 Monaten im IxaLenDex-Arm.</p>
Ref.: CSP Amendment 3; Analysen C16010 (23, 86)	

*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 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20 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
C16010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Für die Studie C16010 ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig, siehe Abschnitt 4.3.1.2.2.

Für die Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden alle Patienten der ITT-Population (Original-Protokoll-Population) herangezogen, für die Daten verfügbar waren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden alle Behandlungszyklen sowie Nachbeobachtungszeitraum ausgewertet. Die Anzahl der Patienten unter Studienmedikation und der Rücklauf der Fragebögen pro Behandlungszyklus sind in Tabelle 4-61 dargestellt. Die Endpunkterheber waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-MY20 in der Studie C16010 wird als niedrig bewertet.



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

Tabelle 4-61: Rücklaufquoten für Fragebogen EORTC QLQ-MY20

Studie:C16010  Zyklus (jeweils Tag 1)	Placebo + LenDex N=362		Ixazomib + LenDex N=360	
	Erhalten/Erwartet n/N* (%)	Erhalten/ITT- Population in %	Erhalten/Erwartet n/N* (%)	Erhalten/ITT- Population in %
Zyklus 1	348/362 (96,1)	96,1	335/360 (93,1)	93,1
Zyklus 2	342/352 (97,2)	94,5	328/360 (91,1)	91,1
Zyklus 4	306/329 (93,0)	84,5	314/328 (95,7)	87,2
Zyklus 6	283/301 (94,0)	78,2	282/299 (94,3)	78,3
Zyklus 8	261/281 (92,9)	72,1	259/273 (94,9)	71,9
Zyklus 10	241/259 (93,1)	66,9	232/250 (92,8)	64,4
Zyklus 12	221/232 (95,3)	61,0	220/231 (95,2)	61,1
Zyklus 14	202/209 (96,7)	55,8	198/210 (94,3)	55,0
Zyklus 16	181/185 (97,8)	50,0	184/191 (96,3)	51,1
Zyklus 18	165/171 (96,5)	45,6	173/181 (95,6)	48,1
Zyklus 20	148/154 (96,1)	40,9	165/168 (99,2)	45,8
Zyklus 22	136/145 (93,8)	37,6	144/150 (96,0)	40,0
Zyklus 24	133/135 (98,5)	36,7	126/134 (94,0)	35,0
Zyklus 26	118/123 (95,9)	32,6	122/128 (95,3)	33,9
Zyklus 28	103/109 (94,5)	28,5	121/125 (96,8)	33,6
Zyklus 30	95/101 (94,1)	26,2	111/115 (96,5)	30,8
Zyklus 32	86/91 (94,5)	23,8	104/106 (98,1)	28,9
Zyklus 34	84/86 (97,7)	23,2	100/101 (99,0)	27,8
Zyklus 36	75/80 (93,8)	20,7	87/94 (92,6)	24,2
Zyklus 38	70/72 (97,2)	19,3	81/87 (93,1)	22,5
Zyklus 40	62/66 (93,9)	17,1	75/79 (94,9)	20,8
Zyklus 42	59/60 (98,3)	16,3	70/76 (92,1)	19,4
Zyklus 44	55/58 (94,8)	15,2	68/73 (93,2)	18,9
Zyklus 46	52/54 (96,3)	14,4	59/67 (88,1)	16,4
Zyklus 48	48/49 (98,0)	13,3	61/64 (95,3)	16,9
Zyklus 50	43/45 (95,6)	11,9	60/63 (95,2)	16,7
Zyklus 52	42/43 (97,7)	11,6	52/55 (94,5)	14,4
Zyklus 54	40/41 (97,6)	11,0	52/55 (94,5)	14,4

Zyklus 56	39/39 (100)	10,8	48/52 (92,3)	13,3
Zyklus 58	38/39 (97,4)	10,5	43/49 (87,8)	11,9
Zyklus 60	36/39 (92,3)	9,9	43/47 (91,5)	11,9
Zyklus 62	35/38 (92,1)	9,7	41/44 (93,2)	11,4
Zyklus 64	36/36 (100)	9,9	39/41 (95,1)	10,8
Zyklus 66	31/33 (93,9)	8,6	34/39 (87,2)	9,4
Zyklus 68	30/30 (90,9)	8,3	34/35 (97,1)	9,4
Zyklus 70	27/27 (81,8)	7,5	31/35 (88,6)	8,6
Zyklus 72	24/26 (92,3)	6,6	29/31 (93,5)	8,1
Zyklus 74	22/23 (95,7)	6,1	28/30 (93,3)	7,8
Zyklus 76	21/22 (95,5)	5,8	27/29 (93,1)	7,5
Zyklus 78	21/21 (100)	5,8	25/26 (96,2)	6,9
Zyklus 80	20/20 (100)	5,5	23/25 (92,0)	6,4
Zyklus 82	17/17 (100)	4,7	18/19 (94,7)	5,0
Zyklus 84	14/17 (82,4)	3,9	16/18 (88,9)	4,4
Zyklus 86	11/12 (91,7)	3,0	14/16 (87,5)	3,9
Zyklus 88	11/11 (100)	3,0	13/14 (92,9)	3,6
Zyklus 90	10/10 (100)	2,8	8/12 (66,7)	2,2
Zyklus 92	5/6 (83,3)	1,4	5/6 (83,3)	1,4
Zyklus 94	2/4 (50,0)	0,6	4/4 (100)	1,1
Zyklus 96	2/2 (100)	0,6	3/3 (100)	0,8
Zyklus 98	1/1 (100)	0,3	1/1 (100)	0,3
Zyklus 100	1/1 (100)	0,3	0/0 (0)	0
Behandlungsende	260/330 (78,8)	71,8	252/334 (75,4)	70,0
PFS FU 1	32/52 (61,5)	8,8	49/59 (83,1)	13,6
PFS FU 2	32/44 (72,3)	8,8	42/54 (77,8)	11,7
PFS FU 3	27/37 (73,0)	7,5	37/44 (84,1)	10,3
PFS FU 4	25/34 (73,5)	6,9	31/38 (81,6)	8,6
PFS FU 5	22/31 (71,0)	6,1	25/32 (78,1)	6,9
PFS FU 6	21/27 (77,8)	5,8	26/29 (89,7)	7,2
PFS FU 7	19/25 (76,0)	5,2	21/25 (84,0)	5,8
PFS FU 8	18/22 (81,8)	5,0	20/22 (90,9)	5,6
PFS FU 9	20/21 (95,2)	5,5	18/19 (94,7)	5,0

PFS FU 10	19/20 (95,0)	5,2	16/17 (94,1)	4,4
PFS FU 11	17/18 (94,4)	4,7	15/16 (93,8)	4,2
PFS FU 12	16/18 (88,9)	4,4	11/13 (84,6)	3,1
PFS FU 13	14/17 (82,4)	3,9	11/11 (100)	3,1
PFS FU 14	8/12 (66,7)	2,2	10/11 (90,9)	2,8
PFS FU 15	9/11 (81,8)	2,5	6/8 (75,0)	1,7
PFS FU 16	9/10 (90,0)	2,5	8/8 (100)	2,2
PFS FU 17	9/9 (100)	2,5	6/8 (75,0)	1,7
PFS FU 18	6/9 (66,7)	1,7	5/6 (83,3)	1,4
PFS FU 19	7/8 (87,5)	1,9	4/6 (66,7)	1,1
PFS FU 20	5/7 (71,4)	1,4	3/6 (50,0)	0,8
PFS FU 21	5/6 (83,3)	1,4	5/5 (100)	1,4
PFS FU 22	4/4 (100)	1,1	3/4 (75,0)	0,8
PFS FU 23	3/4 (75,0)	0,8	3/3 (100)	0,8
PFS FU 24	4/4 (100)	1,1	2/3 (66,7)	0,6
PFS FU 25	3/4 (75,0)	0,8	2/2 (100)	0,6
PFS FU 26	4/4 (100)	1,1	2/2 (100)	0,6
PFS FU 27	2/3 (66,7)	0,6	2/2 (100)	0,6
PFS FU 28	2/3 (66,7)	0,6	0/1 (0)	0
PFS FU 29	3/3 (100)	0,8	0/0 (0)	0
PFS FU 30	1/1 (100)	0,3	0/0 (0)	0

\* Anzahl der Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt noch am Leben und unter Behandlung waren

PFS FU: Nachbeobachtung der Patienten in Bezug auf das progressionsfreie Überleben

Ref.: Analysen C16010 (23)

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: C16010 Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-MY20)	Hauptanalyse				
	Placebo + LenDex N=362		Ixazomib + LenDex N=360		Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex
Population: ITT-Population	Patienten mit Ereignis n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert <sup>#</sup>
<b>Zeit bis zur ersten Verschlechterung — MID 15 %</b>					
Zukunftsperspektive	136 (37,6)	44,6	101 (28,1)	NE	0,65 [0,50; 0,85] 0,001
Körperwahrnehmung	189 (52,2)	12,3	190 (52,8)	15,7	0,98 [0,80; 1,20] 0,815
*geschätzt mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) <sup>#</sup> berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht Ref.: Analysen C16010 (23)					

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-MY20) zeigte sich in der Responderanalyse zur erstmaligen Verschlechterung (definiert über eine MID von 15 %) von Zukunftsperspektive ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,50; 0,85]; p=0,001). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses lag bei 44,6 Monaten im Placebo-Arm, im Ixazomib Arm wurde diese nicht erreicht.

In der Responderanalyse zur erstmaligen Verschlechterung von Körperwahrnehmung wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Das Hazard Ratio lag bei 0,97 (95 %-KI: [0,80; 1,20]; p=0,815), die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses bei 12,3 bzw. 15,7 Monaten.

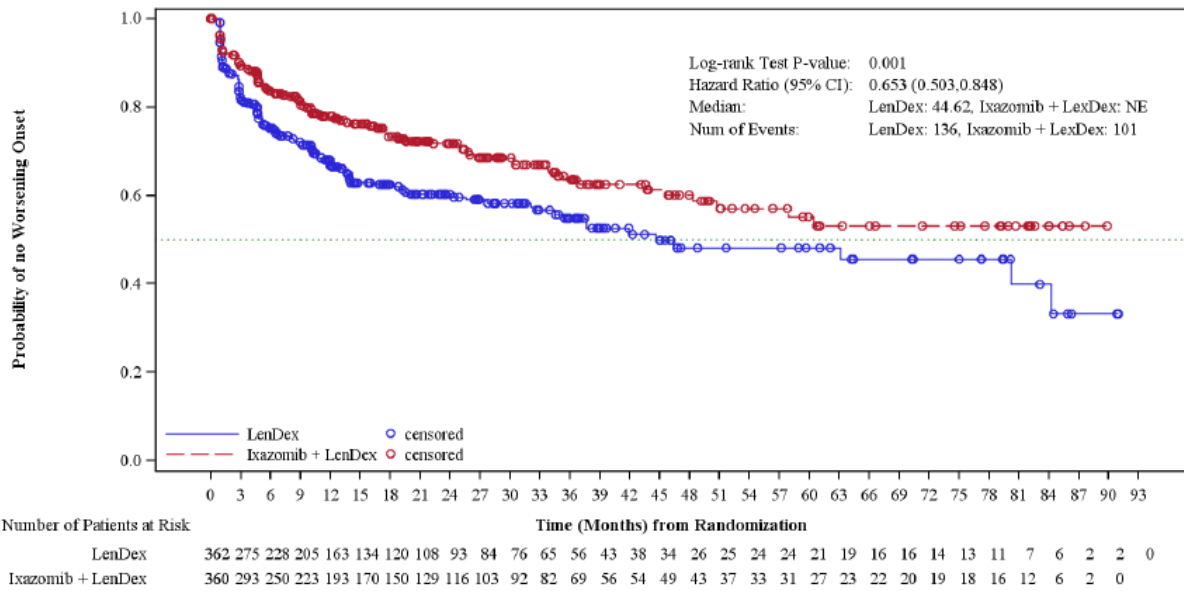


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Zukunftsperspektive aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ref.: Analysen C16010 (23)

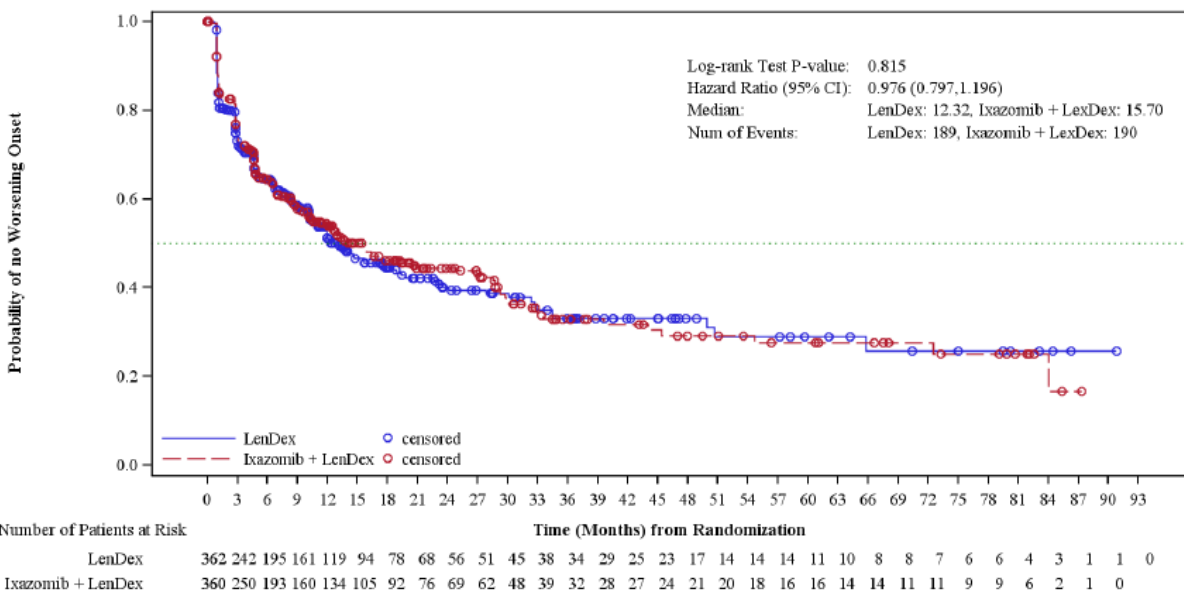


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Verschlechterung von Körperwahrnehmung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Ref.: Analysen C16010 (23)

**4.3.13.1.4 Sicherheit – RCT**

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

Tabelle 4-63: Operationalisierung von Sicherheit

Studie	Operationalisierung
C16010	<p>Der Endpunkt umfasste folgende Operationalisierungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Leichte und moderate unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE-Grad <math>\leq 2</math>)</li> <li>• Schwere unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten</li> <li>• Tod unter Behandlung</li> </ul> <p><u>Unerwünschte Ereignisse</u> Ein unerwünschtes Ereignis war definiert als unerwünschte Reaktion eines Patienten, der mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielt. Jedes unvorteilhafte oder unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich anormaler Laborbefunde), jedes Symptom oder jede Erkrankung, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Verwendung der Studienmedikation auftraten, wurden somit unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit dem Arzneimittel als unerwünschtes Ereignis bewertet. Alle unerwünschten Ereignisse wurden durch den Prüfarzt erhoben und dokumentiert.</p> <p><u>Leichte und moderate unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE-Grad <math>\leq 2</math>)</u> Als leichtes bzw. moderates unerwünschtes Ereignis wurde jedes unerwünschte Ereignis klassifiziert, das gemäß NCI CTCAE, Version 4.03 mit einem Schweregrad von 2 oder niedriger klassifiziert wurde.</p> <p><u>Schwere unerwünschte Ereignisse</u> Als schweres unerwünschtes Ereignis wurde jedes unerwünschte Ereignis klassifiziert, das gemäß NCI CTCAE, Version 4.03 mit einem Schweregrad von 3 oder höher klassifiziert wurde.</p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u> Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wurde jedes unerwünschte Ereignis klassifiziert, das tödlich oder lebensbedrohlich war, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich machte, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung/Invalidität führte, eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hatte oder ein bedeutsames medizinisches Ereignis war.</p> <p><u>Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</u> Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, das zum dauerhaften Abbruch der Studienbehandlung führte. Tod unter Behandlung Todesfälle ab Applikation der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum 30. Tag nach Applikation der letzten Dosis der Studienmedikation.</p> <p><u>Tod unter Behandlung</u> Tod unter Behandlung umfasst alle Todesfälle, die zwischen Applikation der ersten Dosis der Studienmedikation und dem 30. Tag nach Applikation der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten.</p> <p><u>Kodierung</u> Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA Version 23.0 kodiert. Der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse, einschließlich der Laboranomalien wurde nach NCI CTCAE, Version 4.03 klassifiziert.</p>

Der Beobachtungszeitraum für unerwünschte Ereignisse umfasste die Zeitspanne von der Applikation der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum 30. Tag nach Applikation der letzten Dosis der Studienmedikation.

#### Analysen

Die Analysen der unerwünschten Ereignisse basieren auf der Sicherheitspopulation. Diese umfasst Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Insgesamt gab es drei Patienten, die in den LenDex-Arm randomisiert worden waren und einen Zyklus bzw. zwei Zyklen versehentlich mit Ixazomib behandelt wurden. Die Sicherheitsdaten dieser Patienten wurden ausschließlich dem Ixazomib-Regime zugeordnet.

Folgende Ereignisse werden dargestellt:

- Unerwünschte Ereignisse als Gesamtrate sowie unerwünschte Ereignisse nach Organsystemen (SOC) und Einzelereignissen (PT), die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Leichte und moderate unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE-Grad  $\leq 2$ ) als Gesamtrate
- Schwere unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) als Gesamtrate sowie schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als Gesamtrate sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten, als Gesamtrate
- Tod unter Behandlung als Gesamtrate

Für die Gesamtraten (Kategorie-Ebene) und für die Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene wurden Time-to-event-Analysen in Bezug auf die Zeit bis zum ersten Auftreten des unerwünschten Ereignisses dargestellt. Diese wird mit Median und Hazard Ratio plus 95 %-KI sowie als Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung.

#### Beobachtungszeitraum

Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf dem finalen Datenschnitt vom 28. September 2020 mit einem medianen Follow-up von 85,1 Monaten im LenDex-Arm und 85,0 Monaten im IxaLenDex-Arm. Die endpunktspezifische mediane Beobachtungs- bzw. Nachbeobachtungsdauer lag bei 15,5 Monaten im LenDex-Arm und 17,8 Monaten im IxaLenDex-Arm.

KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse

Ref.: CSR Addendum 2; Analysen C16010; CSP Amendment 3 (12, 23, 86)

*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 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
C16010	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Für die Studie C16010 ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig, siehe Abschnitt 4.3.1.2.2.

Gemäß Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung, GCP-V) werden im Rahmen klinischer Studien alle aufgetretenen unerwünschten Ereignisse dokumentiert, unabhängig vom Schweregrad oder der Kausalitätsbewertung in Bezug auf die Studienmedikation. Die Unerwünschten Ereignisse wurden gemäß MedDRA Version 23.0 kodiert. Der Schweregrad wurde anhand der CTCAE-Kriterien Version 4.03 bestimmt. Für die Analyse der Unerwünschten Ereignisse wurden alle Patienten der Safety-Population herangezogen. Die Analyse basierte auf dem as treated-Prinzip, d. h. die Patienten wurden gemäß der tatsächlich erhaltenen Prüfmedikation ausgewertet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse in der Studie C16010 wird als niedrig bewertet.

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

Die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen sind in Tabelle 4-65 zusammenfassend für alle Patienten dargestellt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Sicherheitspopulation). In Tabelle 4-66 sind zusätzlich die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen in der Sicherheitspopulation zusammengefasst, bei denen die unmittelbar erkrankungsbezogenen Ereignisse des High Level Terms Multiple Myelome (PT Plasmazellmyelom, PT Plasmazytom und PT Plasmazell-Leukämie) nicht berücksichtigt wurden.



In Bezug auf das mittlere Risiko über die Zeit für das erstmalige Auftreten des betreffenden unerwünschten Ereignisses zeigte sich in keiner der untersuchten Sicherheitskategorien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Das Hazard Ratio für das erstmalige Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (unabhängig des Schweregrades) lag bei 1,05 (95 %-KI: [0,90; 1,22]; p=0,518), für das erstmalige Auftreten eines leichten/moderaten unerwünschten Ereignisses (NCI CTCAE-Grad  $\leq 2$ ) bei 1,08 (95 %-KI:[0,92; 1,26]; p=0,252), für das erstmalige Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (NCI CTCAE Grad  $\geq 3$ ) bei 1,17 (95 %-KI [0,99; 1,39]; p=0,061), für das erstmalige Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses bei 0,93 (95 %-KI [0,77; 1,14]; p=0,484) und für das erstmalige Auftreten unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führte, bei 1,13 (95 %-KI [0,88; 1,46]; p=0,319) (Tabelle 4-65).

In den entsprechenden Analysen ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse zeigten sich für unerwünschte Ereignisse (unabhängig des Schweregrades) sowie leichte/moderate unerwünschte Ereignisse keine Unterschiede gegenüber den „naiven“ Analysen unter Einbeziehung aller Einzelereignisse. Das Hazard Ratio für das erstmalige Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (NCI CTCAE Grad  $\geq 3$ ) lag bei 1,17 (95 %-KI [0,99; 1,39]; p=0,061), für das erstmalige Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses bei 0,93 (95 %-KI: [0,76; 1,13]; p=0,438) und für das erstmalige Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führte bei 1,15 (95 %-KI: [0,89; 1,48]; p=0,280). Insgesamt ergaben die Analysen unter Ausschluss des High Level Terms Multiple Myelome ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen LenDex und IxaLenDex (Tabelle 4-66).

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Sicherheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtraten für unerwünschte Ereignisse

Studie: C16010 Population: Sicherheitspopulation	Finale Analyse				
	Placebo + LenDex N=359		Ixazomib + LenDex N=361		Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex
Endpunkt: Sicherheit	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [Monate]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [Monate]	HR* [95 %-KI] p-Wert†
Patienten mit $\geq 1$ UE	357 (99,4)	0,2	359 (99,4)	0,2	1,05 [0,90; 1,22] 0,518
Patienten mit $\geq 1$ UE, NCI CTCAE Grad $\leq 2$	347 (96,7)	0,3	356 (98,6)	0,2	1,08 [0,92; 1,26] 0,252
Patienten mit $\geq 1$ schweren UE (NCI CTCAE Grad $\geq 3$ )	266 (74,1)	6,0	289 (80,1)	4,3	1,17 [0,99; 1,39] 0,061
Patienten mit $\geq 1$ schwerwiegenden UE	201 (56,0)	16,3	205 (56,8)	19,8	0,93 [0,77; 1,14] 0,484
Patienten mit einem UE, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte	116 (32,3)	44,4	140 (38,8)	41,9	1,13 [0,88; 1,46] 0,319
Tod unter Behandlung#	30 (8,4)	n.b.	21 (5,8)	n.b.	n.b.

\*geschätzt mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) als Stratifizierungsfaktoren

†berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III)

#Todesfälle ab Applikation der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum 30. Tag nach Applikation der letzten Dosis der Studienmedikation

Dex: Dexamethason; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Len: Lenalidomid; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; n. v.: nicht verfügbar; UE: unerwünschtes Ereignis

Ref.: Analysen C16010 (23)

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Sicherheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtraten für unerwünschte Ereignisse (ohne Progress)

Studie: C16010 Population: Sicherheitspopulation	Finale Analyse				
	Placebo + LenDex N=359		Ixazomib + LenDex N=361		Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex
Endpunkt: Sicherheit	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [Monate]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [Monate]	HR* [95 %-KI] p-Wert†
Patienten mit ≥ 1 UE	357 (99,4)	0,2	359 (99,4)	0,2	1,05 [0,90; 1,22] 0,518
Patienten mit ≥ 1 UE, NCI CTCAE Grad ≤ 2	347 (96,7)	0,3	356 (98,6)	0,2	1,08 [0,92; 1,26] 0,252
Patienten mit ≥ 1 schweren UE (NCI CTCAE Grad ≥ 3)	265 (73,8)	6,0	289 (80,1)	4,4	1,17 [0,99; 1,39] 0,061
Patienten mit ≥ 1 schwerwiegenden UE	200 (56,0)	16,3	203 (56,8)	19,8	0,93 [0,76; 1,13] 0,438
Patienten mit einem UE, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte	113 (31,5)	44,7	138 (38,2)	45,9	1,15 [0,89; 1,48] 0,280
Tod unter Behandlung#	30 (8,4)	n.b.	21 (5,8)	n.b.	n.b.

\*geschätzt mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) als Stratifizierungsfaktoren  
†berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III)  
#Todesfälle ab Applikation der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum 30. Tag nach Applikation der letzten Dosis der Studienmedikation  
Dex: Dexamethason; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Len: Lenalidomid; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; n. v.: nicht verfügbar; UE: unerwünschtes Ereignis  
Ref.: Analysen C16010 (23)

### Unerwünschte Ereignisse (unabhängig des Schweregrades)

#### *Alle unerwünschte Ereignisse (unabhängig des Schweregrades)*

Das mittlere Risiko für das erstmalige Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (unabhängig des Schweregrades) über die Zeit war zwischen den Behandlungen nicht statistisch signifikant unterschiedlich (HR [95 % -KI]: 1,05 [0,90; 1,22]; p=0,518) (Tabelle 4-65, Abbildung 4-39).

#### *Unerwünschte Ereignisse (unabhängig des Schweregrades) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse*

Das mittlere Risiko für das erstmalige Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (unabhängig des Schweregrades) über die Zeit war zwischen den Behandlungen nicht statistisch signifikant unterschiedlich (HR [95 % -KI]: 1,05 [0,90; 1,22]; p=0,518) (Tabelle 4-66, Abbildung 4-40).

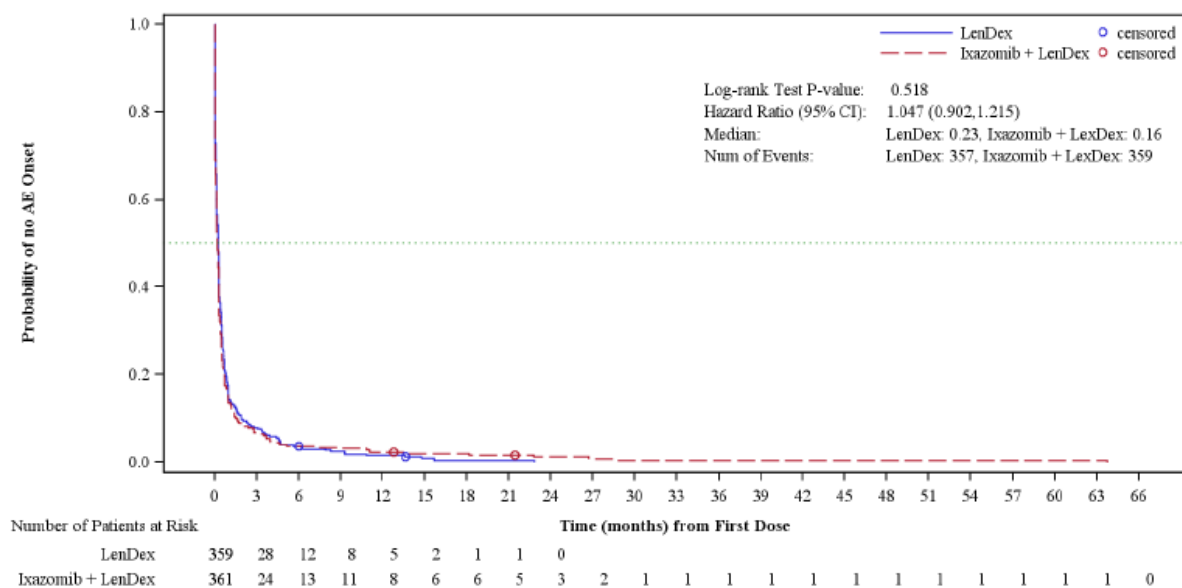


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (unabhängig des Schweregrades)

Ref.: Analysen C16010 (23)

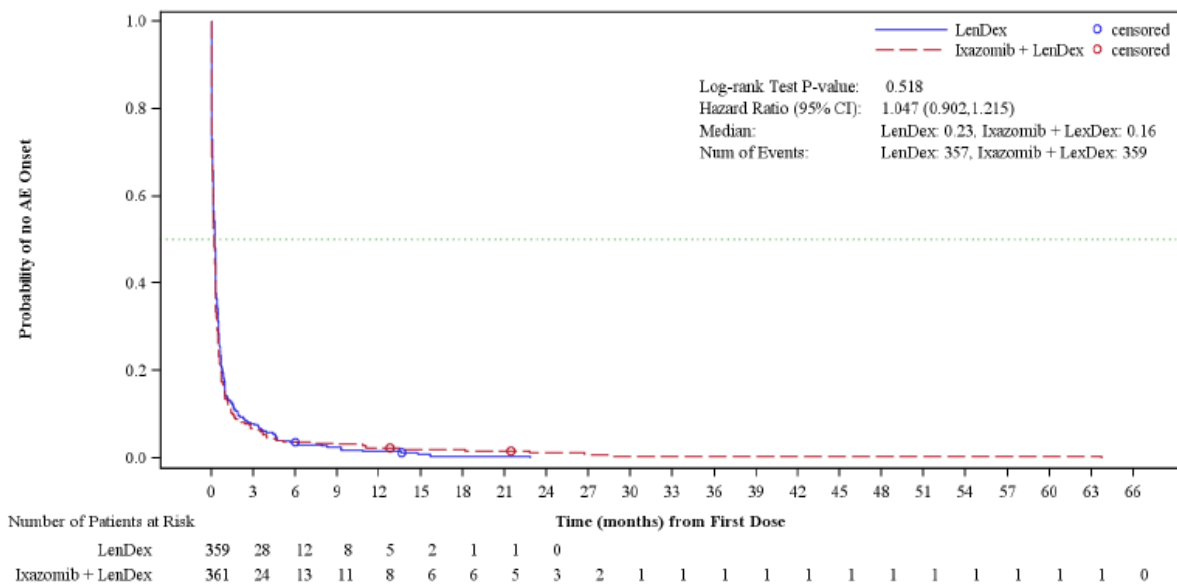


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ohne erkrankungsbezogene Ereignisse (unabhängig des Schweregrades)

Ref.: Analysen C16010 (23)

Die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene, die bei mindestens 10 Patienten in einem Behandlungsarm auftraten, sind in Tabelle 4-67 dargestellt.

Patienten im Ixazomib-Arm hatten gegenüber Patienten im Placebo-Arm ein statistisch signifikant reduziertes mittleres Risiko über die Zeit für das erstmalige Auftreten der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege sowie die PTs Chronische Nierenerkrankung, Muskelkrämpfe, Tremor, Febrile Neutropenie, Schlafstörungen und Katarakt.

Statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil der Ixazomib-Kombination zeigten sich für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie die PTs Diarrhoe, Verstopfung, Cystitis, Konjunktivitis, Periphere sensorische Neuropathie, Polyneuropathie, Thrombozytopenie, Makulopapulöser Ausschlag, Erythematöser Ausschlag, Papulöser Ausschlag, Trockenes Auge und Gliedmaßenverletzung.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene bei  $\geq 10$  Patienten in einem Behandlungsarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: C16010 Population: Sicherheitspopulation Hauptanalyse	Placebo + LenDex N=359	Ixazomib + LenDex N=361	Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex	
	n (%)	n (%)	Median [Monate]	HR [95 %-KI]* p-Wert <sup>†</sup>
Patienten mit $\geq 1$ unerwünschten Ereignis	357 (99,4)	359 (99,4)	0,23 vs. 0,16	1,05 [0,90; 1,22] 0,518
<b>Endpunkt nach MedDRA SOC/PT</b>				
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>				
Infektion der oberen Atemwege	280 (78,0)	290 (80,3)	4,2 vs. 3,2	1,12 [0,95; 1,32] 0,1866
Nasopharyngitis	84 (23,4)	98 (27,1)	71,7 vs. 77,9	1,18 [0,88; 1,59] 0,2645
Nasopharyngitis	86 (24,0)	90 (24,9)	NE vs. NE	1,06 [0,79; 1,43] 0,6875
Sinusitis	21 (5,8)	25 (6,9)	NE vs. NE	1,09 [0,61; 1,96] 0,7684
Pharyngitis	22 (6,1)	17 (4,7)	NE vs. NE	0,71 [0,38; 1,34] 0,2909
Rhinitis	15 (4,2)	9 (2,5)	NE vs. NE	0,57 [0,25; 1,31] 0,1833
Pneumonie	71 (19,8)	81 (22,4)	NE vs. NE	1,07 [0,77; 1,47] 0,6911
Bronchitis	60 (16,7)	78 (21,6)	NE vs. NE	1,25 [0,89; 1,76] 0,1931
Infektion der unteren Atemwege	21 (5,8)	19 (5,3)	NE vs. NE	0,70 [0,37; 1,33] 0,2714
Harnwegsinfekt	40 (11,1)	44 (12,2)	NE vs. NE	1,05 [0,68; 1,61] 0,8428
Cystitis	3 (0,8)	15 (4,2)	NE vs. NE	4,67 [1,35; 16,2] 0,0075
Atemwegsinfektion	34 (9,5)	24 (6,6)	NE vs. NE	0,63 [0,37; 1,08] 0,0890
Herpes zoster-Infektion	10 (2,8)	22 (6,1)	NE vs. NE	2,16 [1,02; 4,56] 0,0396
Lippenherpes	11 (3,1)	17 (4,7)	NE vs. NE	1,53 [0,71; 3,27] 0,2710
Konjunktivitis	10 (2,8)	33 (9,1)	NE vs. NE	3,10 [1,52; 6,31] 0,0011
Gastroenteritis	18 (5,0)	30 (8,3)	NE vs. NE	1,60 [0,88; 2,88] 0,1175

Studie: C16010 Population: Sicherheitspopulation Hauptanalyse	Placebo + LenDex N=359	Ixazomib + LenDex N=361	Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex	
	n (%)	n (%)	Median [Monate]	HR [95 %-KI]* p-Wert†
Influenza	31 (8,6)	33 (9,1)	NE vs. NE	1,02 [0,62; 1,68] 0,9355
Cellulitis	7 (1,9)	12 (3,3)	NE vs. NE	1,69 [0,66; 4,29] 0,2671
Orale Candidose	19 (5,3)	17 (4,7)	NE vs. NE	0,77 [0,40; 1,49] 0,4412
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	257 (71,6)	280 (77,6)	2,8 vs. 1,3	1,27 [1,1; 1,5] 0,0062
Diarrhoe	154 (42,9)	188 (52,1)	27,7 vs. 19,9	1,27 [1,02; 1,56] 0,0302
Verstopfung	99 (27,6)	126 (34,9)	NE vs. NE	1,34 [1,03; 1,74] 0,0299
Übelkeit	83 (23,1)	114 (31,6)	NE vs. NE	1,38 [1,04; 1,83] 0,0246
Erbrechen	47 (13,1)	93 (25,8)	NE vs. NE	2,13 [1,50; 3,03] <0,0001
Gastroösophageale Refluxkrankheit	13 (3,6)	16 (4,4)	NE vs. NE	1,26 [0,61; 2,62] 0,5379
Bauchschmerz	36 (10,0)	37 (10,2)	NE vs. NE	0,98 [0,62; 1,57] 0,9471
Oberbauchschmerz	17 (4,7)	26 (7,2)	NE vs. NE	1,56 [0,85; 2,87] 0,1519
Dyspepsie	31 (8,6)	33 (9,1)	NE vs. NE	1,03 [0,63; 1,69] 0,8972
Mundulzera	11 (3,1)	14 (3,9)	NE vs. NE	1,22 [0,55; 2,70] 0,6200
Stomatitis	14 (3,9)	12 (3,3)	NE vs. NE	0,86 [0,40; 1,85] 0,6923
Bauchbeschwerden	8 (2,2)	13 (3,6)	NE vs. NE	1,69 [0,70; 4,09] 0,2358
Trockener Mund	25 (7,0)	16 (4,4)	NE vs. NE	0,61 [0,32; 1,14] 0,1154
Hämorrhoiden	13 (3,6)	13 (3,6)	NE vs. NE	0,96 [0,44; 2,07] 0,9081
Abdominale Distension	7 (1,9)	11 (3,0)	NE vs. NE	1,58 [0,61; 4,07] 0,3416

Studie: C16010 Population: Sicherheitspopulation Hauptanalyse	Placebo + LenDex N=359	Ixazomib + LenDex N=361	Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex	
	n (%)	n (%)	Median [Monate]	HR [95 %-KI]* p-Wert†
Zahnschmerz	16 (4,5)	14 (3,9)	NE vs. NE	0,86 [0,42; 1,77] 0,6894
Gastritis	4 (1,1)	12 (3,3)	NE vs. NE	2,61 [0,83; 8,19] 0,0893
Karies	11 (3,1)	8 (2,2)	NE vs. NE	0,69 [0,28; 1,71] 0,4179
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	236 (65,7)	247 (68,4)	3,6 vs. 4,0	0,99 [0,83; 1,19] 0,9220
Fatigue	103 (28,7)	114 (31,6)	NE vs. NE	1,08 [0,83; 1,41] 0,5755
Asthenie	66 (18,4)	63 (17,5)	NE vs. NE	0,91 [0,64; 1,29] 0,5924
Krankheitsgefühl	12 (3,3)	17 (4,7)	NE vs. NE	1,37 [0,66; 2,88] 0,3988
Peripheres Ödem	76 (21,2)	97 (26,9)	NE vs. NE	1,31 [0,97; 1,76] 0,0830
Fieber	80 (22,3)	65 (18,0)	NE vs. NE	0,73 [0,53; 1,02] 0,0640
Grippeähnliche Erkrankung	15 (4,2)	25 (6,9)	NE vs. NE	1,62 [0,85; 3,08] 0,1396
Periphere Schwellungen	7 (1,9)	21 (5,8)	NE vs. NE	2,94 [1,25; 6,94] 0,0097
Brustschmerz (nicht kardial bedingt)	10 (2,8)	12 (3,3)	NE vs. NE	1,13 [0,49; 2,63] 0,7699
Schmerz	10 (2,8)	11 (3,0)	NE vs. NE	1,04 [0,44; 2,46] 0,9356
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	245 (68,2)	245 (67,9)	5,5 vs. 6,7	0,90 [0,76; 1,08] 0,2603
Rückenschmerzen	85 (23,7)	99 (27,4)	73,9 vs. NE	1,13 [0,85; 1,52] 0,4004
Schmerzen in den Extremitäten	41 (11,4)	55 (15,2)	NE vs. NE	1,27 [0,84; 1,91] 0,2526
Muskuloskeletaler Schmerz	35 (9,7)	37 (10,2)	NE vs. NE	1,05 [0,66; 1,68] 0,8293
Muskuloskeletaler Brustschmerz	39 (10,9)	34 (9,4)	NE vs. NE	0,78 [0,49; 1,24] 0,2879



Studie: C16010 Population: Sicherheitspopulation Hauptanalyse	Placebo + LenDex N=359	Ixazomib + LenDex N=361	Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex	
	n (%)	n (%)	Median [Monate]	HR [95 %-KI]* p-Wert†
Nackenschmerz	21 (5,8)	15 (4,2)	NE vs. NE	0,68 [0,35; 1,33] 0,2584
Muskelkrämpfe	102 (28,4)	70 (19,4)	NE vs. NE	0,63 [0,47; 0,86] 0,0031
Arthralgie	52 (14,5)	60 (16,6)	NE vs. NE	1,09 [0,75; 1,58] 0,6587
Gelenkschwellung	4 (1,1)	12 (3,3)	NE vs. NE	2,35 [0,75; 7,38] 0,1307
Knochenschmerz	34 (9,5)	34 (9,4)	NE vs. NE	0,95 [0,59; 1,53] 0,8395
Wirbelsäulenschmerz	11 (3,1)	11 (3,0)	NE vs. NE	0,95 [0,41; 2,20] 0,9101
Myalgie	16 (4,5)	22 (6,1)	NE vs. NE	1,37 [0,72; 2,62] 0,3365
Muskelschwäche	27 (7,5)	21 (5,8)	NE vs. NE	0,72 [0,41; 1,29] 0,2702
Osteoarthritis	14 (3,9)	9 (2,5)	NE vs. NE	0,63 [0,28; 1,41] 0,2559
Pathologische Fraktur	11 (3,1)	15 (4,2)	NE vs. NE	1,00 [0,60; 1,64] 0,9828
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	217 (60,4)	236 (65,4)	8,0 vs. 5,8	1,10 [0,91; 1,32] 0,3168
Periphere sensorische Neuropathie	61 (17,0)	88 (24,4)	NE vs. NE	1,49 [1,07; 2,06] 0,0166
Schwindel	43 (12,0)	58 (16,1)	NE vs. NE	1,33 [0,89; 2,00] 0,1608
Dysgeusie („Dysgeusia“)	15 (4,2)	23 (6,4)	NE vs. NE	1,49 [0,77; 2,86] 0,2302
Periphere Neuropathie	26 (7,2)	35 (10,0)	NE vs. NE	1,26 [0,76; 2,10] 0,3713
Polyneuropathie	6 (1,7)	16 (4,4)	NE vs. NE	2,66 [1,04; 6,81] 0,0339
Geschmacksstörung („Taste disorder“)	14 (3,9)	10 (2,8)	NE vs. NE	0,69 [0,31; 1,56] 0,3699
Kopfschmerz	56 (16,0)	54 (15,0)	NE vs. NE	0,93 [0,64; 1,35] 0,6849

Studie: C16010 Population: Sicherheitspopulation Hauptanalyse	Placebo + LenDex N=359	Ixazomib + LenDex N=361	Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex	
	n (%)	n (%)	Median [Monate]	HR [95 %-KI]* p-Wert†
Parästhesie	19 (5,3)	33 (9,1)	NE vs. NE	1,74 [0,99; 3,07] 0,0529
Hypoästhesie	14 (3,9)	11 (3,0)	NE vs. NE	0,77 [0,35; 1,70] 0,5147
Synkope	13 (3,6)	15 (4,2)	NE vs. NE	1,02 [0,48; 2,19] 0,9557
Somnolenz	11 (3,1)	14 (3,9)	NE vs. NE	1,28 [0,58; 2,83] 0,5337
Tremor	38 (10,6)	22 (6,1)	NE vs. NE	0,55 [0,33; 0,93] 0,0239
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	187 (52,1)	209 (57,9)	18,0 vs. 13,9	1,12 [0,92; 1,37] 0,2577
Anämie	110 (30,6)	126 (34,9)	NE vs. 69,2	1,07 [0,83; 1,39] 0,6039
Neutropenie	99 (27,6)	112 (31,0)	NE vs. 86,6	1,13 [0,86; 1,48] 0,3750
Febrile Neutropenie	11 (3,1)	3 (0,8)	NE vs. NE	0,27 [0,08; 0,97] 0,0318
Thrombozytopenie	47 (13,1)	100 (27,7)	NE vs. NE	2,24 [1,58; 3,17] <0,0001
Leukopenie	19 (5,3)	28 (7,8)	NE vs. NE	1,51 [0,84; 2,69] 0,1622
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	152 (42,3)	196 (54,3)	25,5 vs. 12,3	1,38 [1,12; 1,71] 0,0026
Makulopapulöser Ausschlag	15 (4,2)	34 (9,4)	NE vs. NE	2,45 [1,31; 4,57] 0,0036
Makulärer Ausschlag	29 (8,1)	26 (7,2)	NE vs. NE	0,87 [0,51; 1,47] 0,6155
Ausschlag	11 (3,1)	21 (5,8)	NE vs. NE	1,92 [0,92; 3,98] 0,0757
Erythematöser Ausschlag	4 (1,1)	12 (3,3)	NE vs. NE	3,02 [0,97; 9,36] 0,0444
Papulöser Ausschlag	3 (0,8)	12 (3,3)	NE vs. NE	3,94 [1,11; 13,97] 0,0222
Pruritus	32 (8,9)	45 (12,5)	NE vs. NE	1,38 [0,87; 2,17] 0,1670

Studie: C16010 Population: Sicherheitspopulation Hauptanalyse	Placebo + LenDex N=359	Ixazomib + LenDex N=361	Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex	
	n (%)	n (%)	Median [Monate]	HR [95 %-KI]* p-Wert†
Trockene Haut	15 (4,2)	14 (3,9)	NE vs. NE	0,95 [0,46; 1,97] 0,8895
Erythem	13 (3,6)	22 (6,1)	NE vs. NE	1,63 [0,82; 3,24] 0,1615
Hyperhidrose	18 (5,0)	14 (3,9)	NE vs. NE	0,69 [0,34; 1,41] 0,3089
Nachtschweiß	12 (3,3)	6 (1,7)	NE vs. NE	0,50 [0,19; 1,32] 0,1532
Ekchymose	3 (1,1)	10 (2,8)	NE vs. NE	3,03 [0,83; 11,06] 0,0775
Hautgeschwür	5 (1,4)	11 (3,0)	NE vs. NE	2,13 [0,74; 6,16] 0,1527
Alopezie	10 (2,8)	4 (1,1)	NE vs. NE	0,40 [0,13; 1,28] 0,1105
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	179 (49,9)	178 (49,3)	19,6 vs. 16,7	1,00 [0,81; 1,23] 0,9687
Husten	65 (18,1)	73 (20,2)	NE vs. NE	1,11 [0,79; 1,55] 0,5468
Produktiver Husten	16 (4,5)	9 (2,5)	NE vs. NE	0,53 [0,23; 1,20] 0,1195
Dyspnoe	43 (12,0)	45 (12,5)	NE vs. NE	0,98 [0,65; 1,50] 0,9340
Dyspnoe bei Anstrengung	24 (6,7)	17 (4,7)	NE vs. NE	0,60 [0,32; 1,13] 0,1073
Oropharyngealer Schmerz	21 (5,8)	16 (4,4)	NE vs. NE	0,72 [0,74; 1,39] 0,3295
Rhinorrhö	6 (1,7)	13 (3,6)	NE vs. NE	2,01 [0,76; 5,34] 0,1528
Dysphonie	21 (5,8)	7 (1,9)	NE vs. NE	0,32 [0,14; 0,76] 0,0062
Epistaxis	17 (4,7)	20 (5,5)	NE vs. NE	1,09 [0,57; 2,08] 0,7966
Schluckauf	8 (2,2)	11 (3,0)	NE vs. NE	1,38 [0,55; 3,42] 0,4886
Lungenembolie	10 (2,8)	10 (2,8)	NE vs. NE	0,97 [0,41; 2,35] 0,9537

Studie: C16010 Population: Sicherheitspopulation Hauptanalyse	Placebo + LenDex N=359	Ixazomib + LenDex N=361	Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex	
	n (%)	n (%)	Median [Monate]	HR [95 %-KI]* p-Wert†
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	145 (40,4)	155 (42,9)	37,0 vs. 33,2	1,04 [0,83; 1,30] 0,7525
Hypokalämie	51 (14,2)	61 (16,9)	NE vs. NE	1,14 [0,78; 1,66] 0,5081
Verringerter Appetit	42 (11,7)	51 (14,1)	NE vs. NE	1,20 [0,79; 1,8] 0,3918
Hypokalzämie	21 (5,8)	24 (6,6)	NE vs. NE	1,11 [0,62; 2,01] 0,7174
Hyperglykämie	24 (6,7)	18 (5,0)	NE vs. NE	0,73 [0,39; 1,34] 0,3021
Hypomagnesiämie	26 (7,2)	18 (5,0)	NE vs. NE	0,64 [0,35; 1,17] 0,1471
Hypophosphatämie	14 (3,9)	9 (2,5)	NE vs. NE	0,58 [0,25; 1,34] 0,1957
Diabetes mellitus	13 (3,6)	6 (1,7)	NE vs. NE	0,43 [0,16; 1,14] 0,0824
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	157 (43,7)	144 (39,9)	24,6 vs. 46,2	0,82 [0,66; 1,04] 0,0937
Schlafstörungen	106 (29,5)	82 (22,7)	NE vs. NE	0,72 [0,54; 0,96] 0,0236
Angst	23 (6,4)	18 (5,0)	NE vs. NE	0,71 [0,39; 1,31] 0,2727
Agitation	15 (4,2)	12 (3,3)	NE vs. NE	0,81 [0,38; 1,72] 0,5754
Veränderte Stimmung	21 (5,8)	12 (3,3)	NE vs. NE	0,56 [0,28; 1,15] 0,1089
Reizbarkeit	10 (2,8)	9 (2,5)	NE vs. NE	0,86 [0,35; 2,13] 0,7500
Depression	18 (5,0)	20 (5,5)	NE vs. NE	1,04 [0,55; 2,0] 0,8970
Verwirrtheit	13 (3,6)	14 (3,9)	NE vs. NE	0,96 [0,45; 2,07] 0,9236
<b>Untersuchungen</b>	127 (35,4)	144 (39,9)	43,5 vs. 38,9	1,10 [0,86; 1,39] 0,4501
Gewichtsabnahme	28 (7,8)	36 (10,0)	NE vs. NE	1,23 [0,75; 2,02] 0,4220

Studie: C16010 Population: Sicherheitspopulation Hauptanalyse	Placebo + LenDex N=359	Ixazomib + LenDex N=361	Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex	
	n (%)	n (%)	Median [Monate]	HR [95 %-KI]* p-Wert†
Gewichtszunahme	10 (2,8)	11 (3,0)	NE vs. NE	1,09 [0,46; 2,56] 0,8526
Verringerte Neutrophilenzahl	28 (7,8)	26 (7,2)	NE vs. NE	0,87 [0,51; 1,49] 0,61
Verringerte Leukozytenzahl	13 (3,6)	10 (2,8)	NE vs. NE	0,78 [0,34; 1,77] 0,5470
Verringerte Lymphozytenzahl	10 (2,8)	8 (2,2)	NE vs. NE	0,79 [0,31; 2,01] 0,6225
Verringerte Thrombozytenzahl	22 (6,1)	37 (10,2)	NE vs. NE	1,64 [0,97; 2,78] 0,0644
Kreatinin erhöht	15 (4,2)	14 (3,9)	NE vs. NE	0,82 [0,39; 1,72] 0,6023
Alanin-Aminotransferase erhöht	14 (3,9)	9 (2,5)	NE vs. NE	0,62 [0,27; 1,44] 0,2608
<b>Augenerkrankungen</b>	106 (29,5)	130 (36,0)	35,3 vs. 32,2	1,23 [0,95; 1,60] 0,1122
Katarakt	66 (18,4)	54 (15,0)	41,3 vs. NE	0,69 [0,48; 0,99] 0,0436
Verschwommenes Sehen	18 (5,0)	26 (7,2)	NE vs. NE	1,49 [0,82; 2,73] 0,1892
Trockenes Auge	6 (1,7)	22 (6,1)	NE vs. NE	3,38 [1,37; 8,38] 0,0051
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	111 (30,9)	116 (32,1)	36,0 vs. 42,6	0,91 [0,71; 1,16] 0,4432
Sturz	41 (11,4)	36 (10,0)	NE vs. NE	0,79 [0,50; 1,24] 0,3031
Kontusion	23 (6,4)	23 (6,4)	NE vs. NE	0,94 [0,52; 1,67] 0,8222
Zahnfraktur	7 (1,9)	14 (3,9)	NE vs. NE	1,80 [0,72; 4,50] 0,2018
Gliedmaßenverletzung	3 (1,1)	11 (3,0)	NE vs. NE	3,40 [0,94; 12,26] 0,0469
Wirbelsäulenkompressionsfraktur	15 (4,2)	6 (1,7)	NE vs. NE	0,33 [0,14; 0,75] 0,0054
<b>Gefäßerkrankungen</b>	100 (27,9)	100 (27,7)	65,4 vs. NE	0,95 [0,72; 1,26] 0,7236

Studie: C16010 Population: Sicherheitspopulation Hauptanalyse	Placebo + LenDex N=359	Ixazomib + LenDex N=361	Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex	
	n (%)	n (%)	Median [Monate]	HR [95 %-KI]* p-Wert†
Hypertonie	27 (7,5)	29 (8,0)	NE vs. NE	0,97 [0,57; 1,66] 0,9221
Hypotonie	17 (4,7)	19 (5,3)	NE vs. NE	1,04 [0,54; 2,01] 0,9105
Tiefe Venenthrombose	24 (6,7)	15 (4,2)	NE vs. NE	0,62 [0,32; 1,20] 0,1528
Hitzewallungen	13 (3,6)	8 (2,2)	NE vs. NE	0,62 [0,26; 1,50] 0,2883
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	88 (24,5)	57 (15,8)	NE vs. NE	0,56 [0,40; 0,79] 0,0007
Akute Nierenschädigung	14 (3,9)	9 (2,5)	NE vs. NE	0,58 [0,26; 1,34] 0,1972
Nierenversagen	11 (3,1)	9 (2,5)	NE vs. NE	0,75 [0,31; 1,82] 0,5158
Chronische Nierenerkrankung	17 (4,7)	4 (1,1)	NE vs. NE	0,23 [0,08; 0,69] 0,0041
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen)</b>	57 (15,9)	45 (12,5)	74,8 vs. 90,9	0,71 [0,49; 1,02] 0,0655
Plattenepithelkarzinom der Haut	10 (2,8)	8 (2,2)	NE vs. NE	0,75 [0,30; 1,89] 0,5378
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	38 (10,6)	38 (10,5)	NE vs. NE	0,96 [0,61; 1,51] 0,8679
Vertigo	14 (3,9)	14 (3,9)	NE vs. NE	0,97 [0,46; 2,03] 0,9272
<b>Herzerkrankungen</b>	76 (21,2)	76 (21,1)	NE vs. NE	0,92 [0,67; 1,27] 0,6131
Vorhofflimmern	23 (6,4)	21 (5,8)	NE vs. NE	0,76 [0,42; 1,38] 0,3595
Palpitationen	8 (2,2)	10 (2,8)	NE vs. NE	1,27 [0,50; 3,22] 0,6158
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	25 (7,0)	18 (5,0)	NE vs. NE	0,65 [0,35; 1,20] 0,1628
Pseudo-Cushing-Syndrom	11 (3,1)	6 (1,7)	NE vs. NE	0,56 [0,21; 1,51] 0,2442
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	17 (4,7)	20 (5,5)	NE vs. NE	1,16 [0,61; 2,21] 0,6597

Studie: C16010 Population: Sicherheitspopulation Hauptanalyse	Placebo + LenDex N=359	Ixazomib + LenDex N=361	Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex	
	n (%)	n (%)	Median [Monate]	HR [95 %-KI]* p-Wert†
Erkrankungen des Immunsystems	6 (1,7)	10 (2,8)	NE vs. NE	1,63 [0,59; 4,48] 0,3423
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	14 (3,9)	16 (4,4)	NE vs. NE	1,08 [0,52; 2,22] 0,8369

\*geschätzt mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) als Stratifizierungsfaktoren  
†berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III)

Dex: Dexamethason; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Len: Lenalidomid; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse  
Ref.: Analysen C16010 (23)

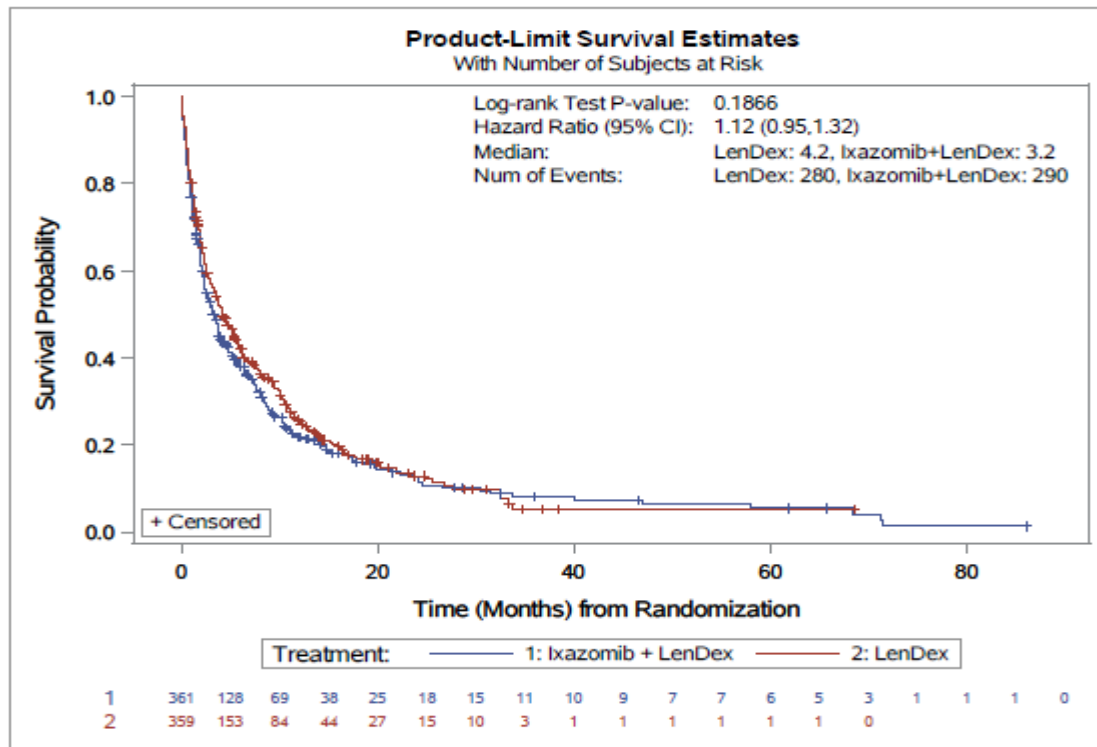


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Infektionen und parasitäre Erkrankungen

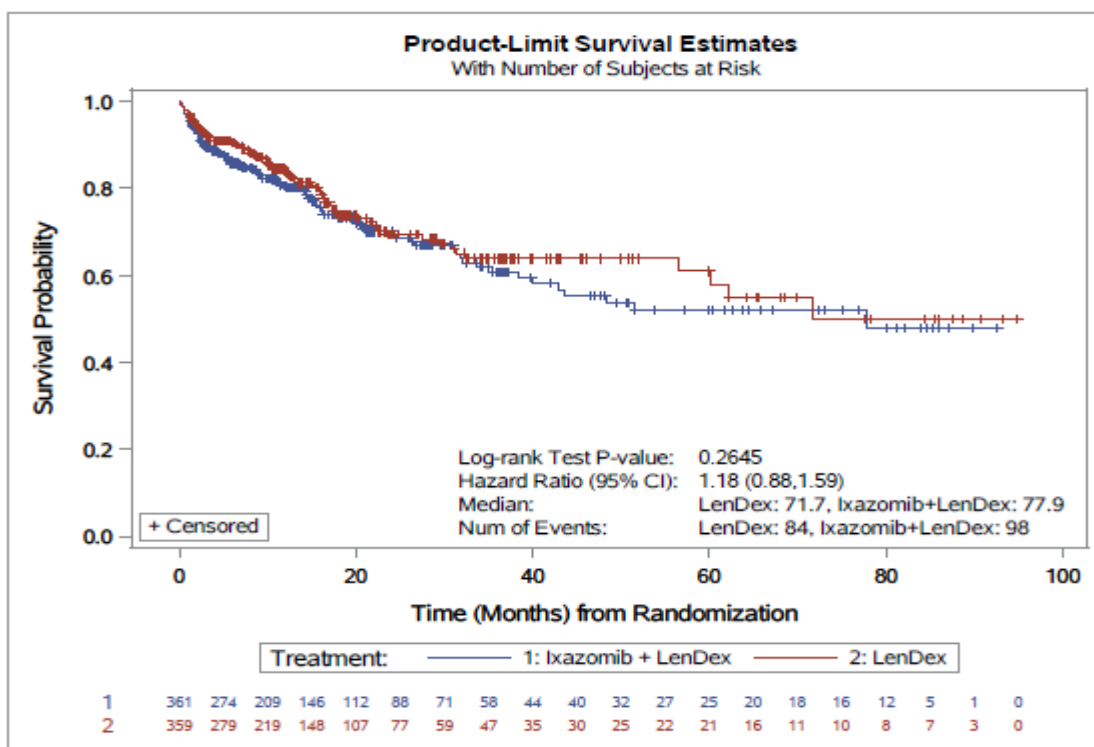


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Infektion der oberen Atemwege



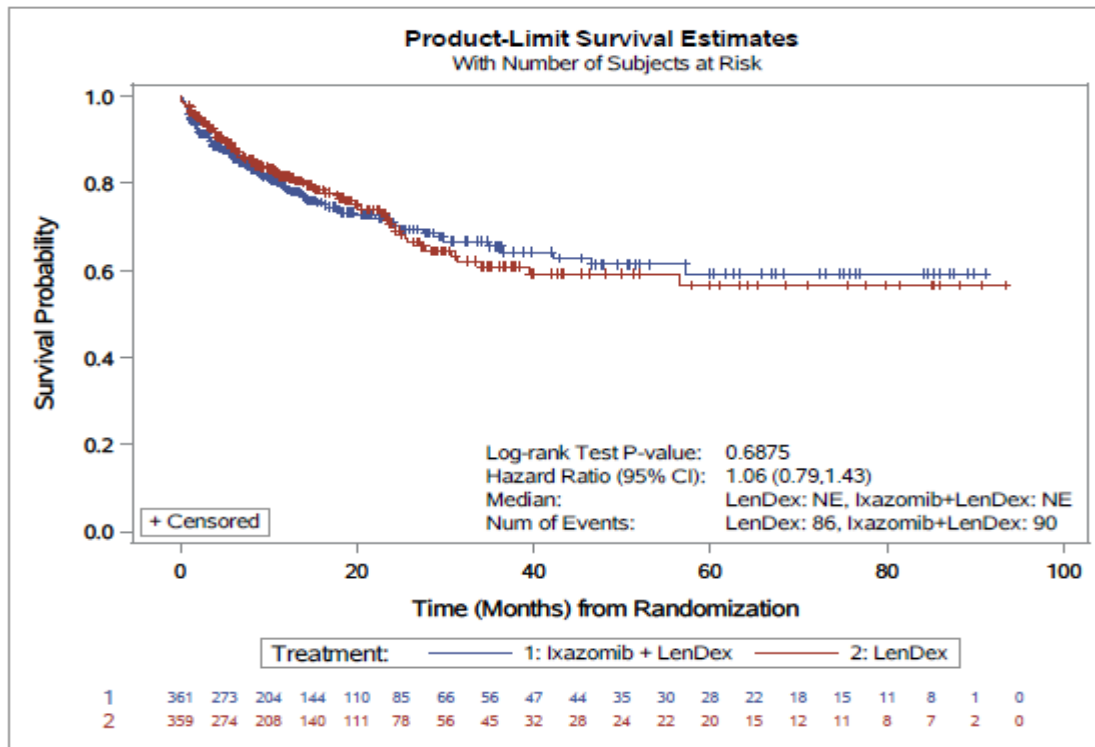


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Nasopharyngitis

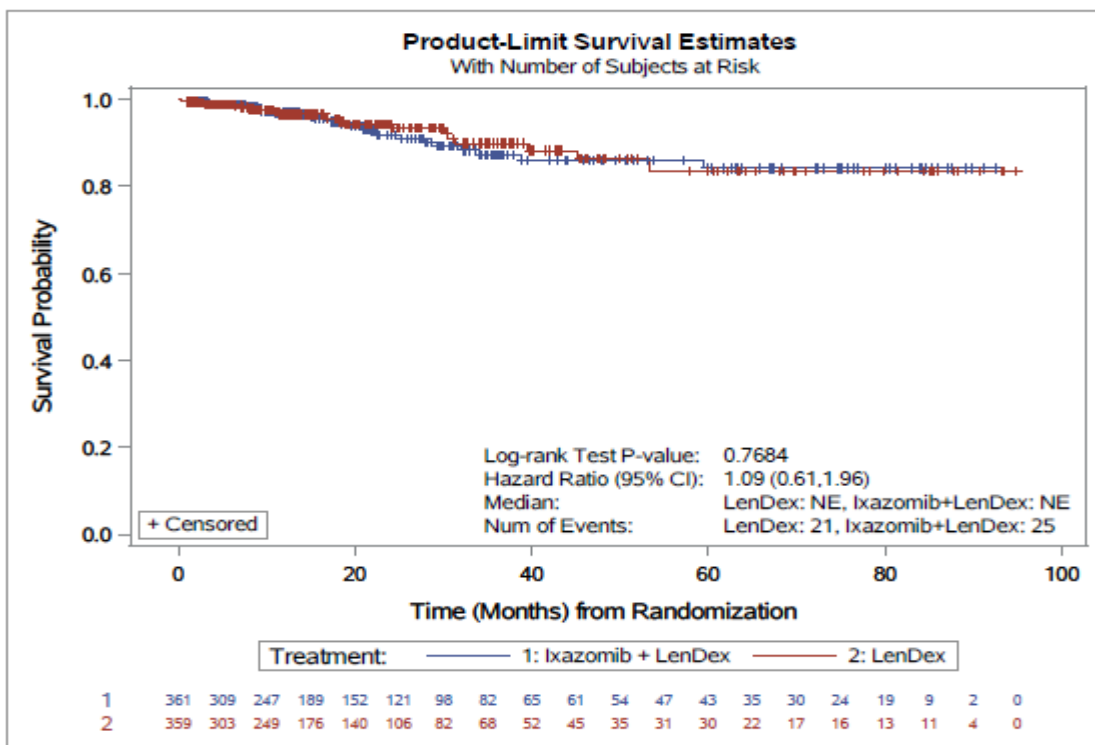


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Sinusitis

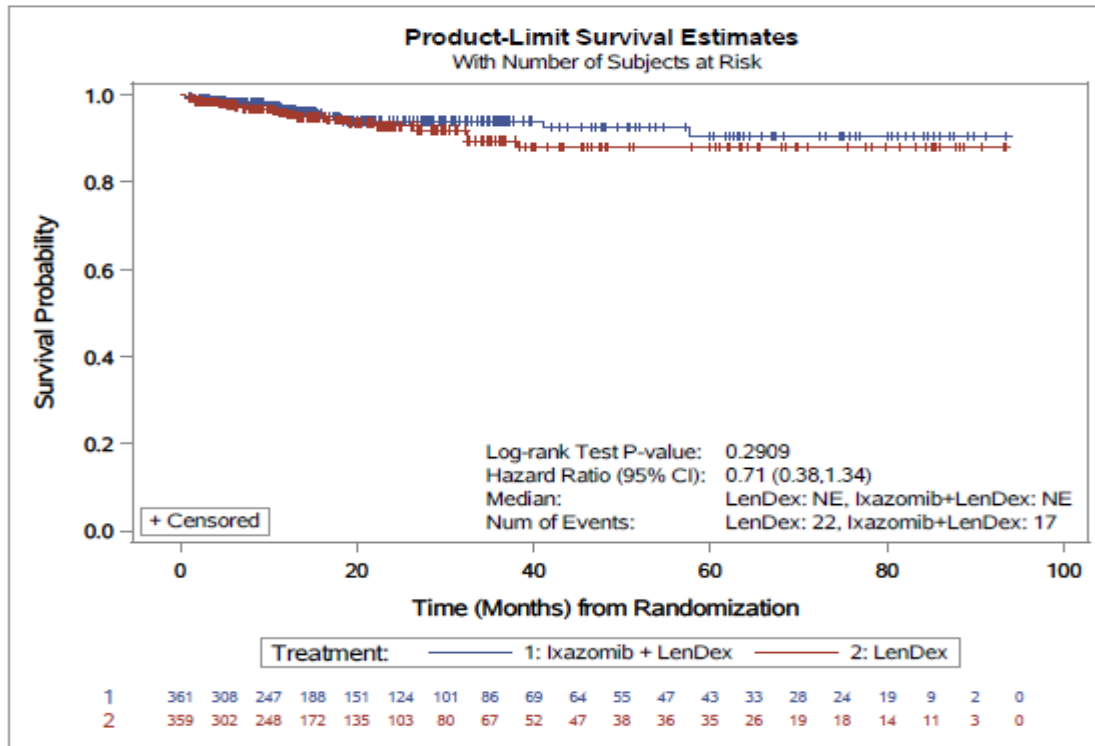


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Pharyngitis

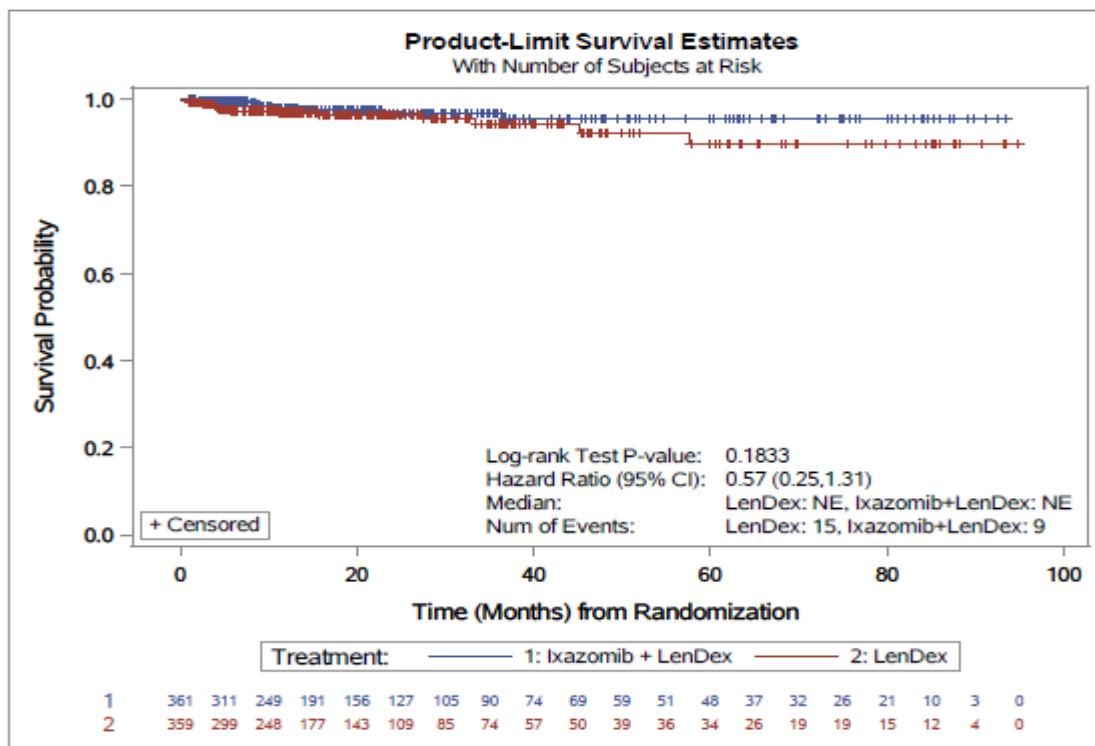


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Rhinitis

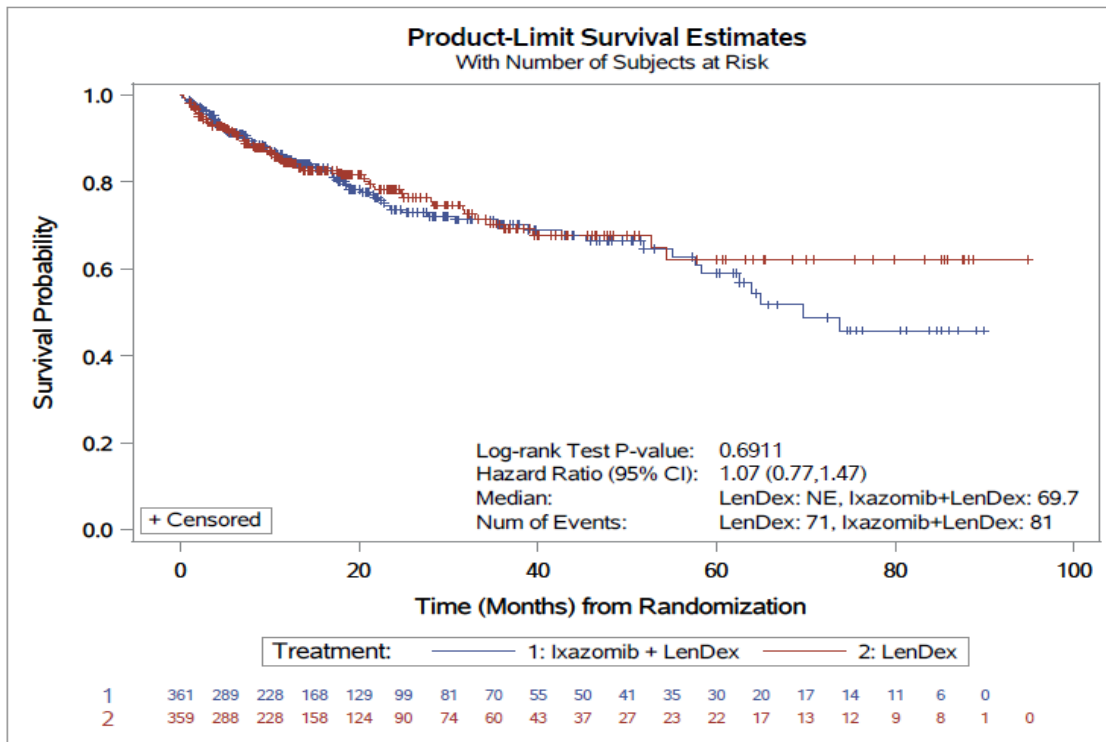


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Pneumonie

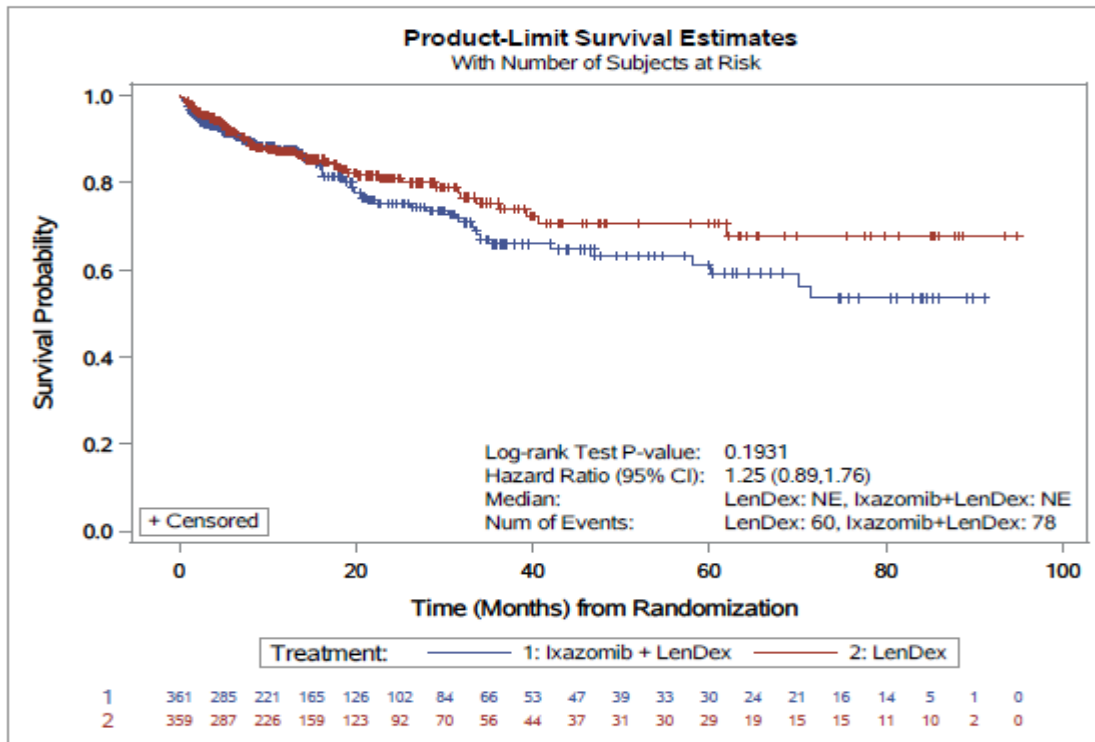


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Bronchitis

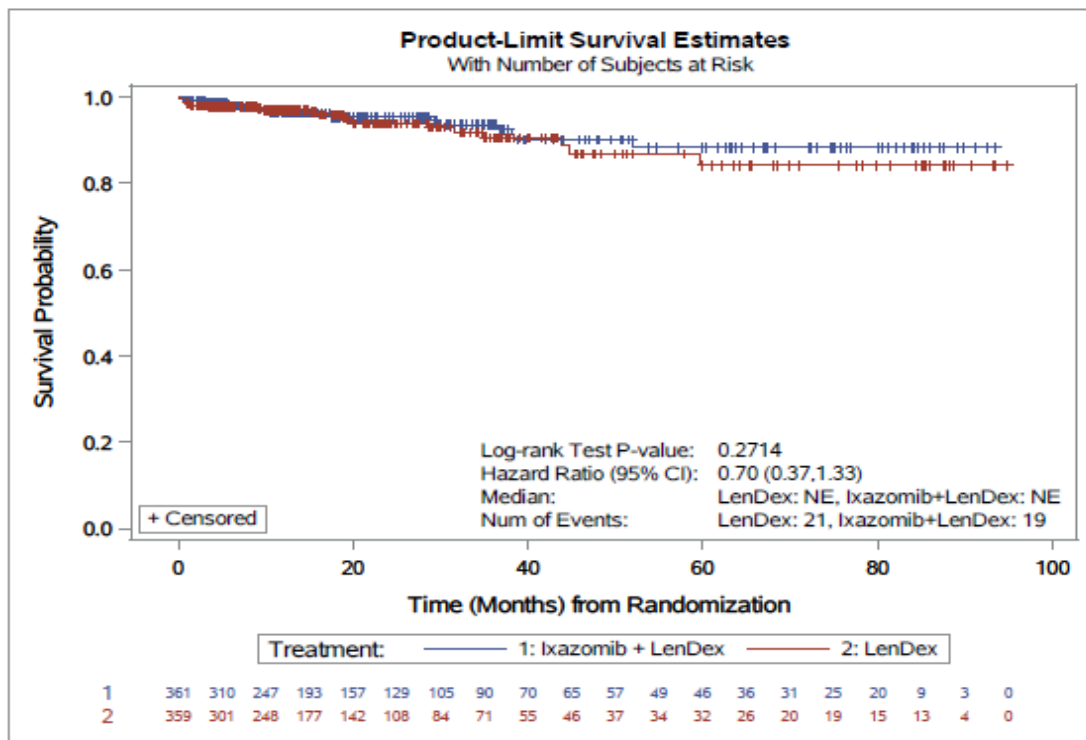


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Infektion der unteren Atemwege

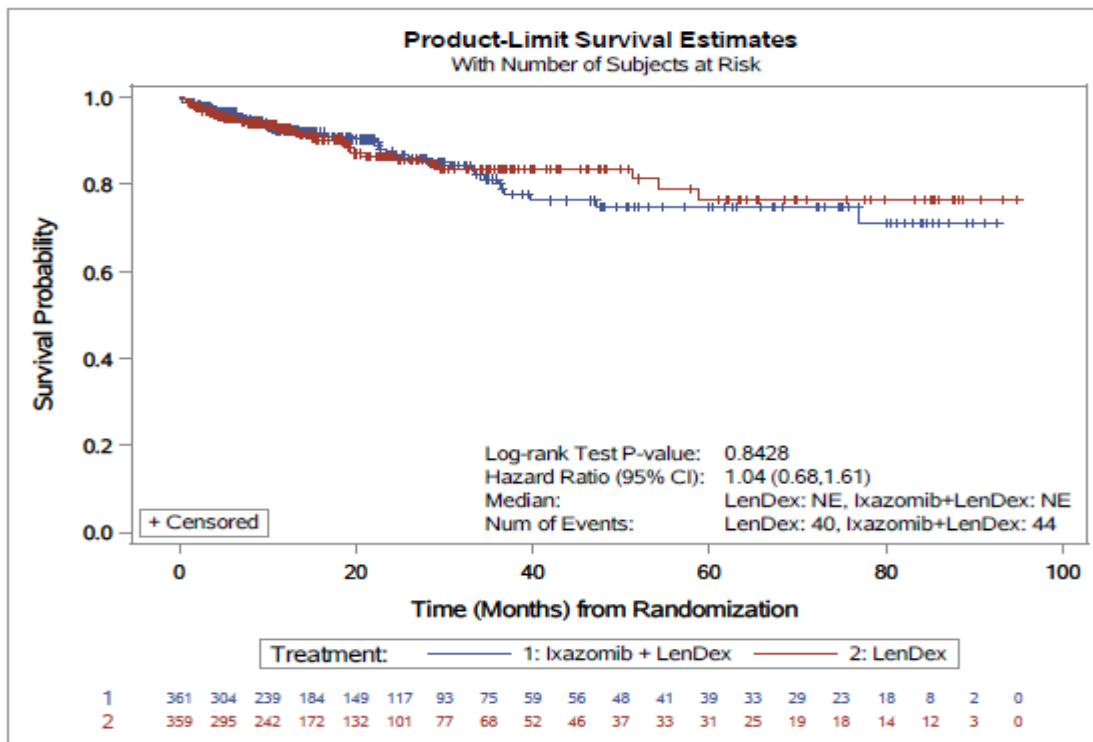


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Harnwegsinfekt

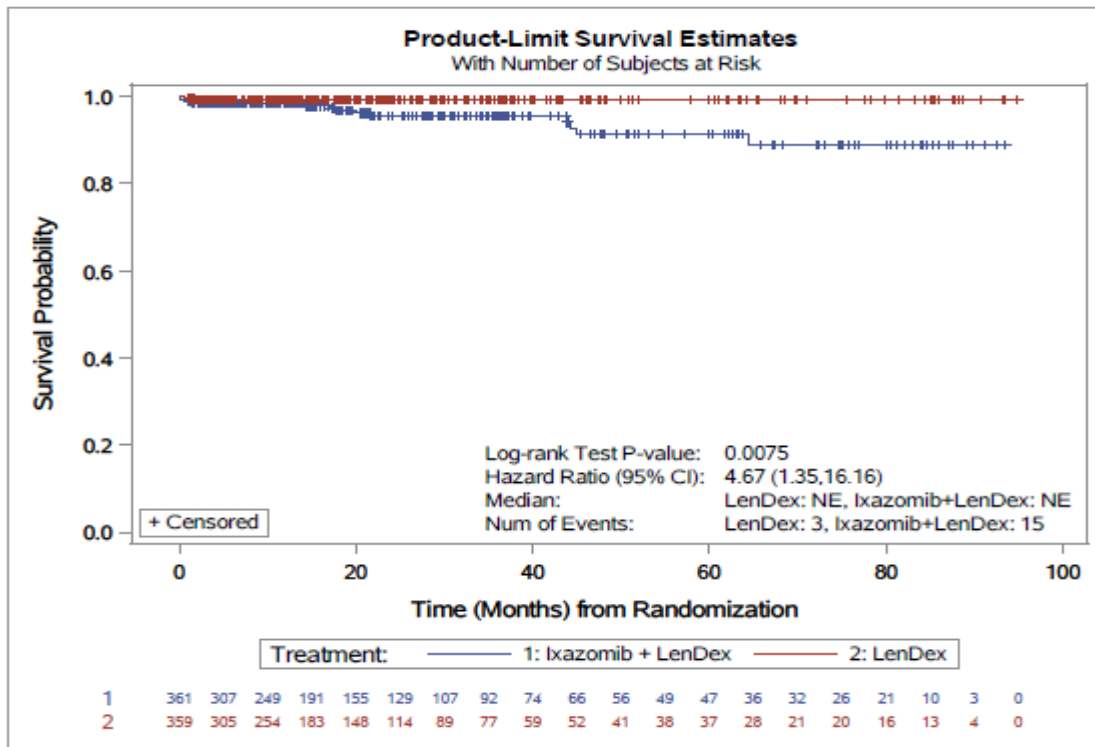


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Cystitis

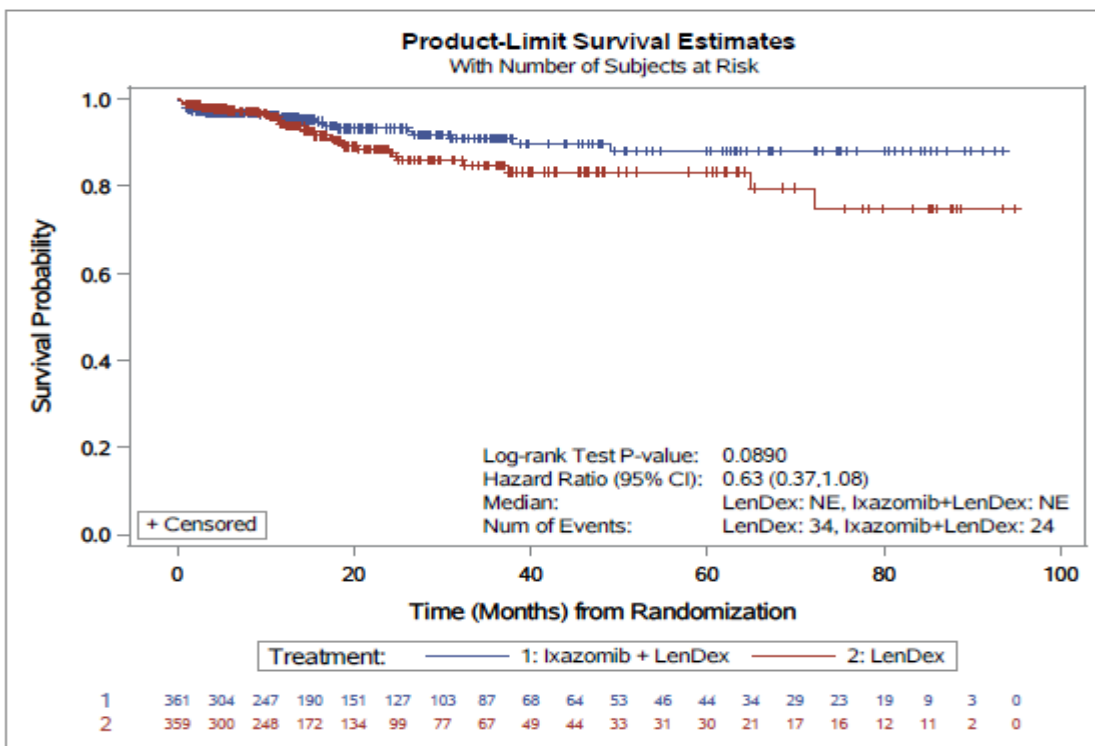


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Atemwegsinfektion

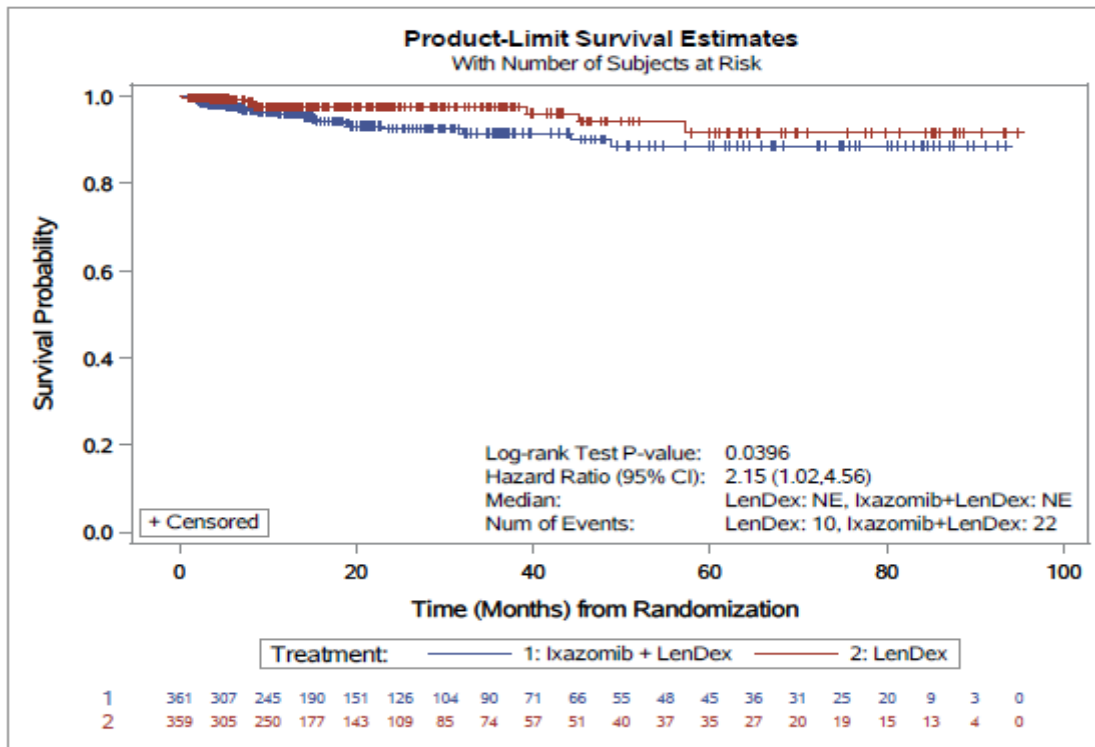


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Herpes zoster-Infektion

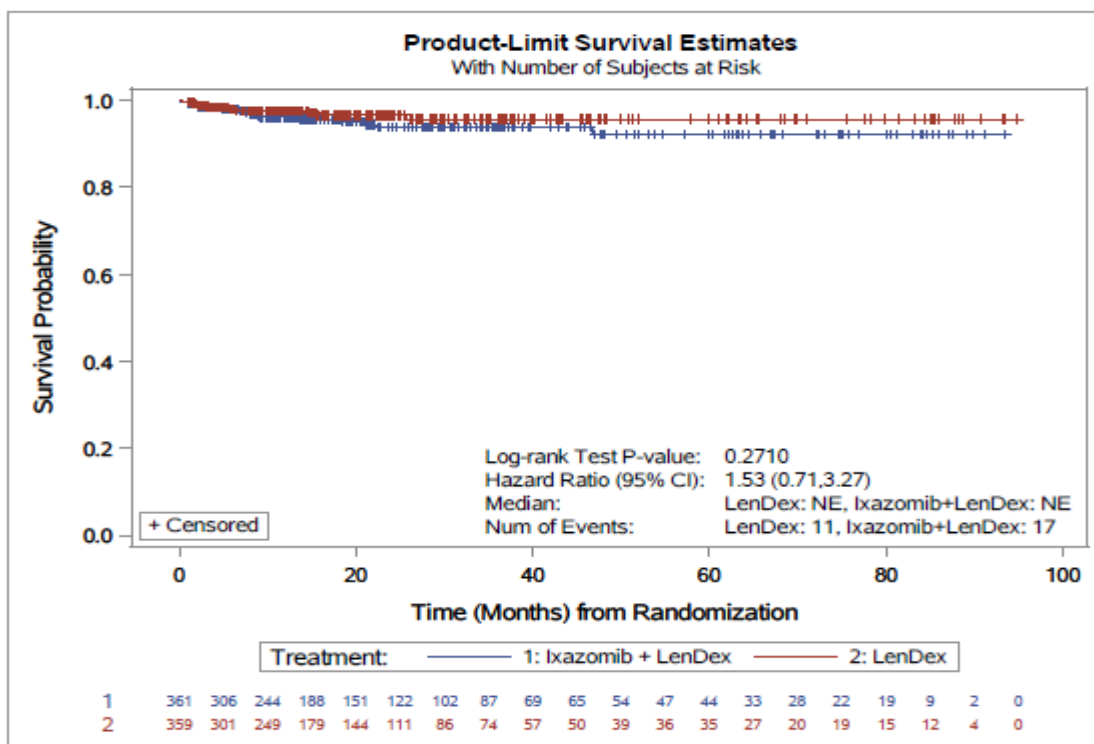


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Lippenherpes

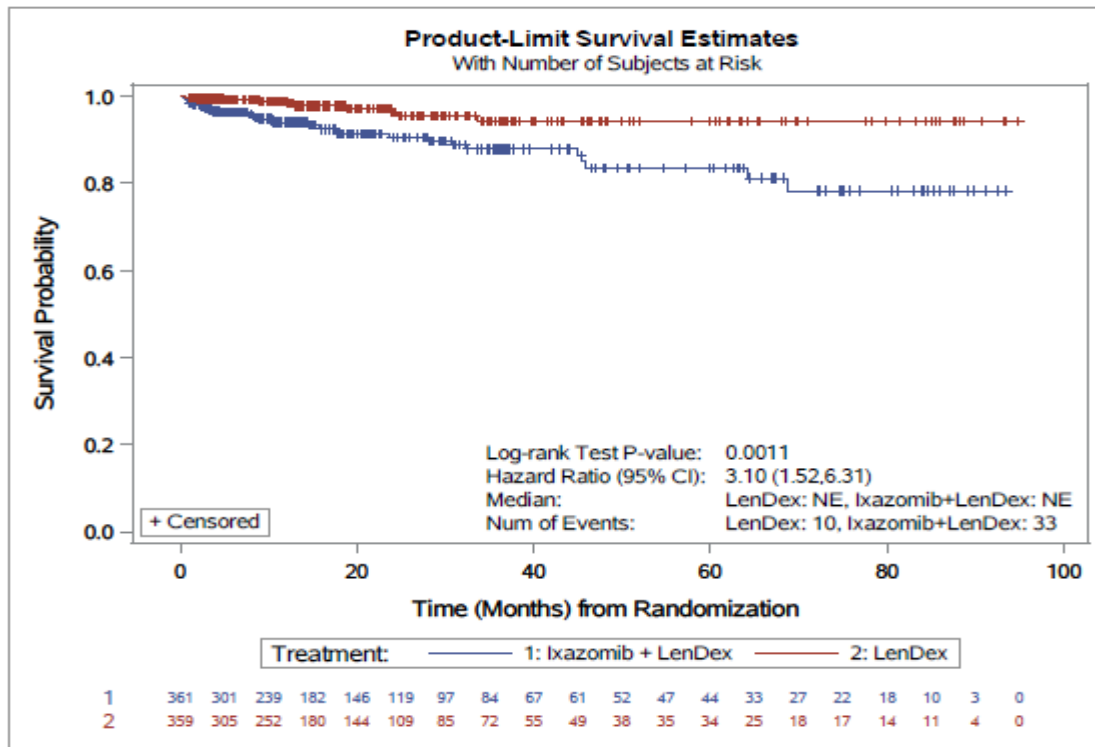


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Konjunktivitis

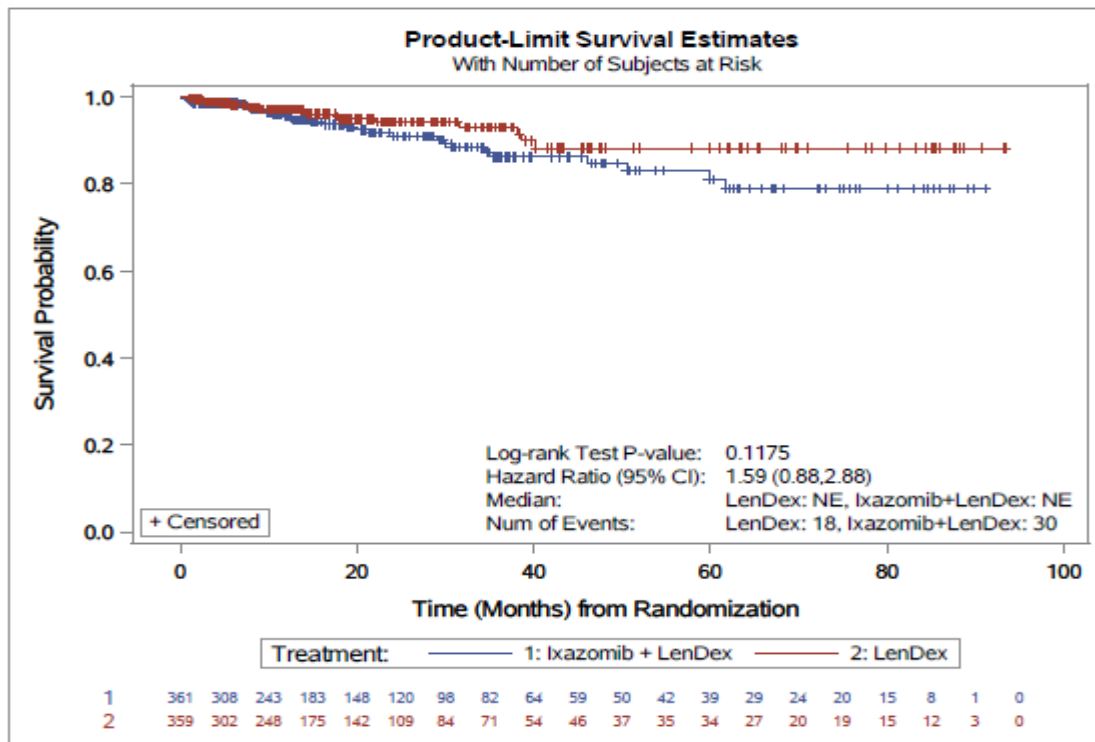


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Gastroenteritis

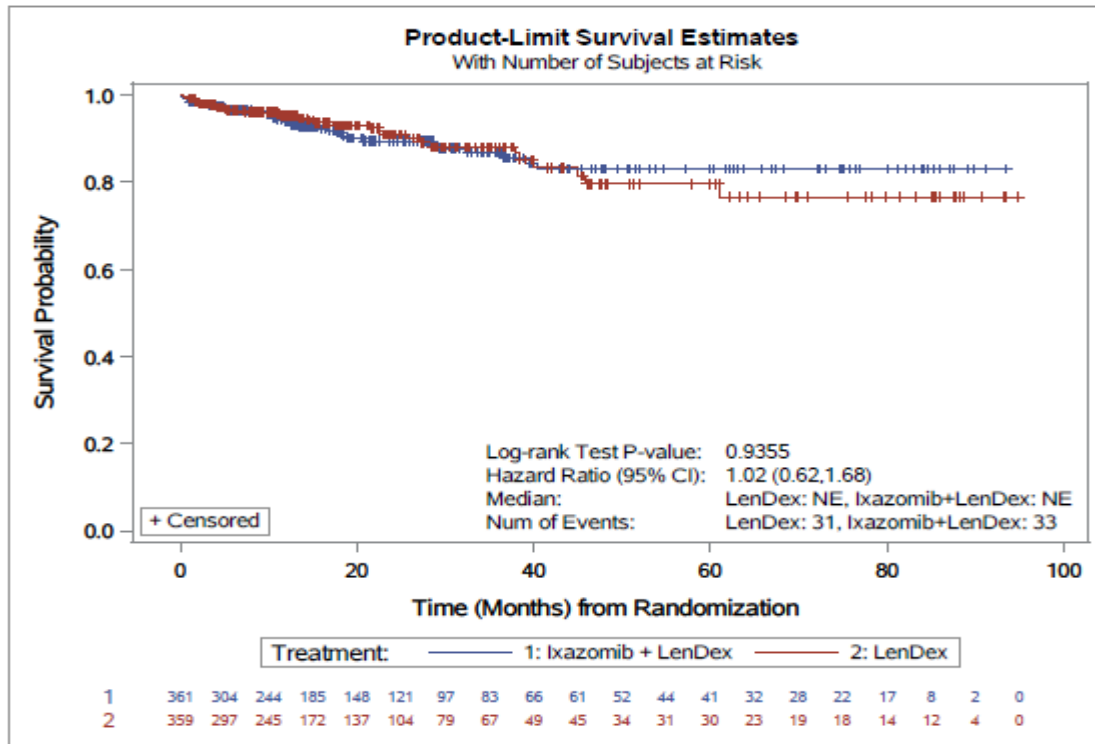


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Influenza

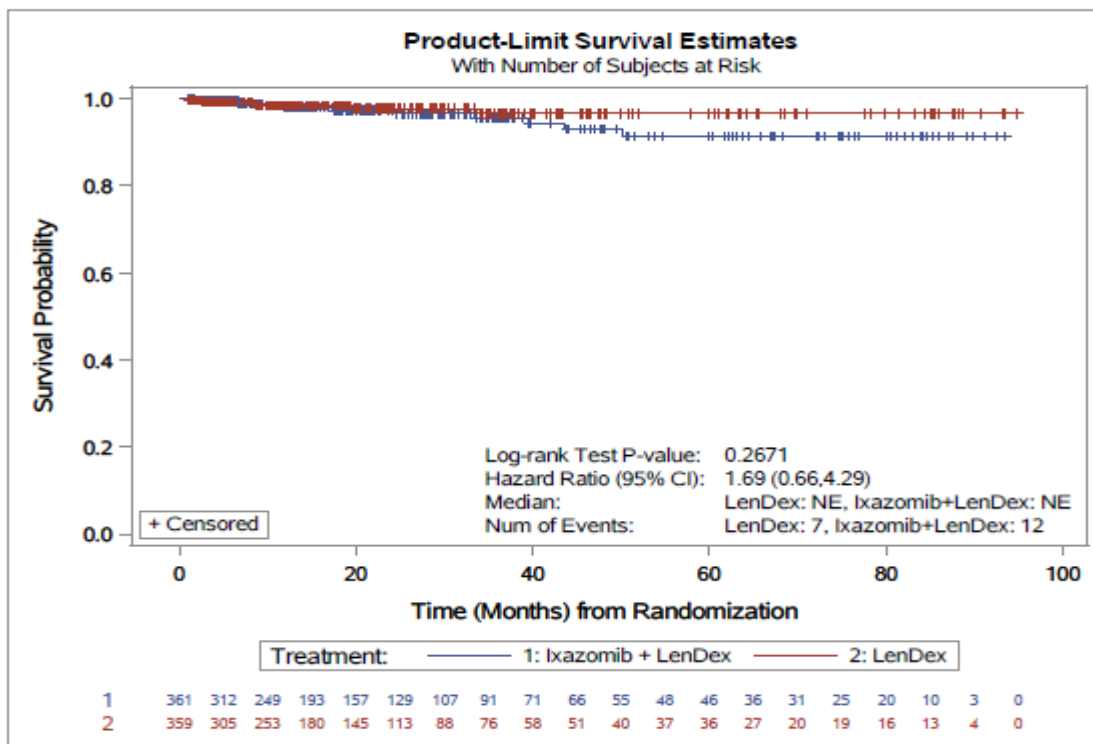


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Cellulitis



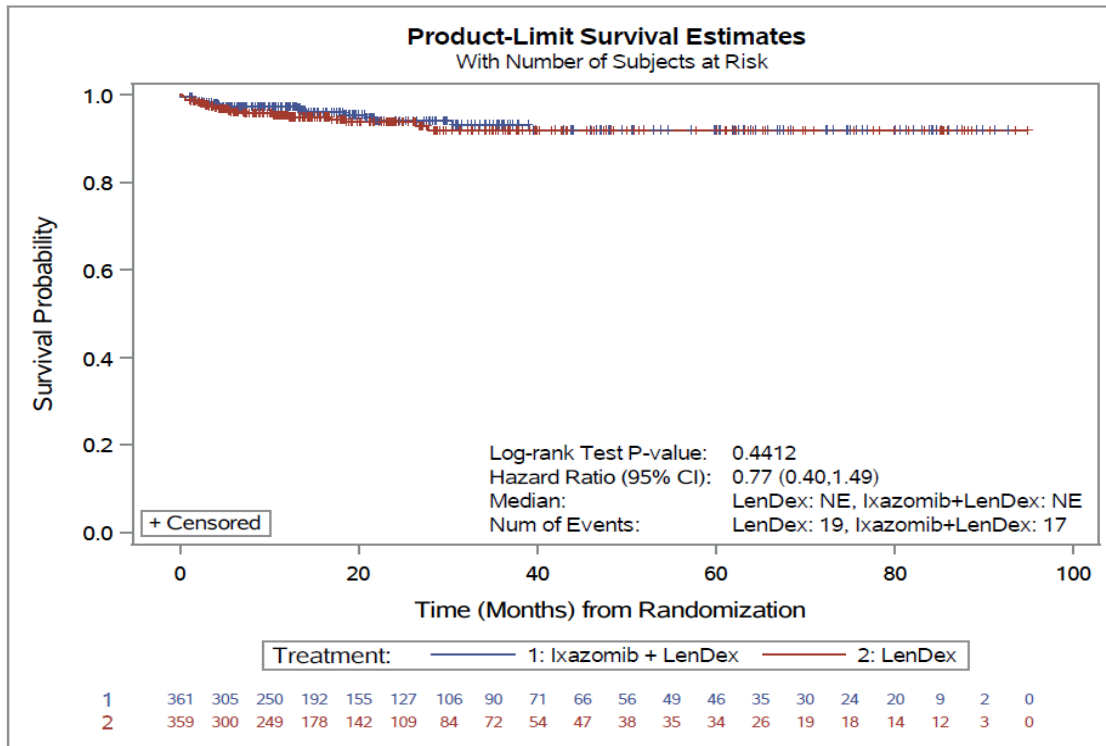


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Orale Candidose

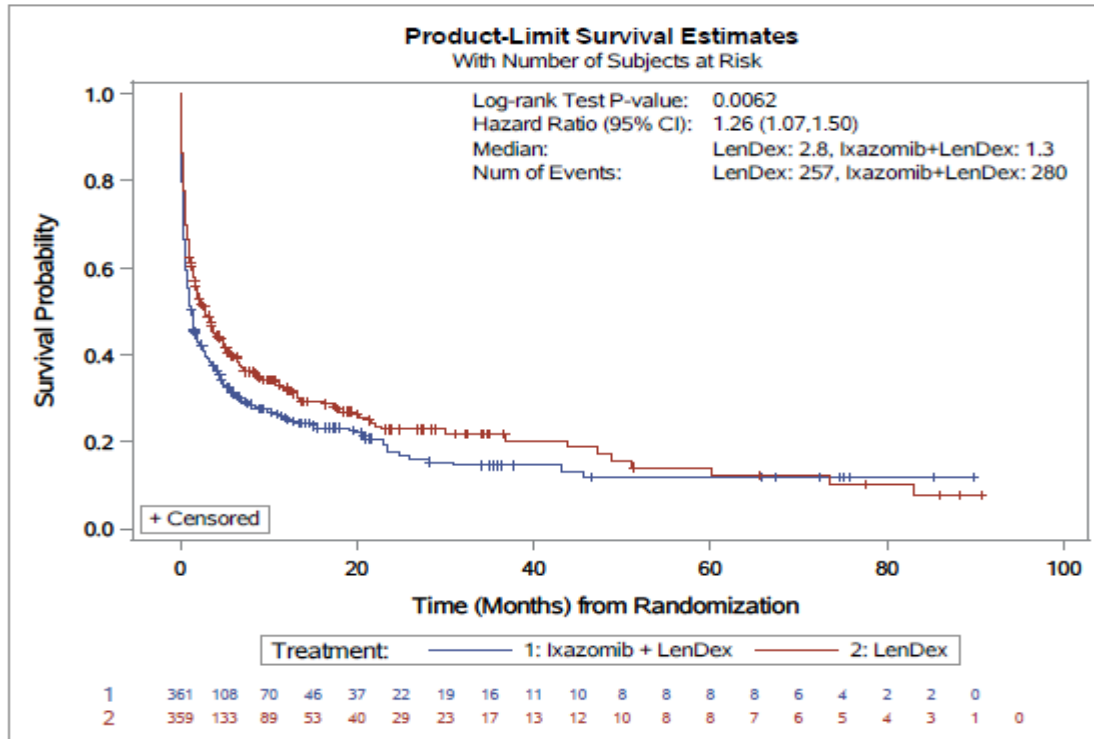


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

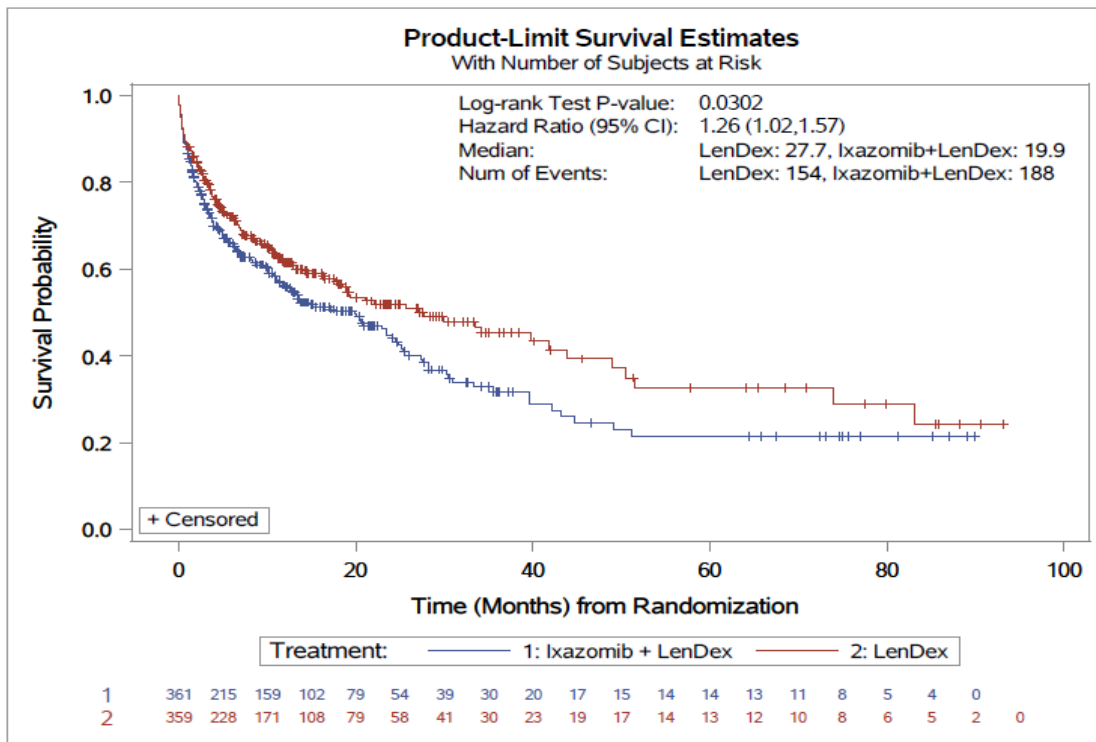


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Diarrhoe

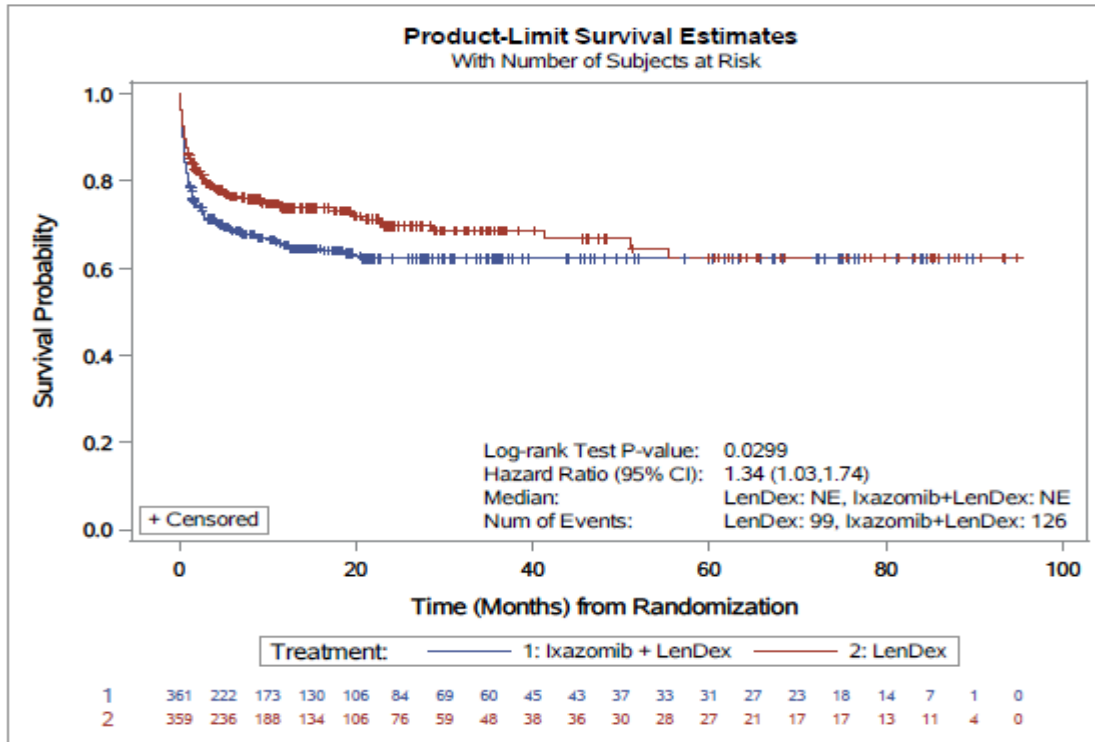


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Verstopfung

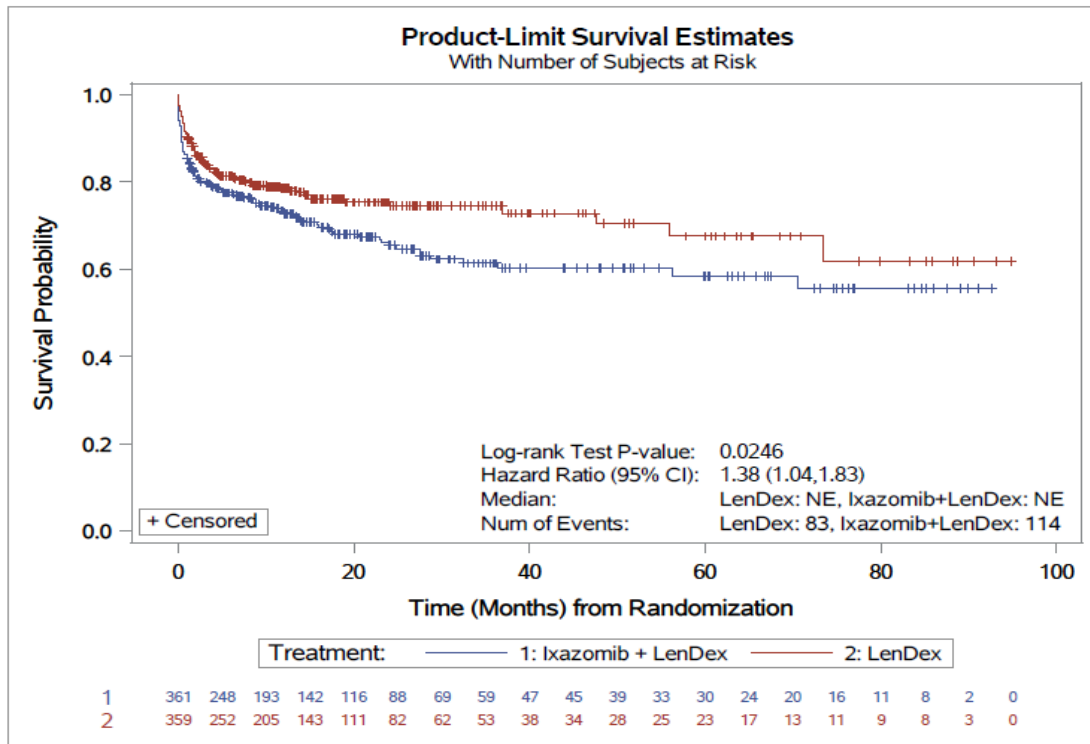


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Übelkeit

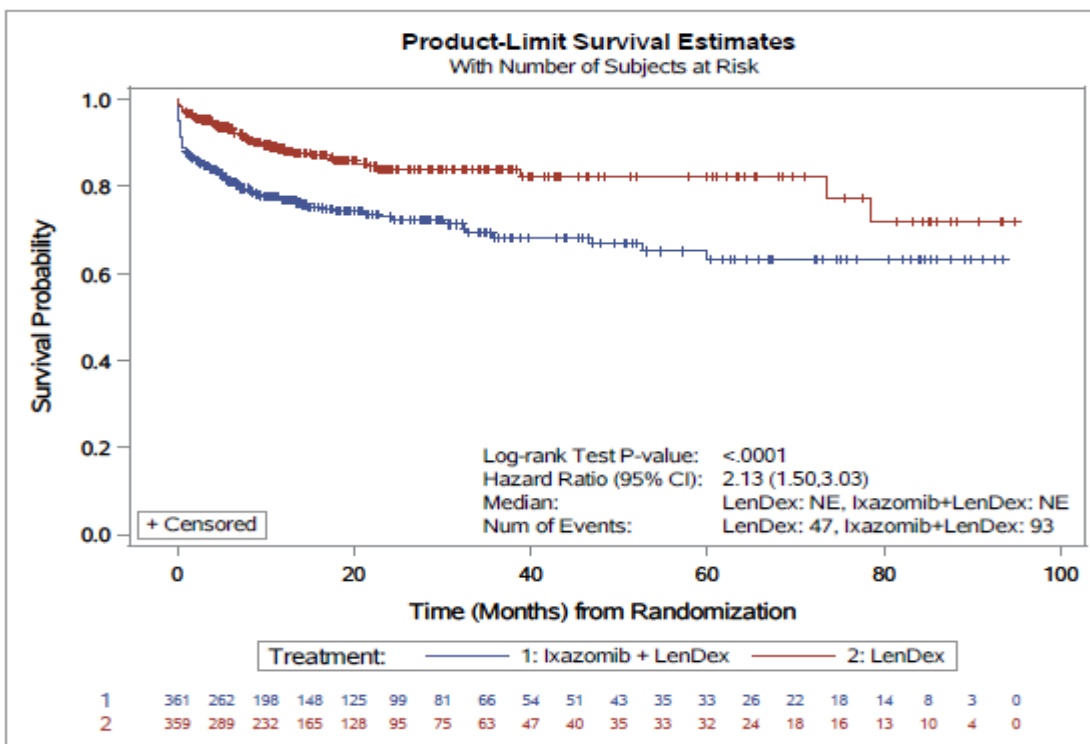


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erbrechen

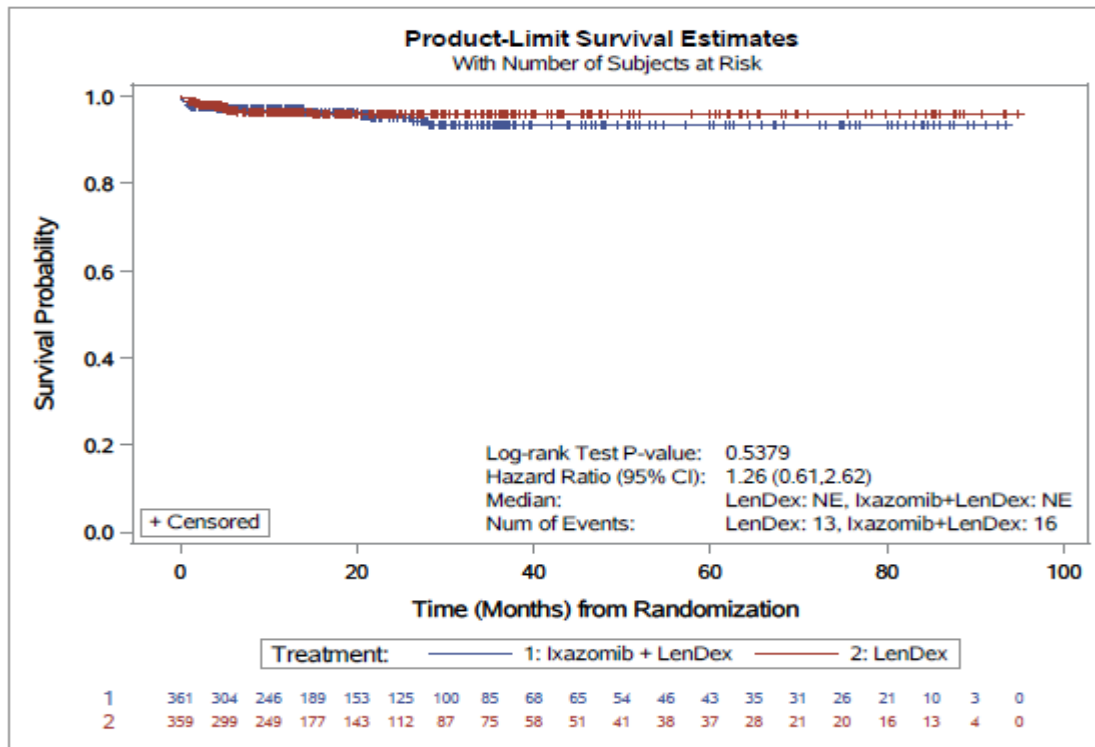


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Gastroösophageale Refluxkrankheit

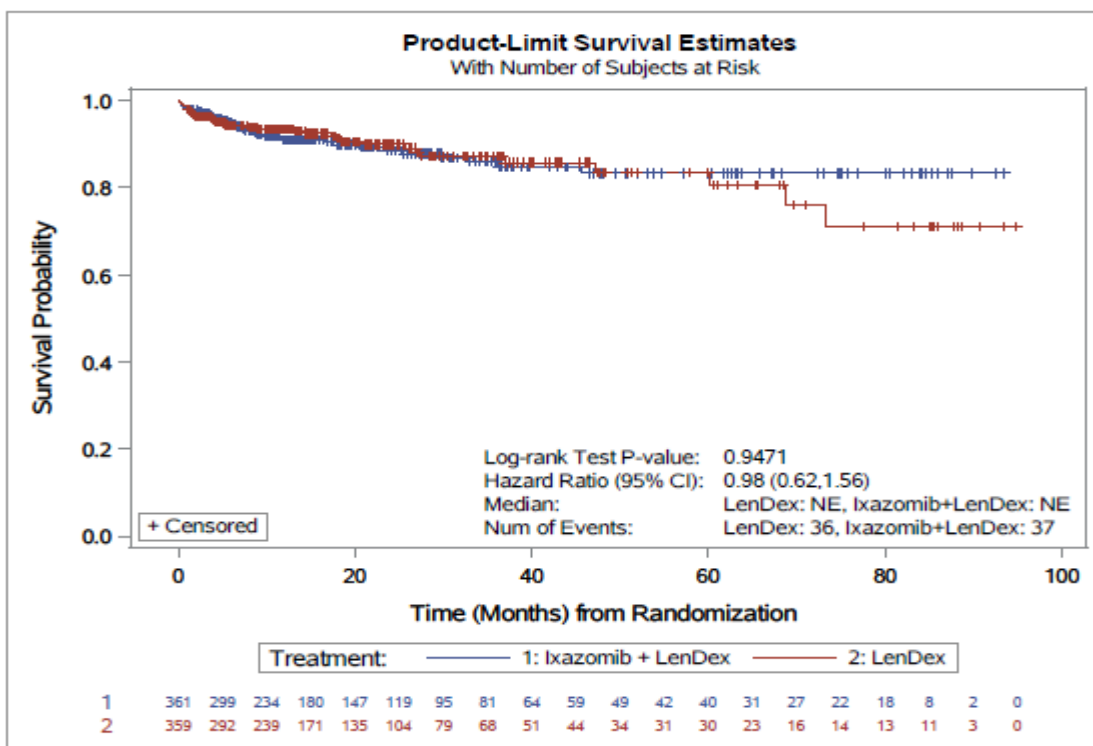


Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Bauchschmerz

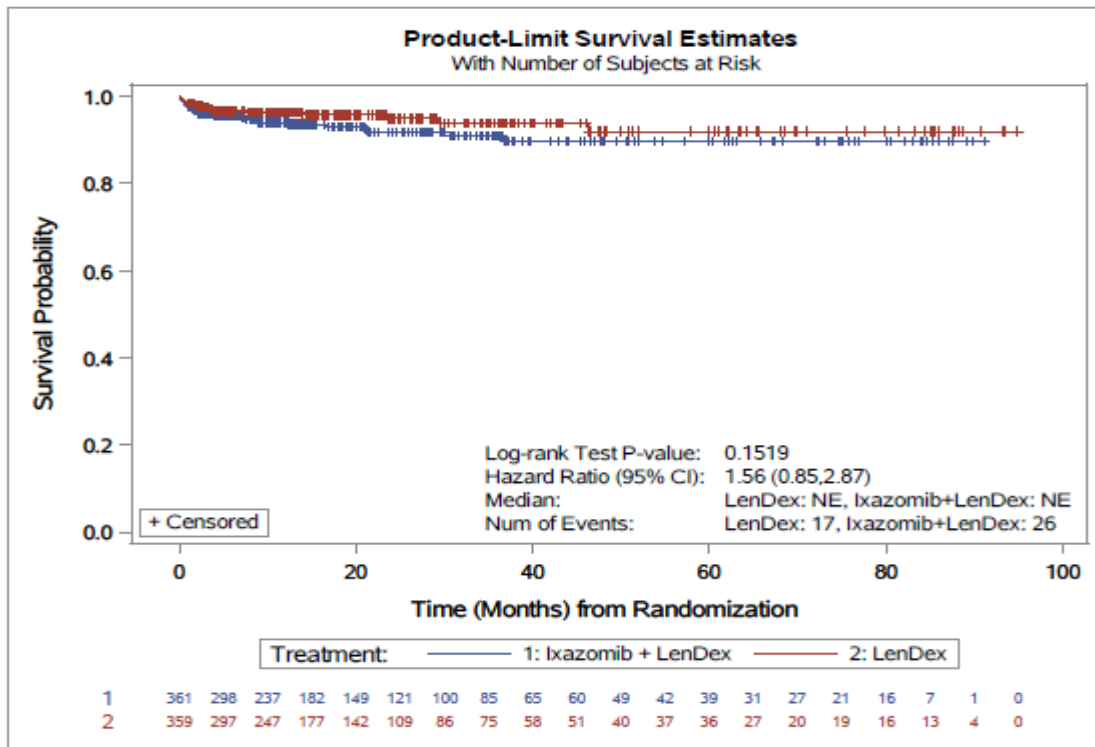


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Oberbauchschmerz

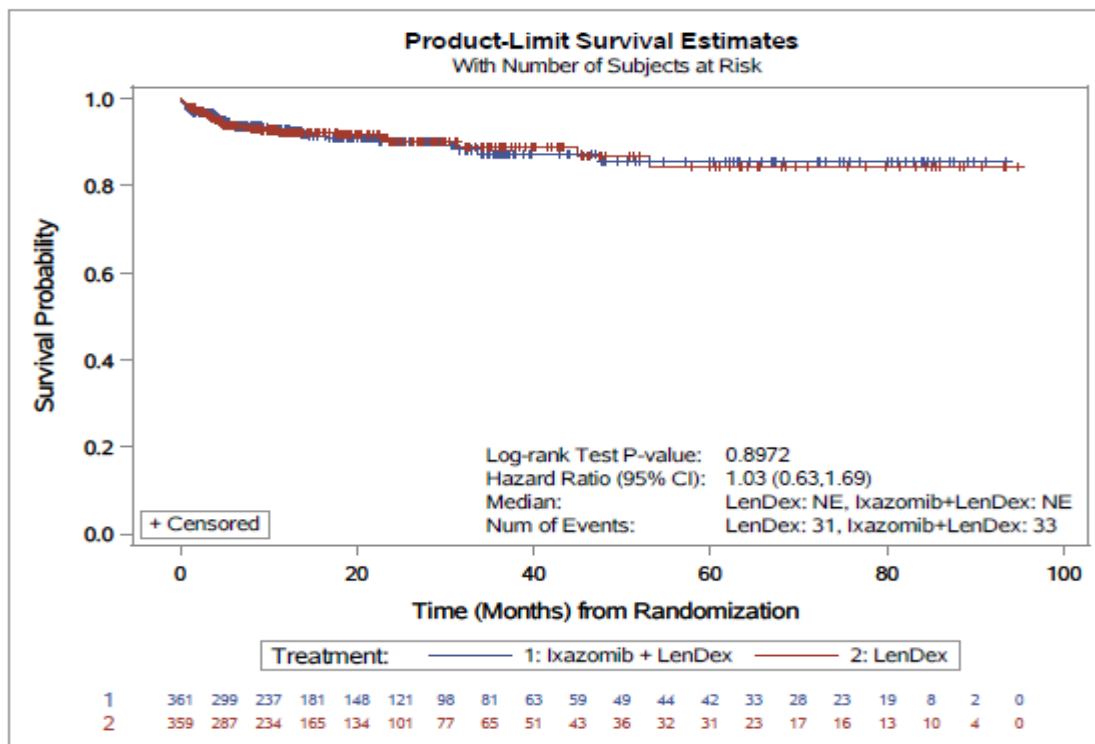


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Dyspepsie

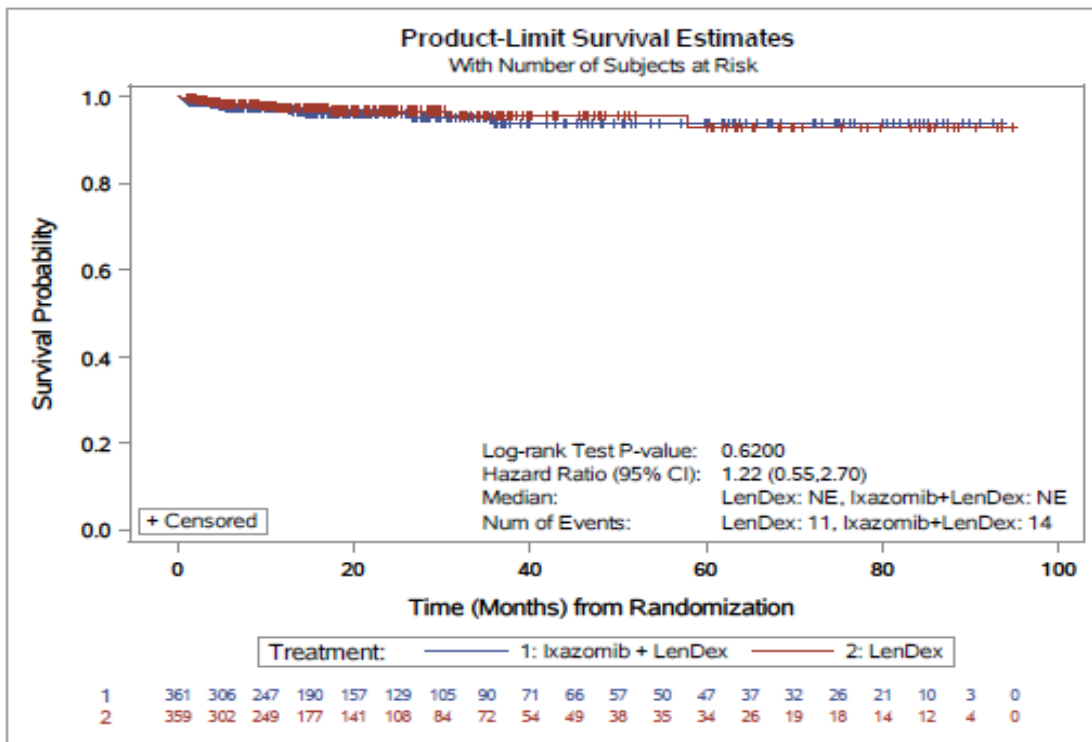


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Mundulzera

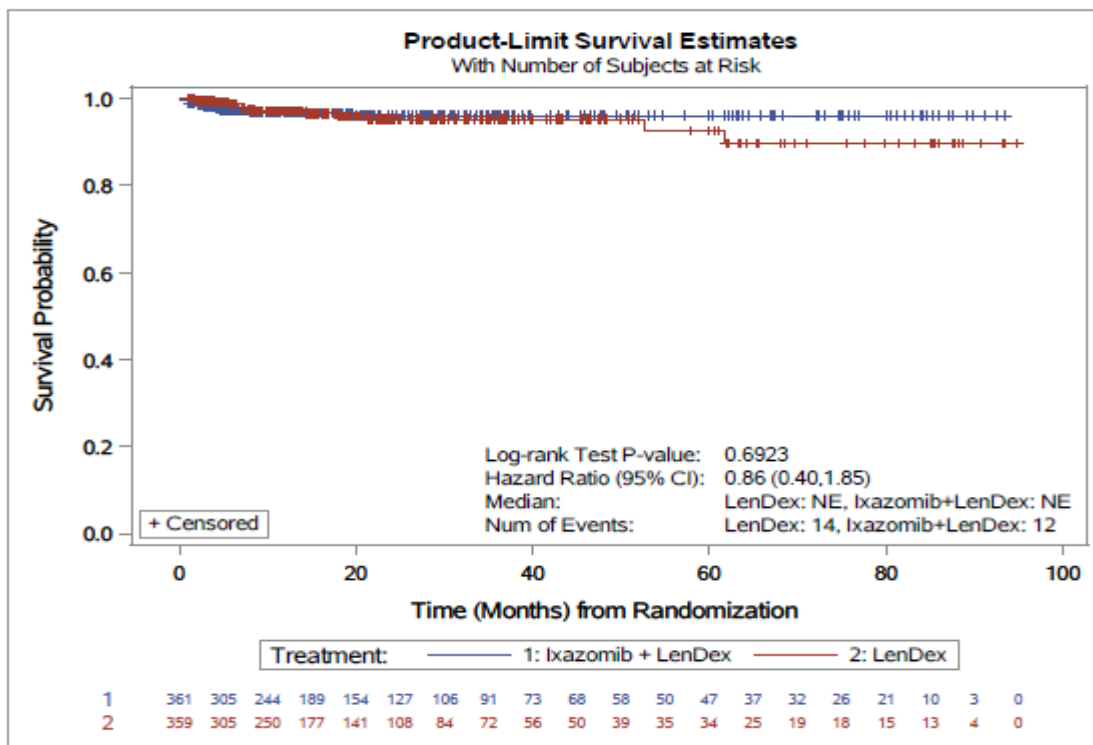


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Stomatitis

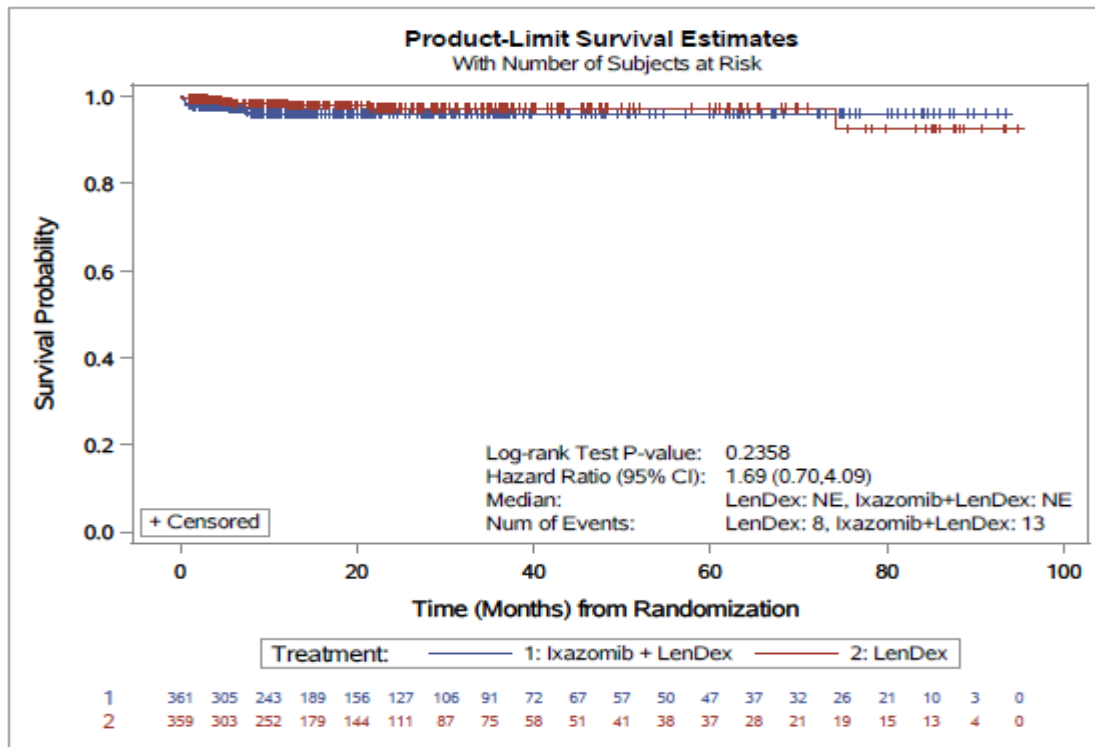


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Bauchbeschwerden

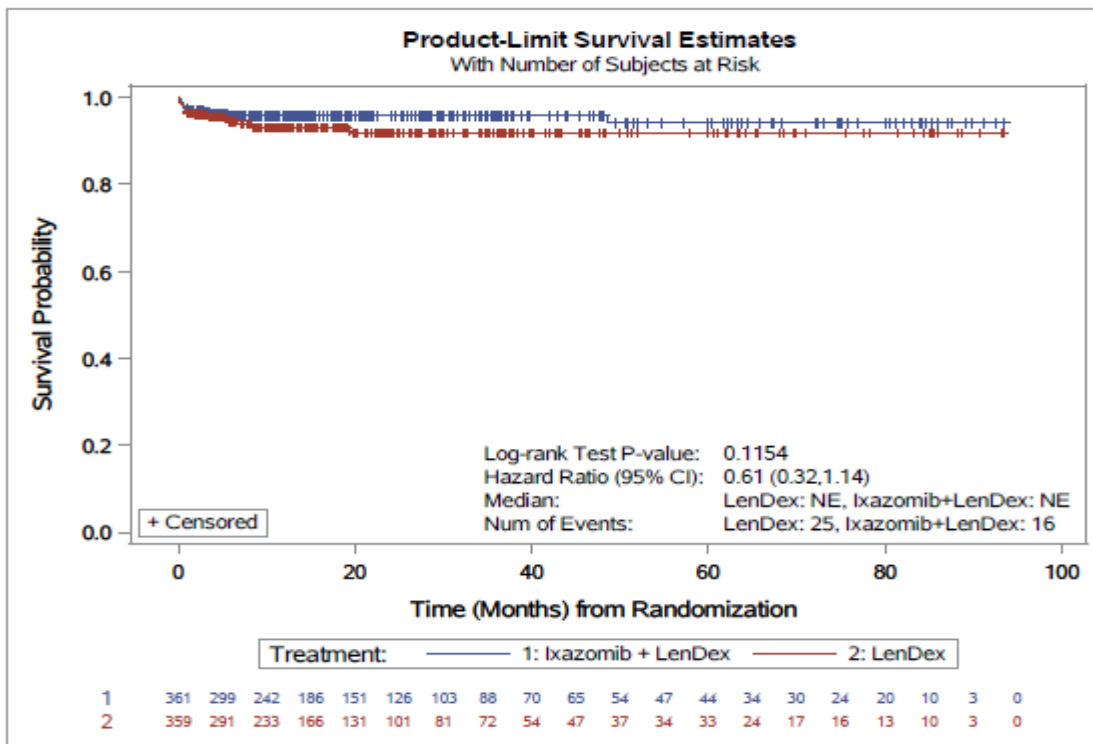


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Trockener Mund

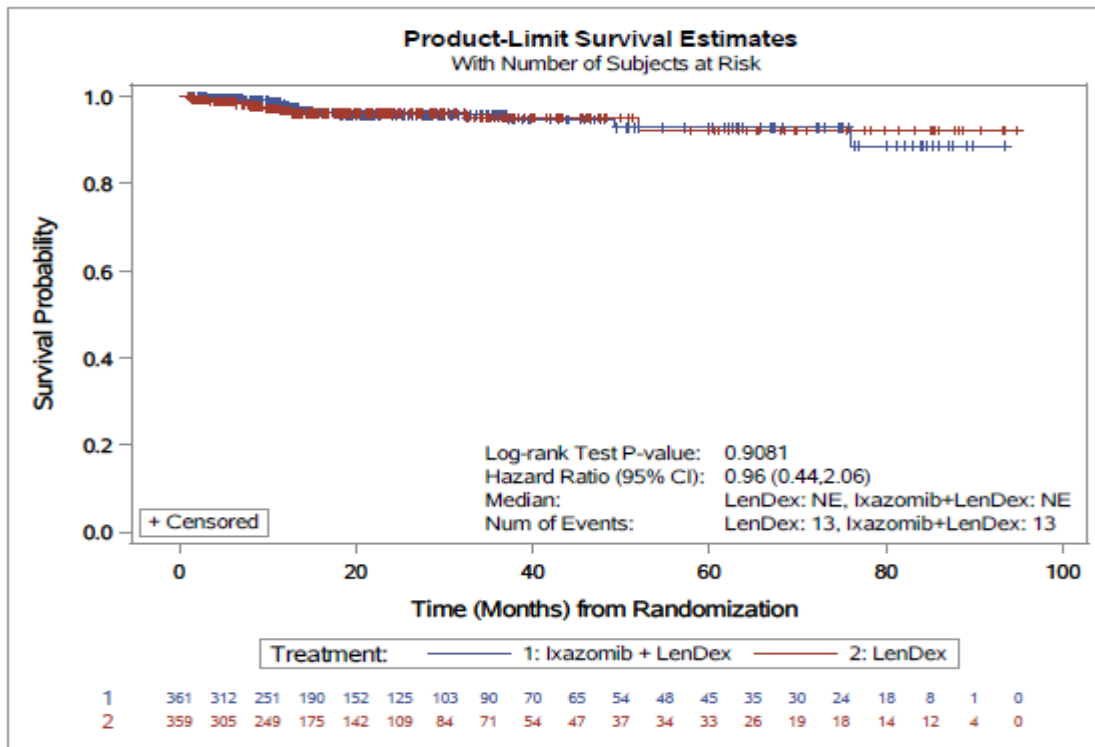


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Hämorrhoiden

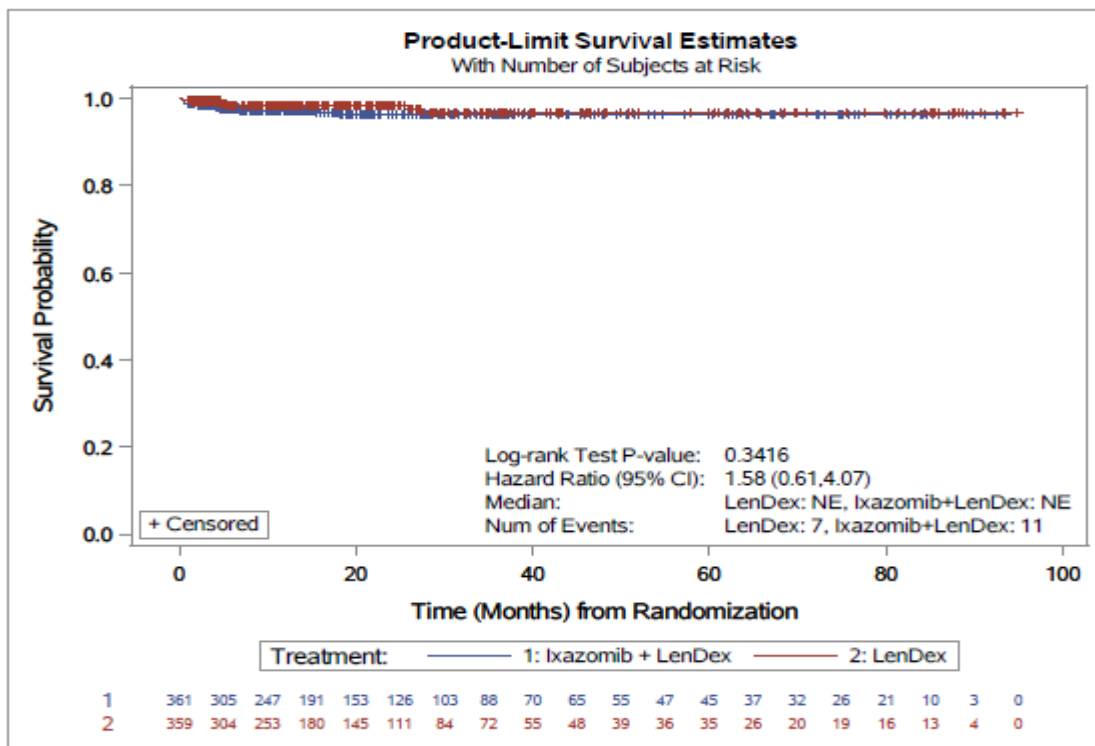


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Abdominale Distension



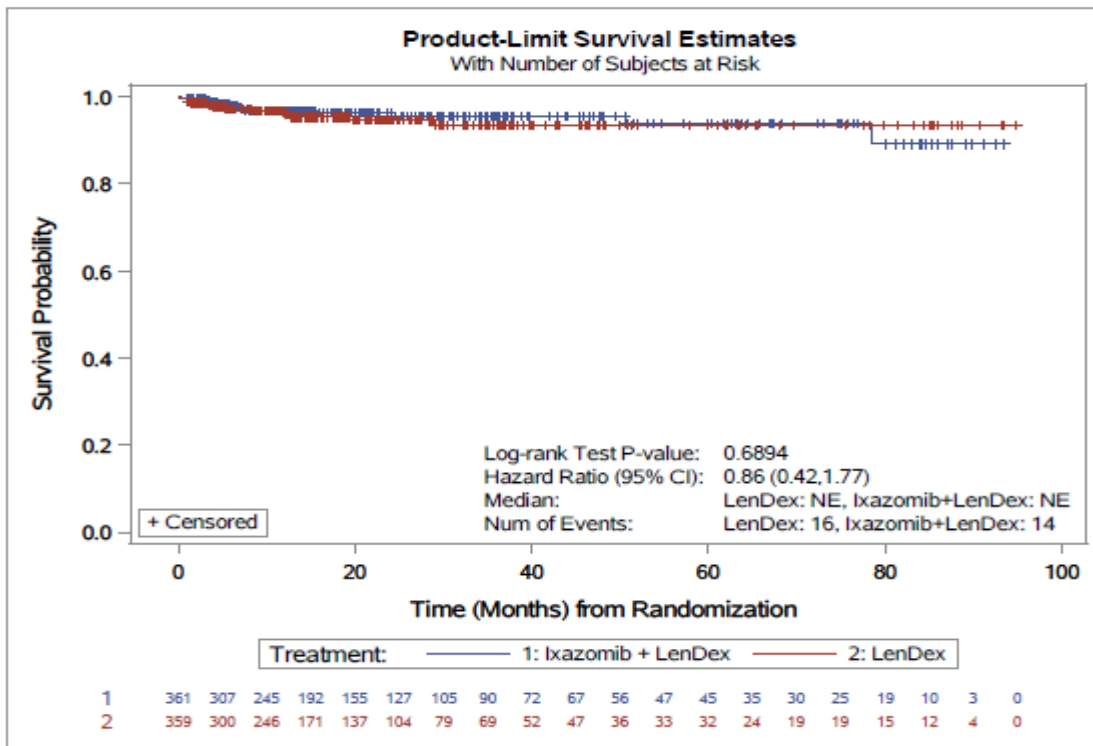


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Zahnschmerz

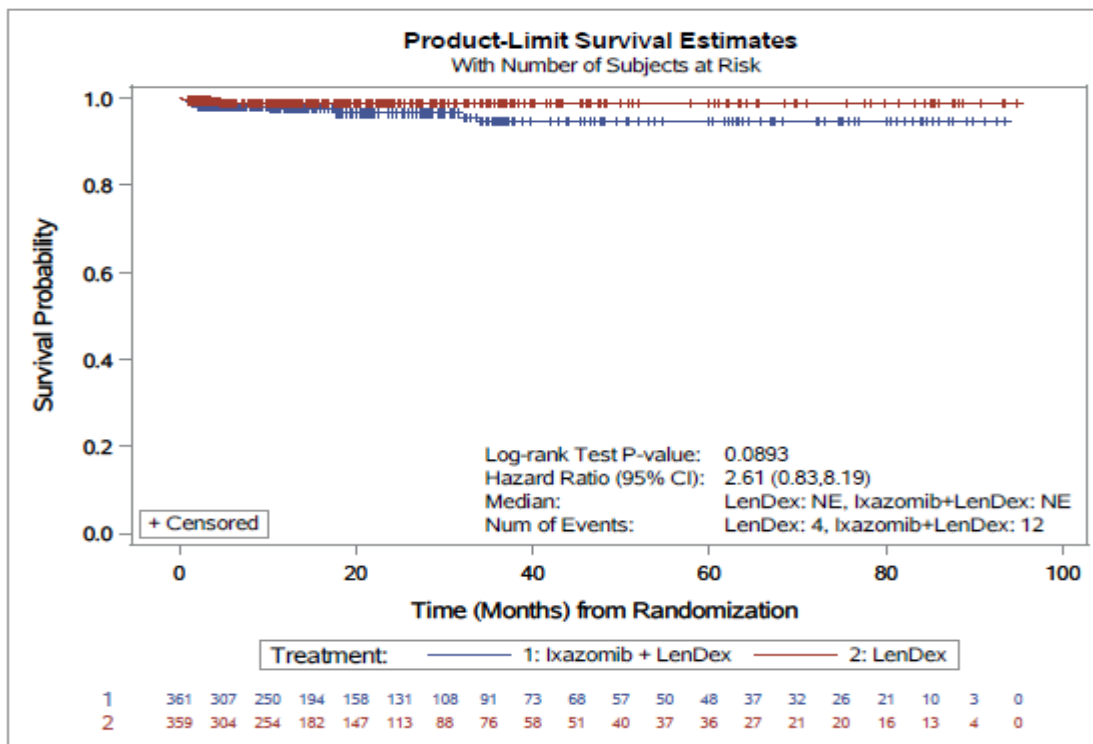


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Gastritis

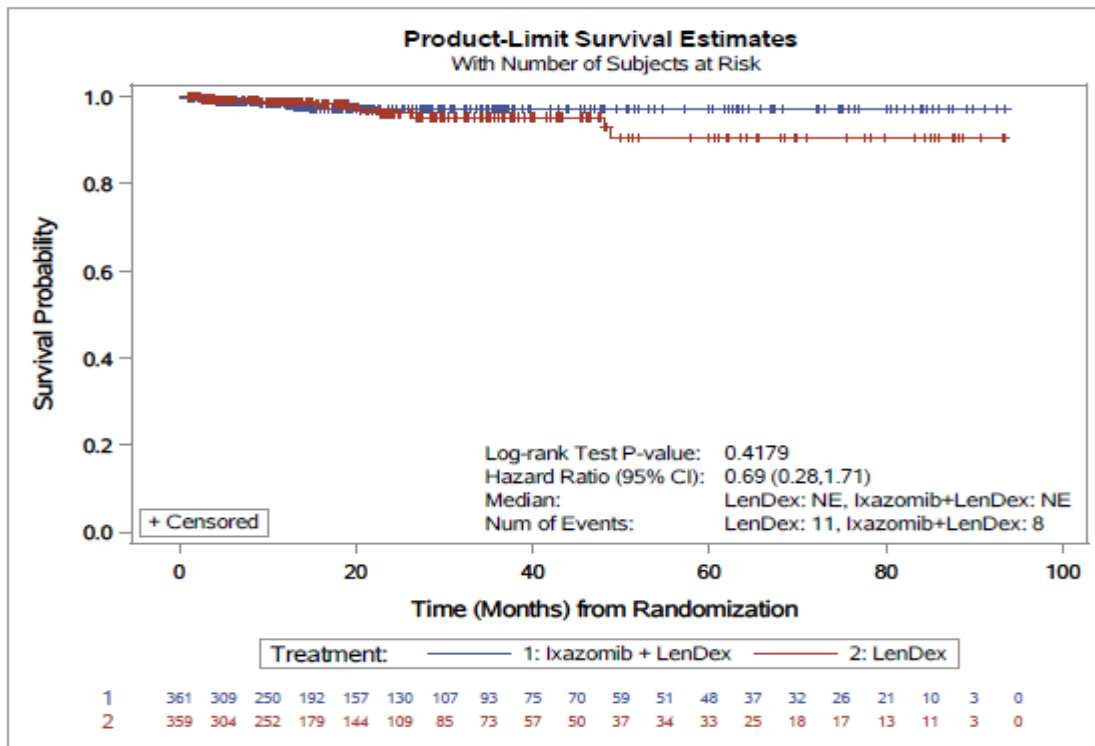


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Karies

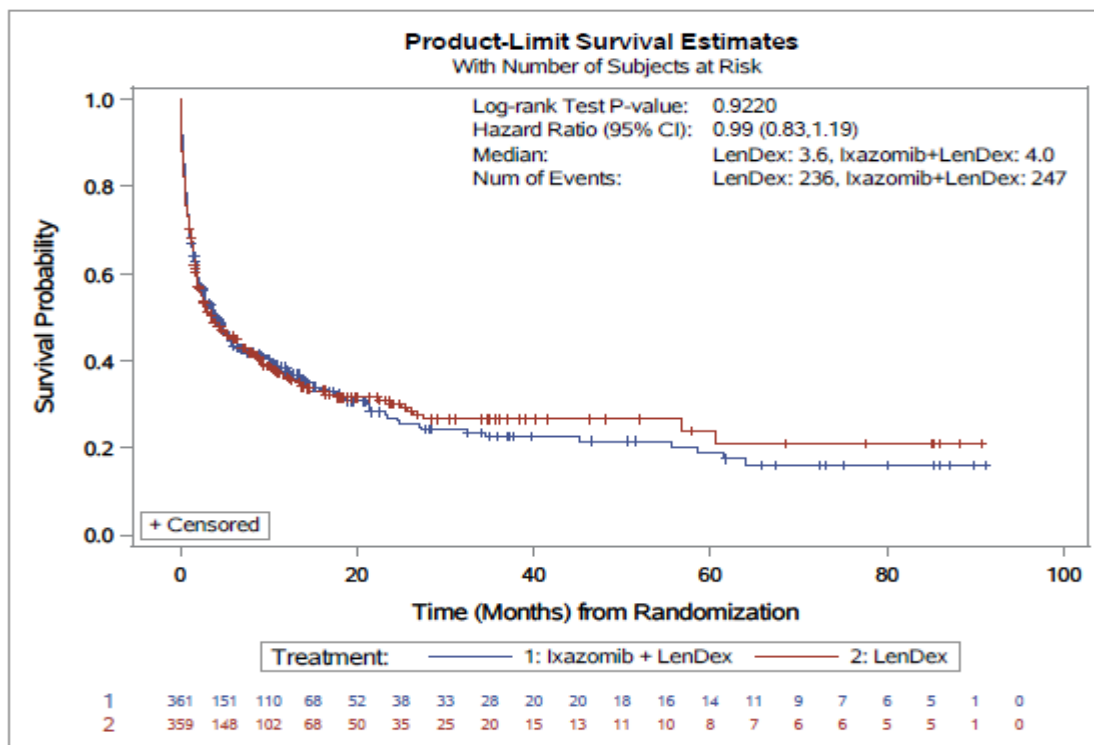


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Allgemeinerkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

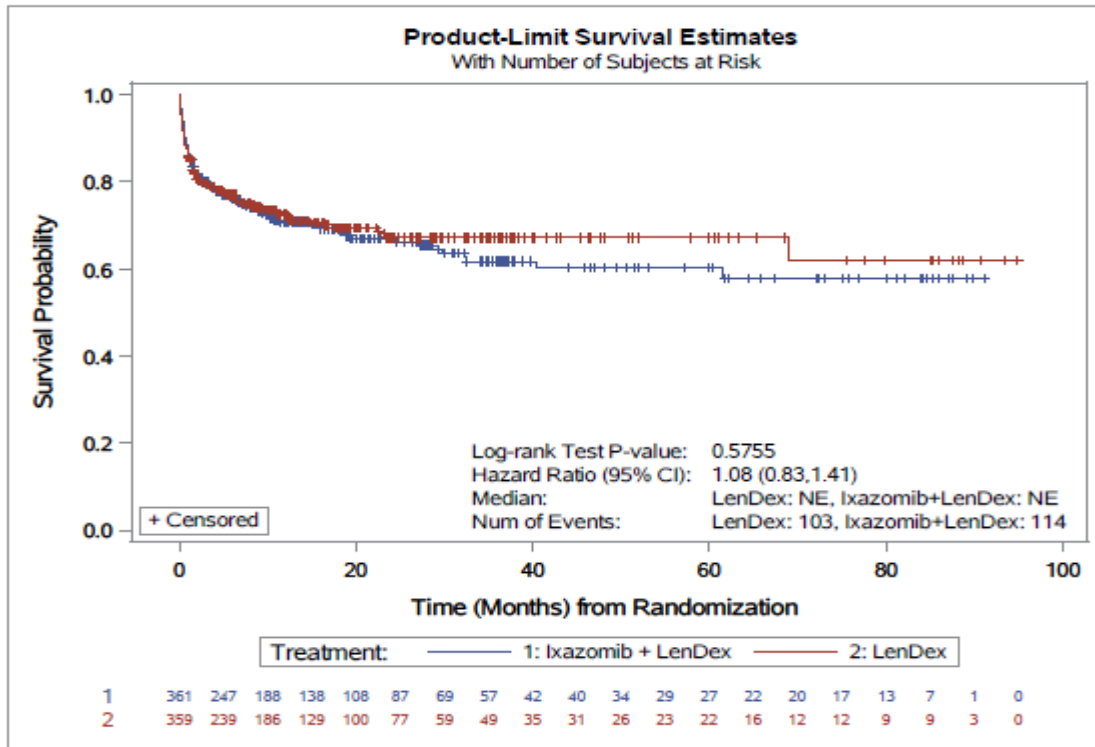


Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Fatigue

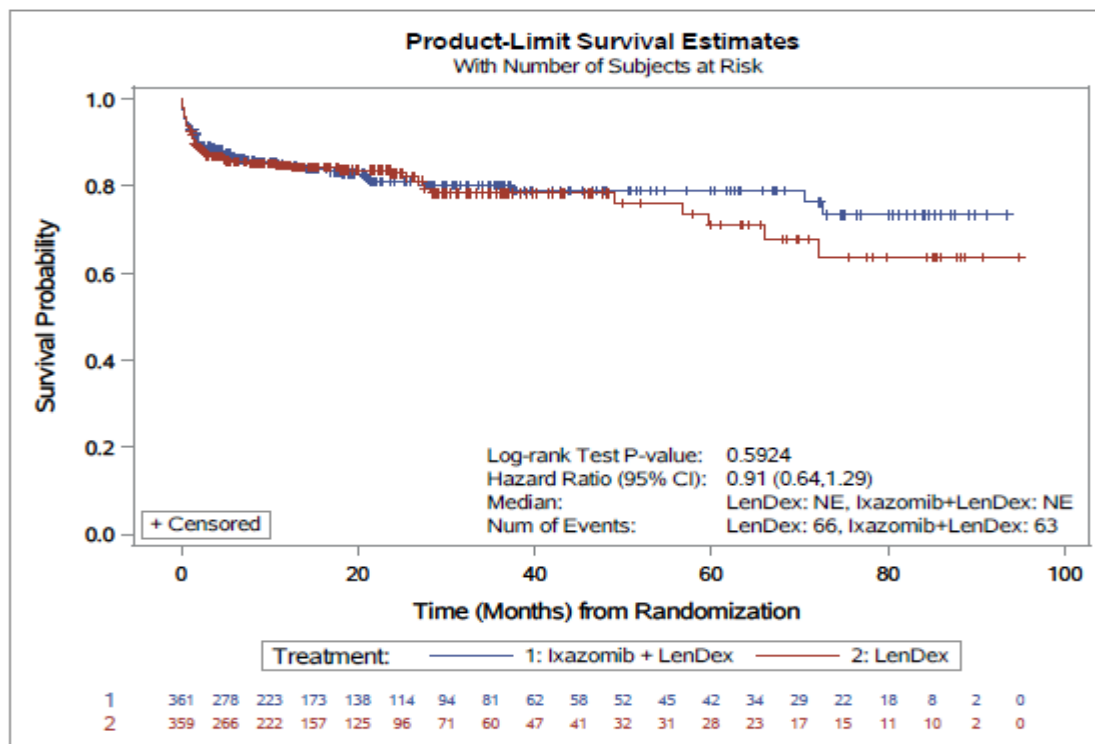


Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Asthenie

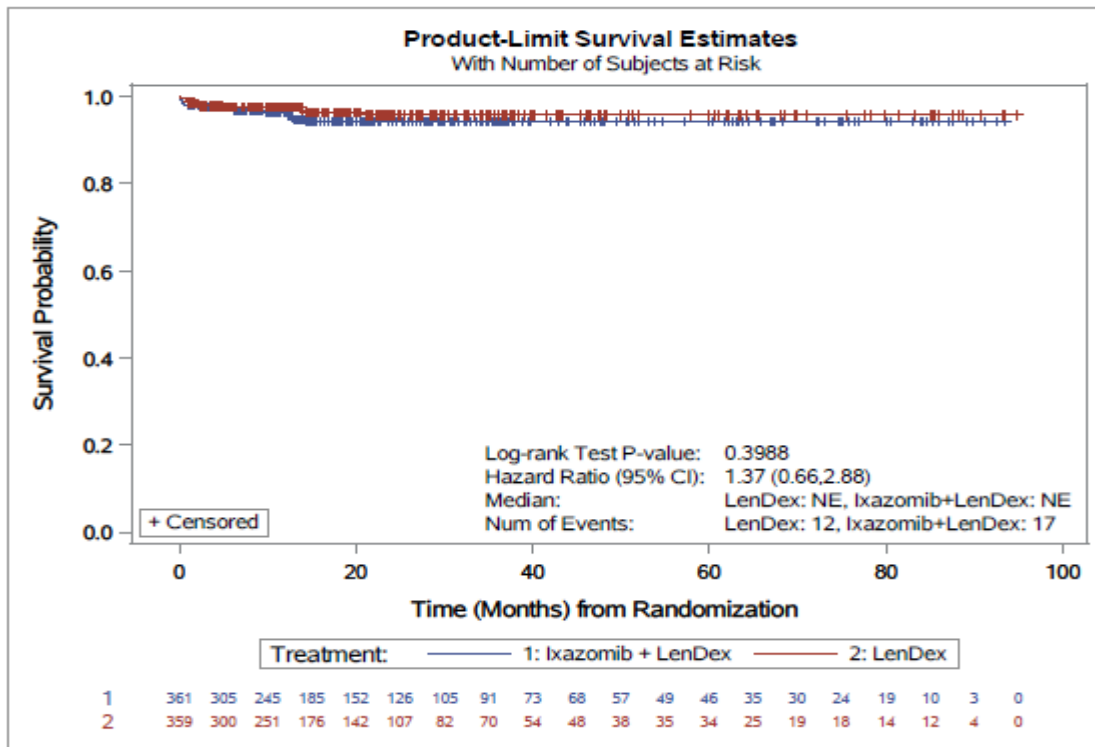


Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Krankheitsgefühl

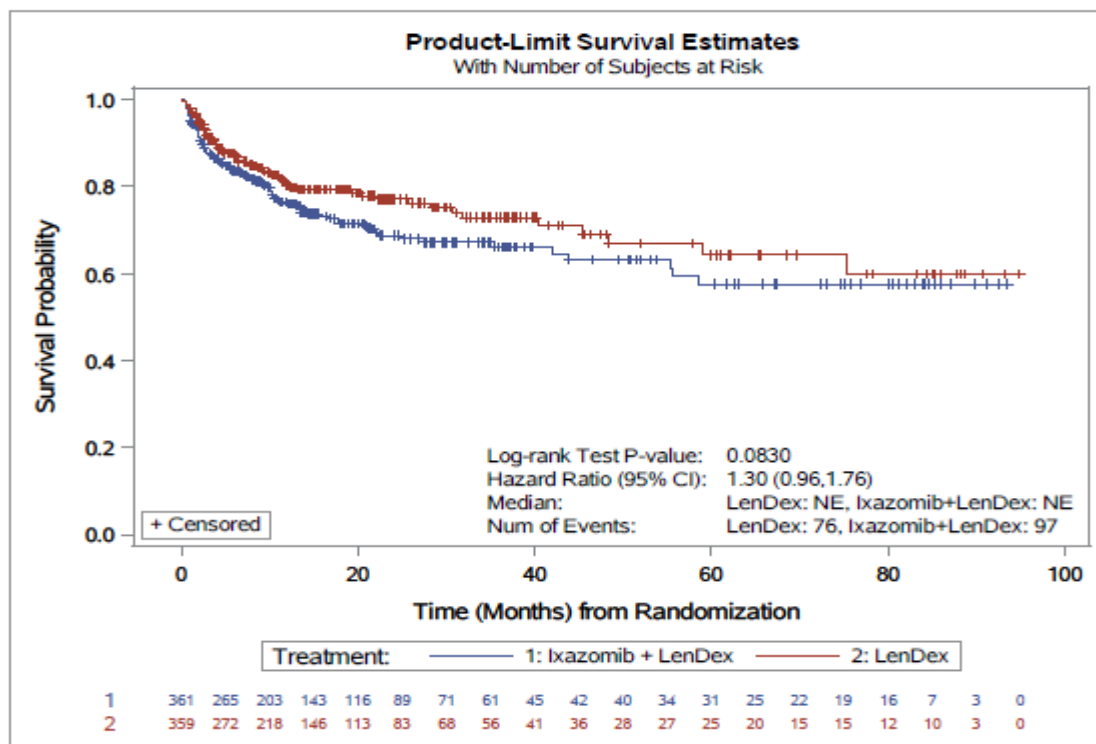


Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Peripheres Ödem

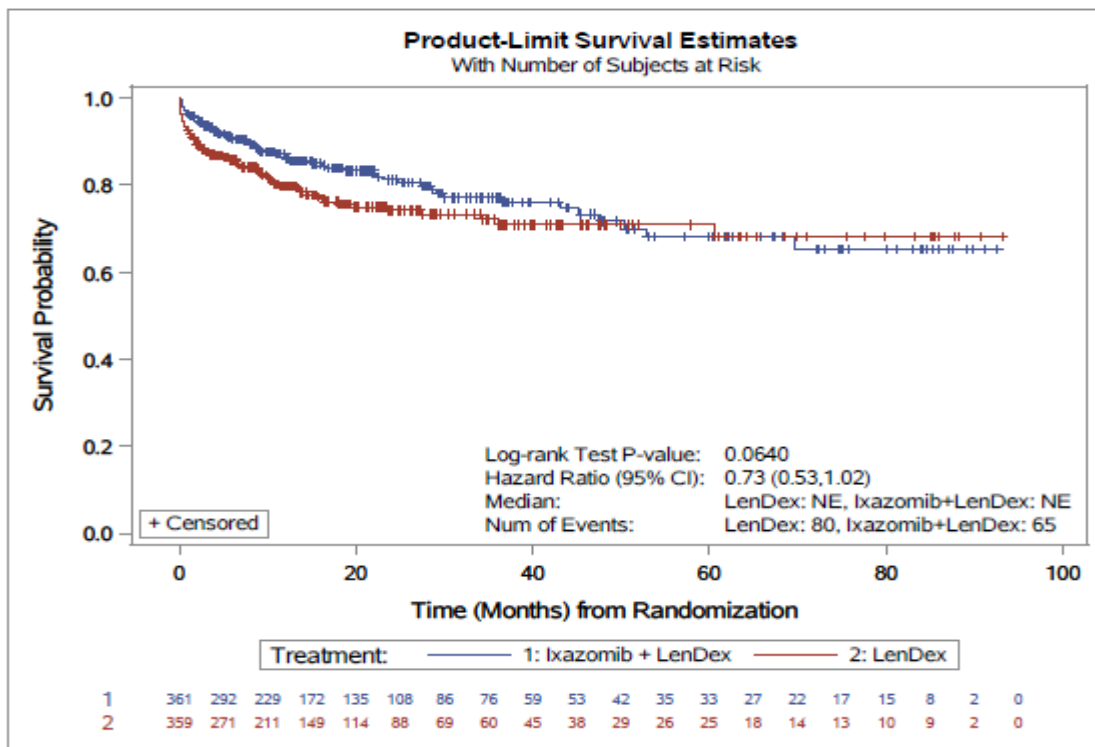


Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Fieber

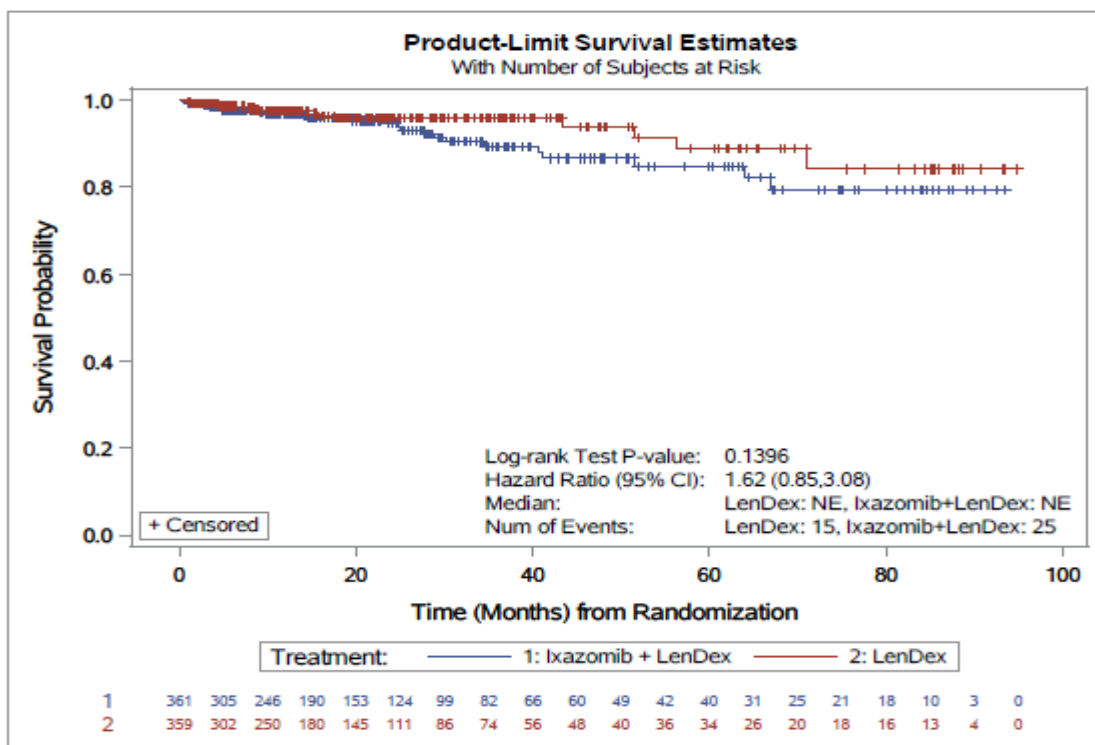


Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Grippeähnliche Erkrankung

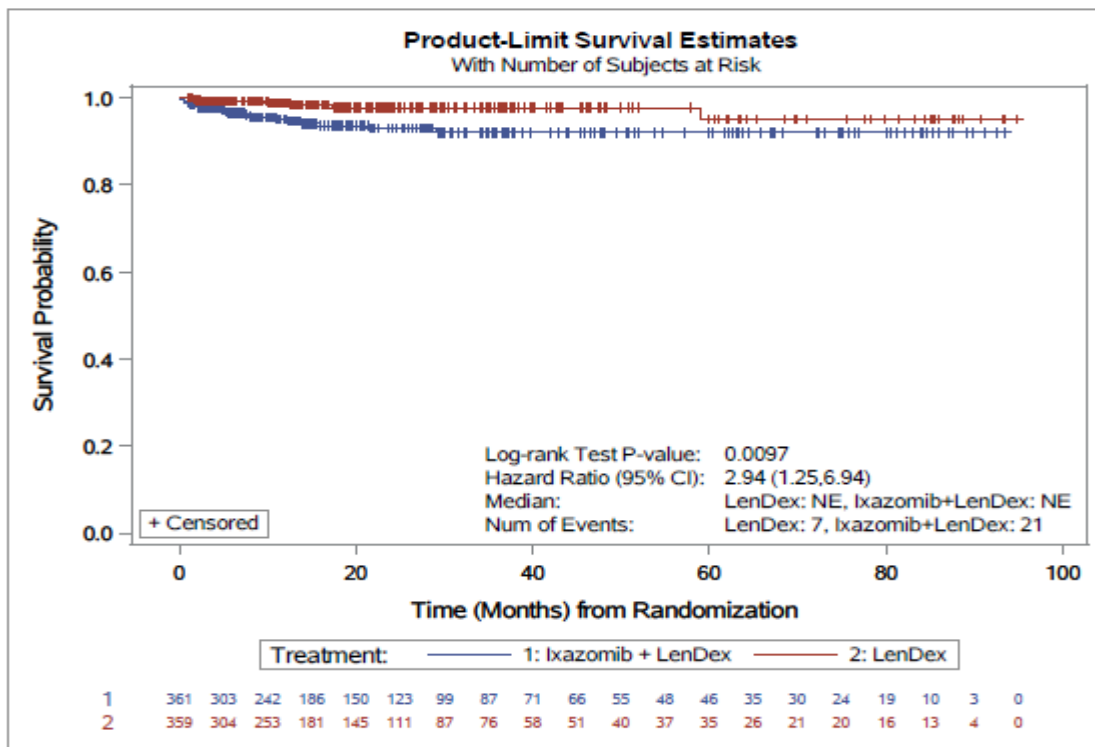


Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Periphere Schwellungen

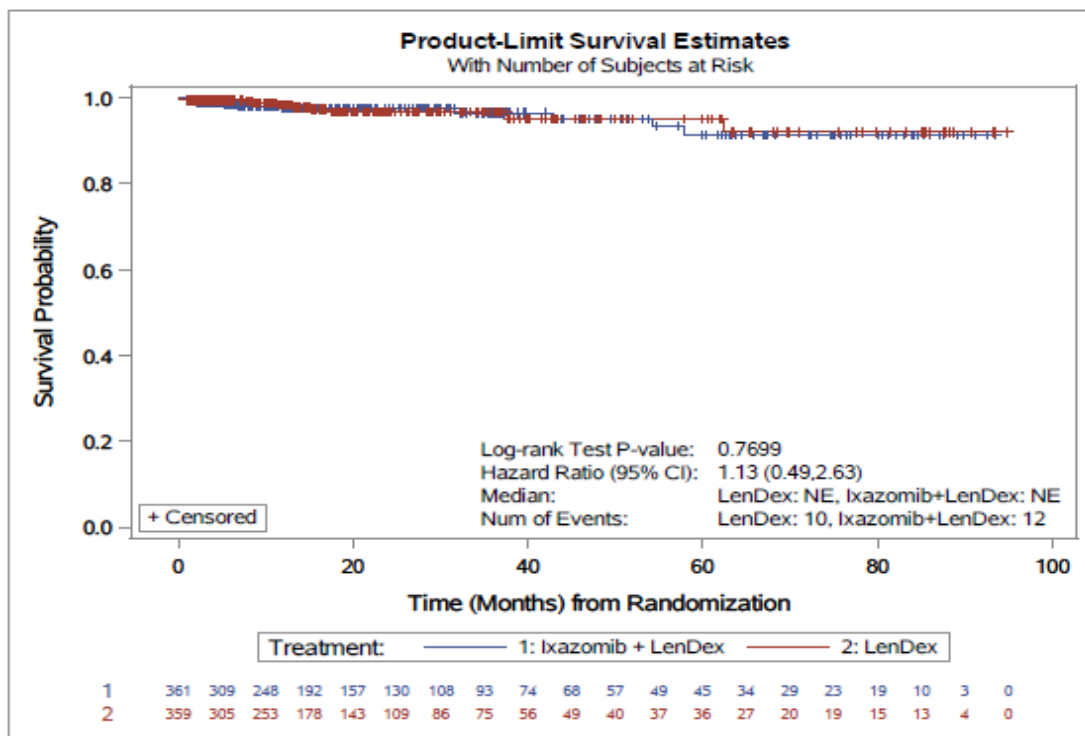


Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Brustschmerz (nicht kardial bedingt)

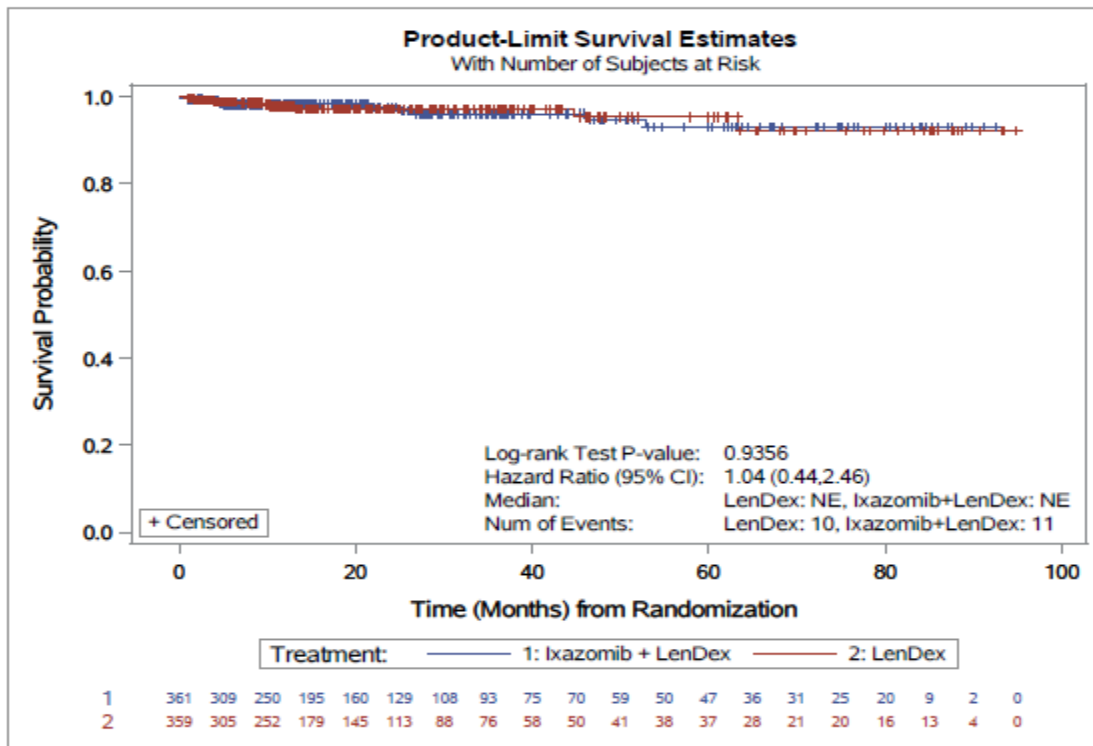


Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Schmerz

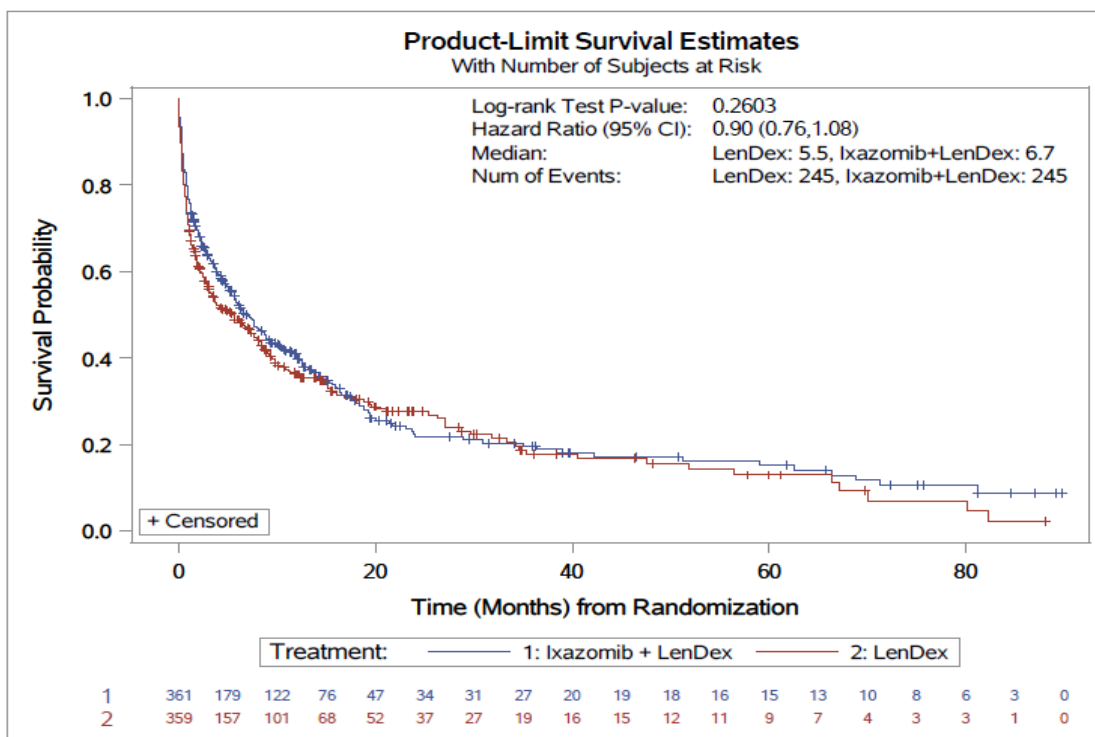


Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

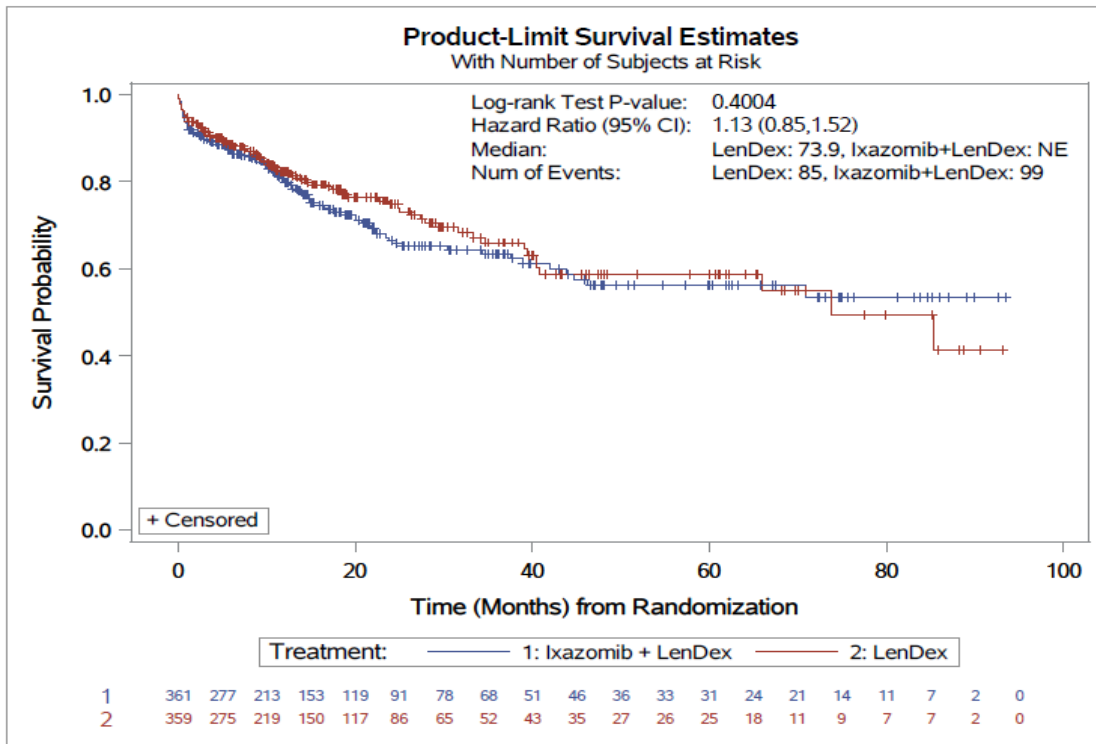


Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Rückenschmerzen

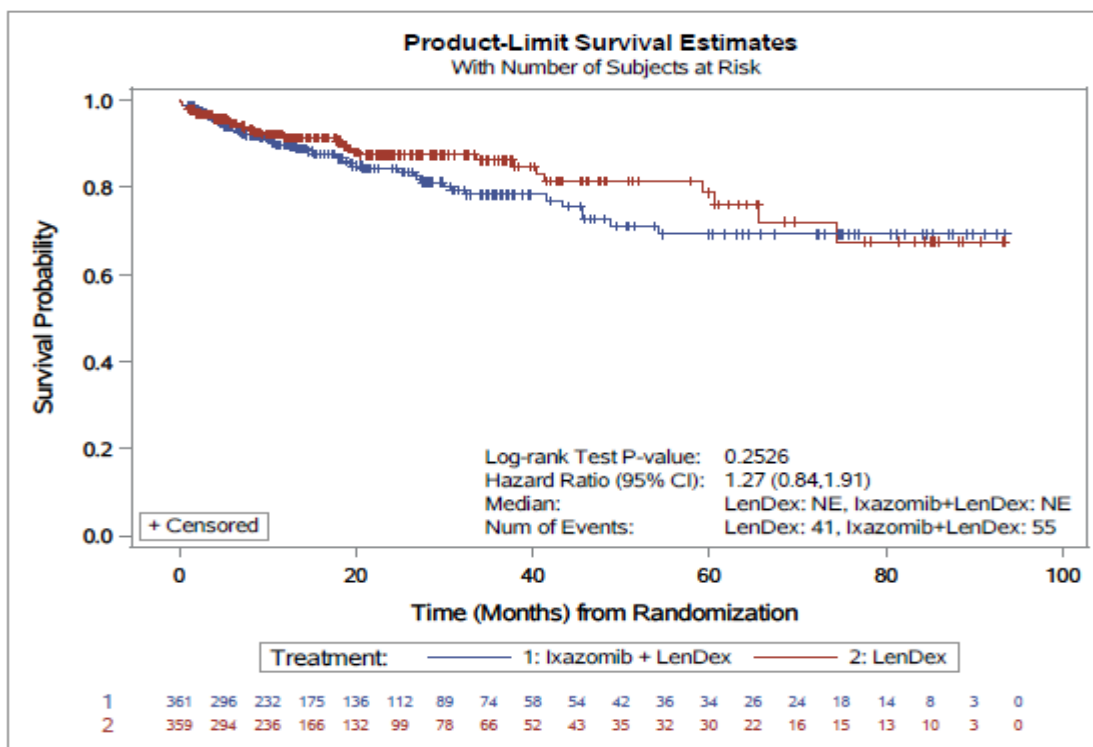


Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Schmerzen in den Extremitäten



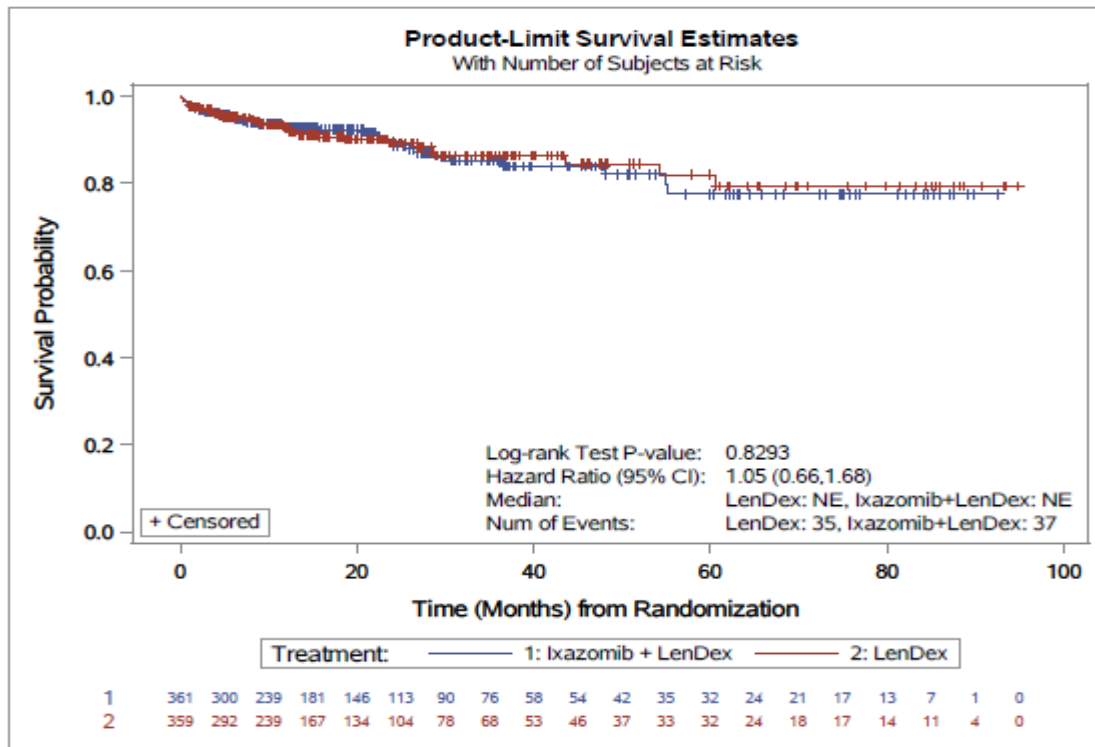


Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Muskuloskeletaler Schmerz

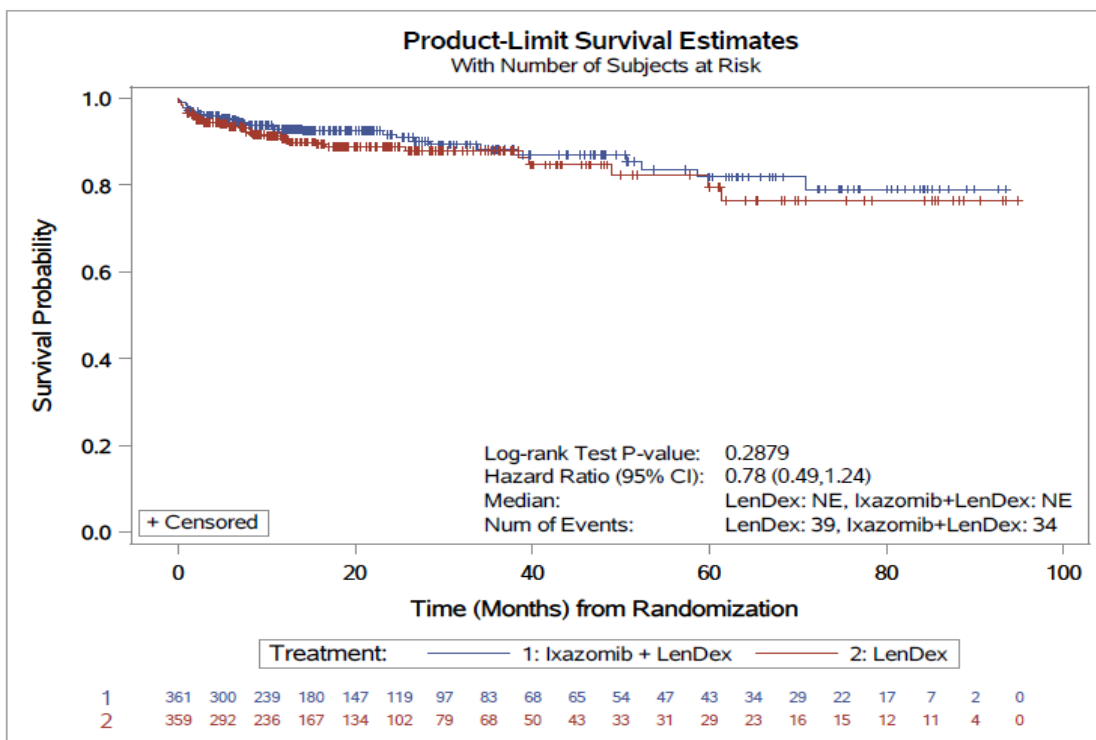


Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Muskuloskeletaler Brustschmerz

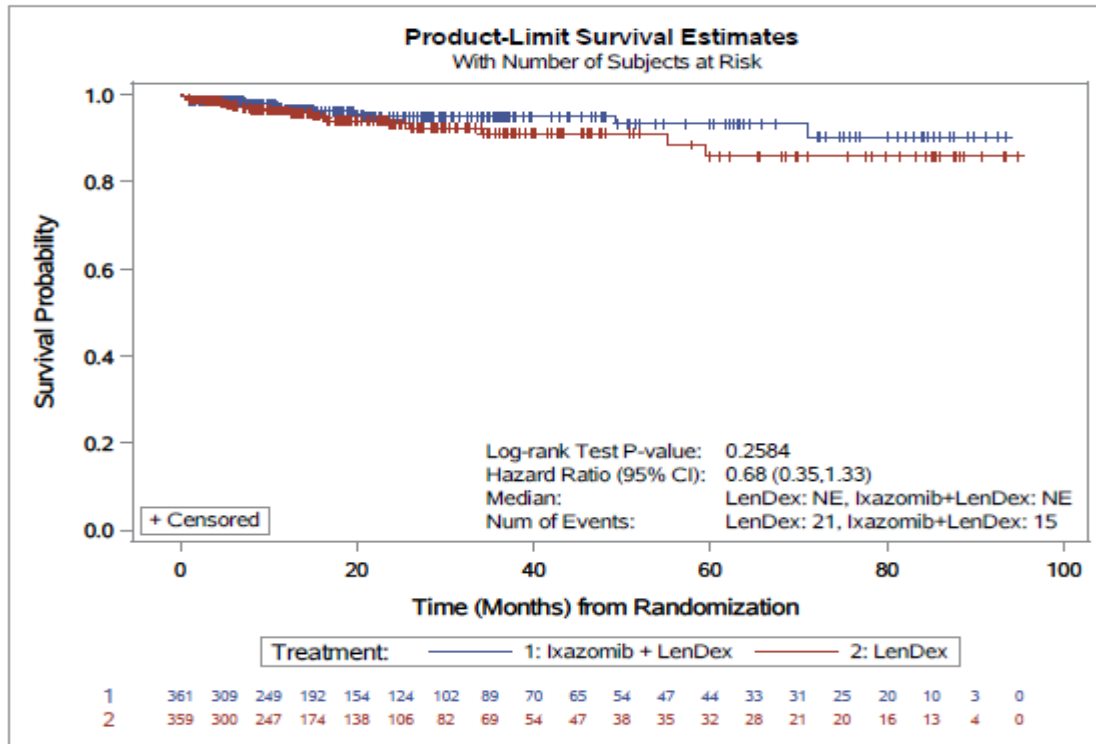


Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Nackenschmerz

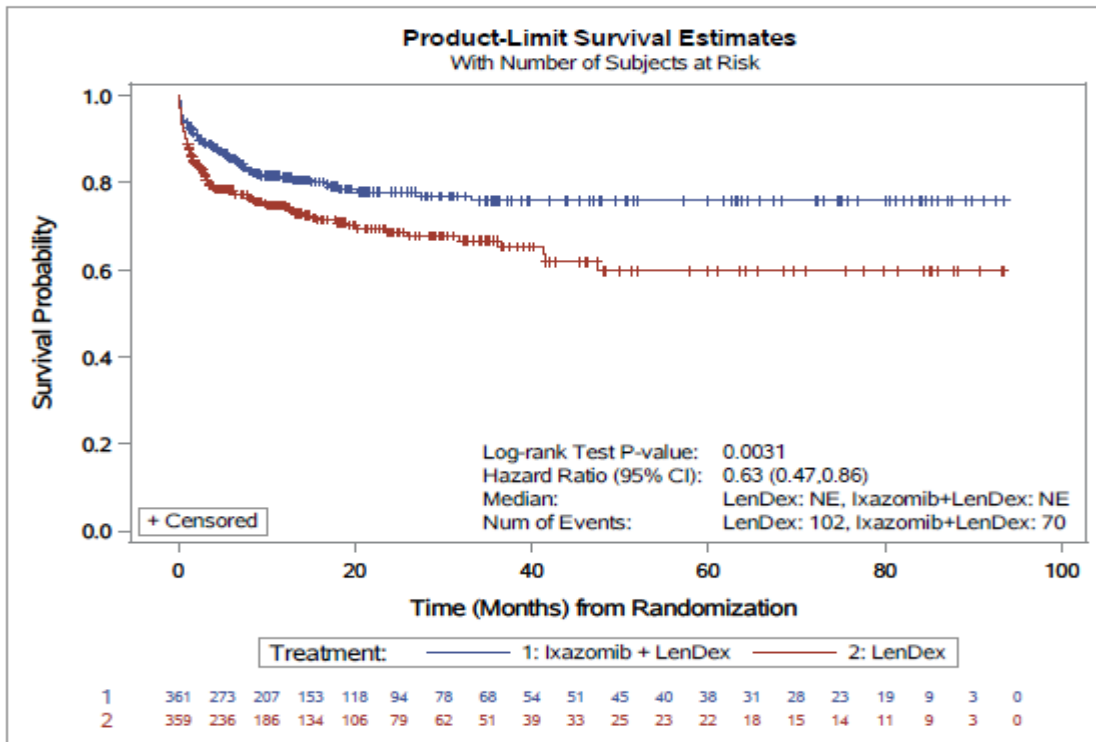


Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Muskelkrämpfe

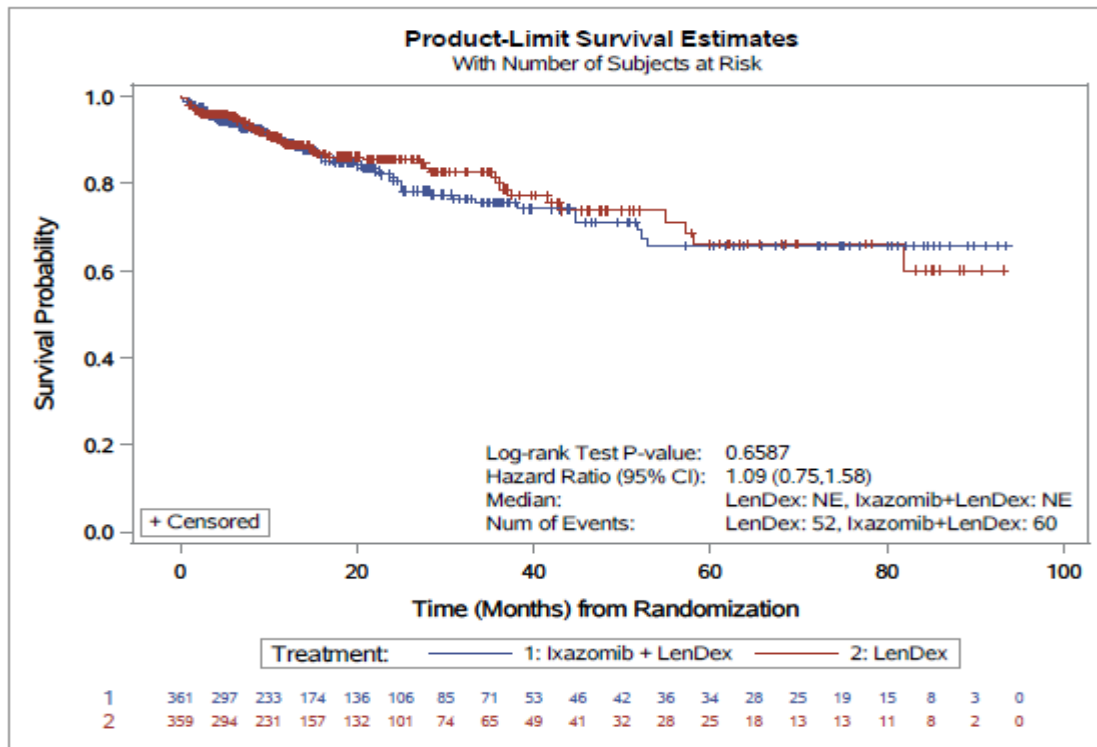


Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Arthralgie

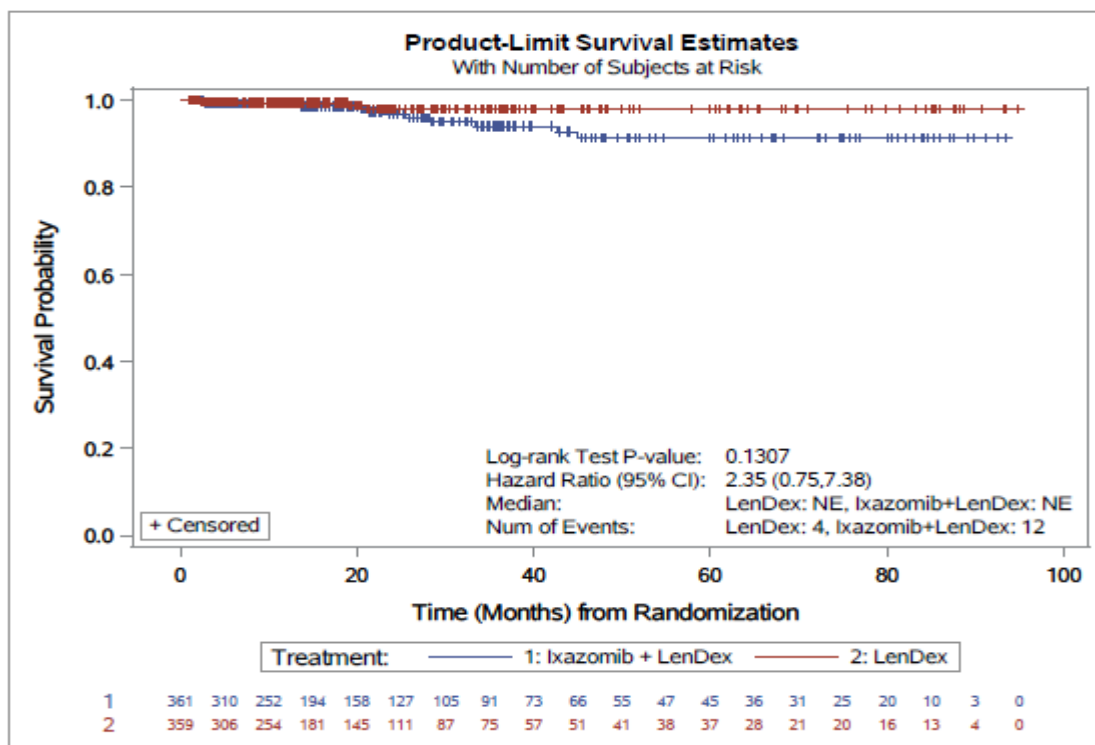


Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Gelenkschwellung

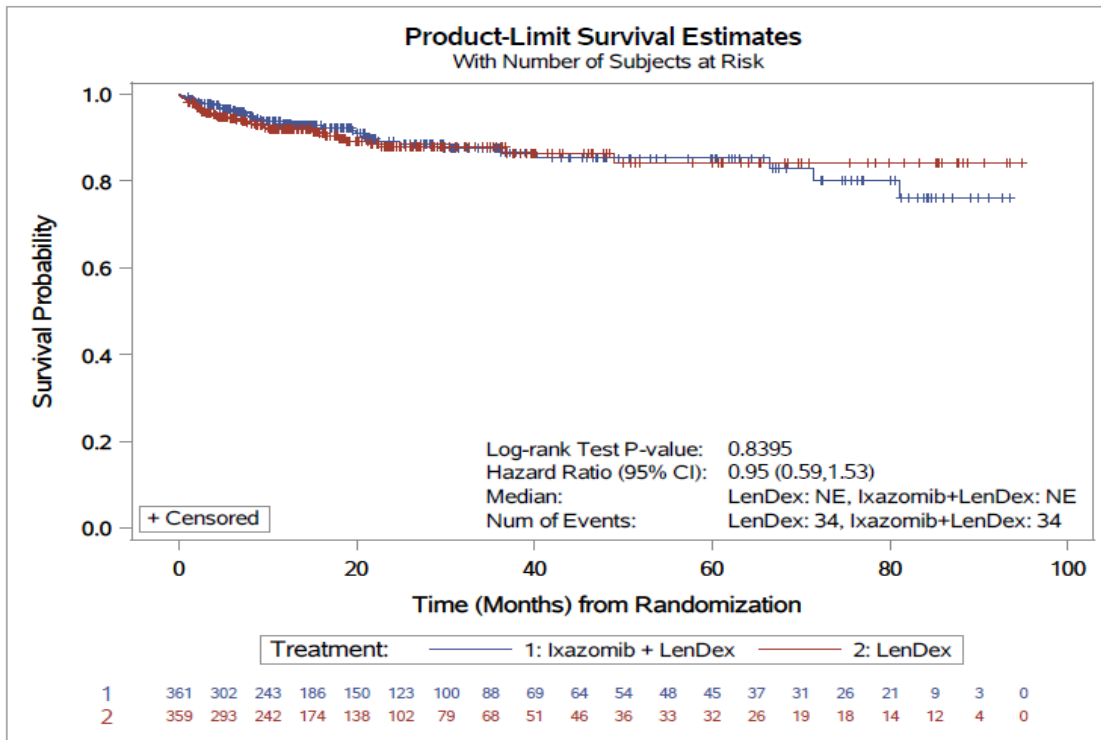


Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Knochenschmerz

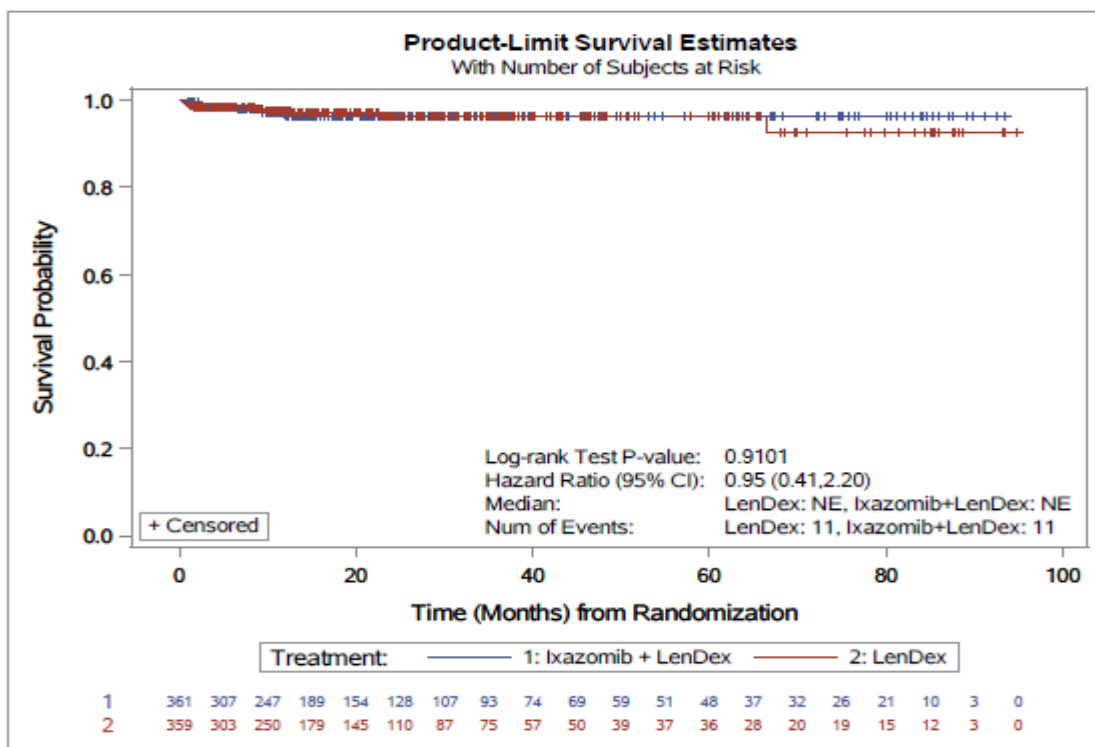


Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Wirbelsäulenschmerz

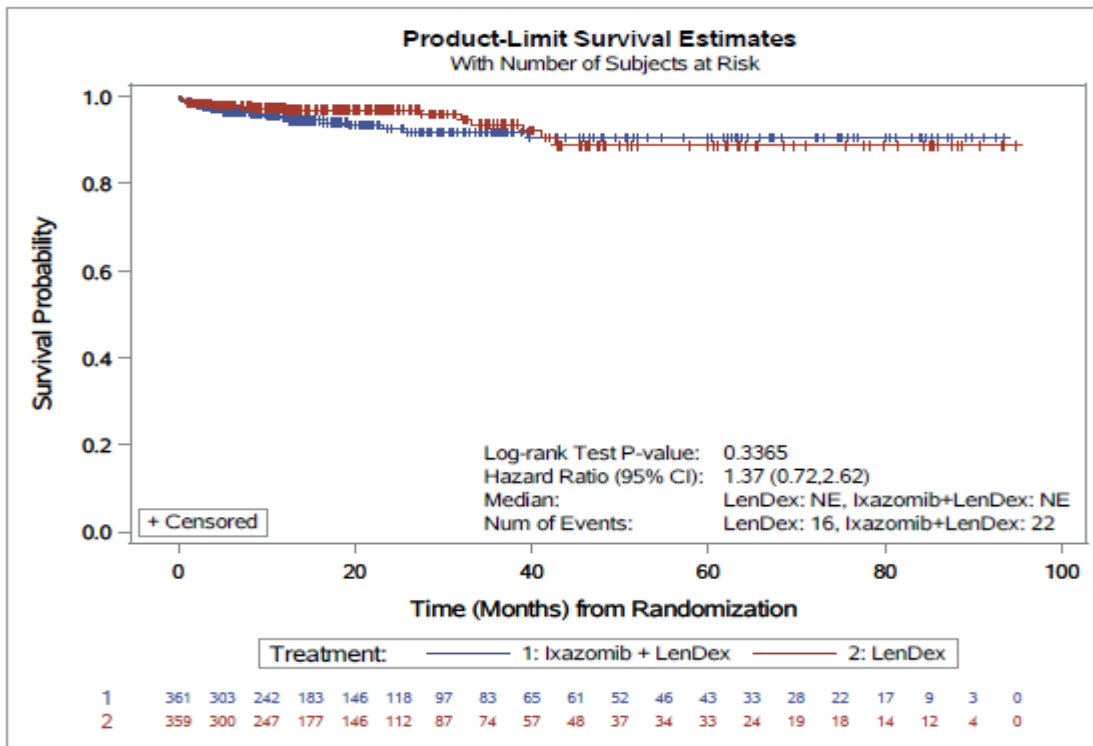


Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Myalgie

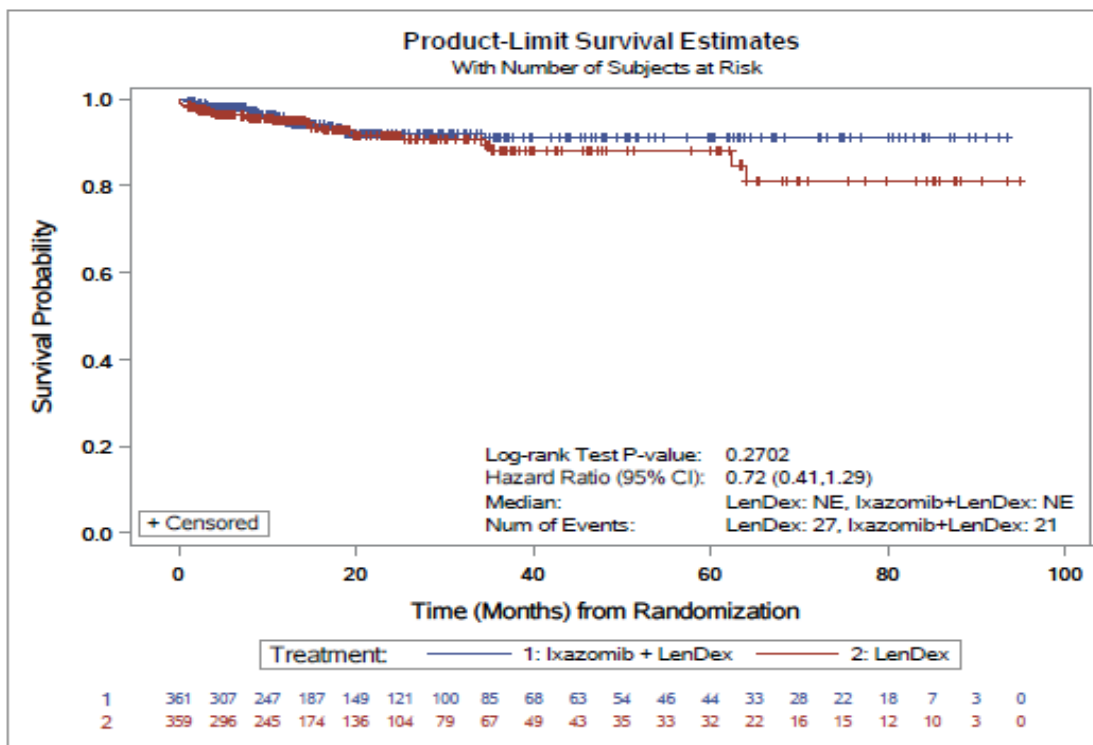


Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Muskelschwäche

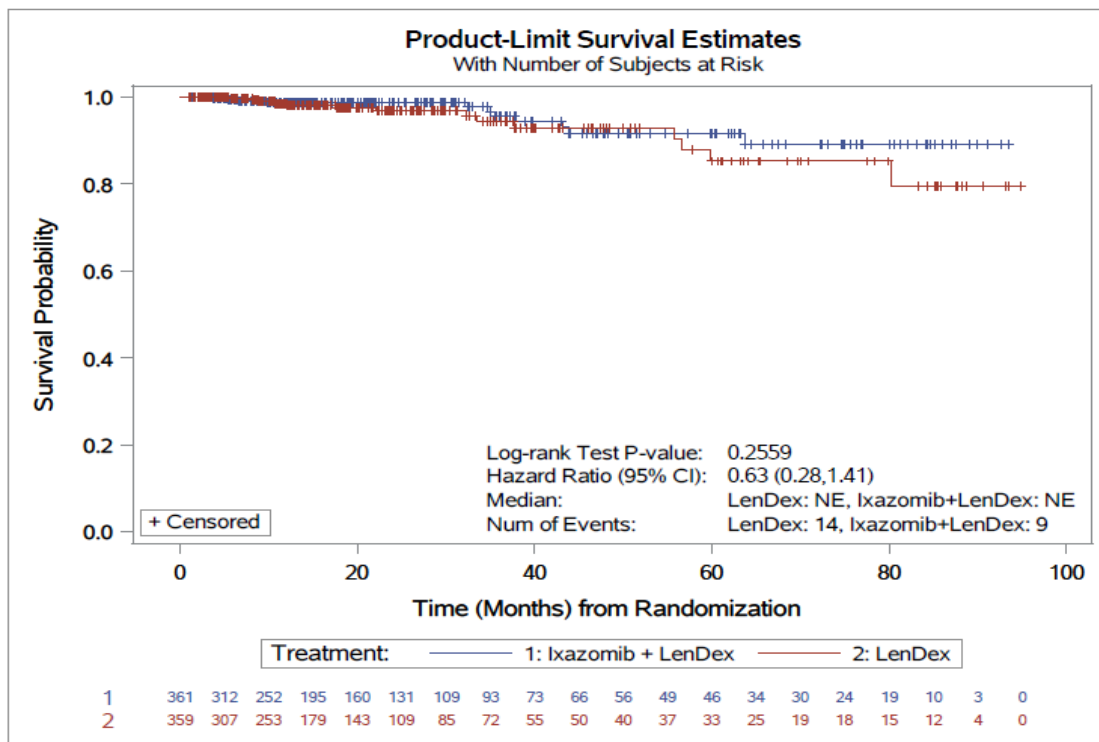


Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Osteoarthritis

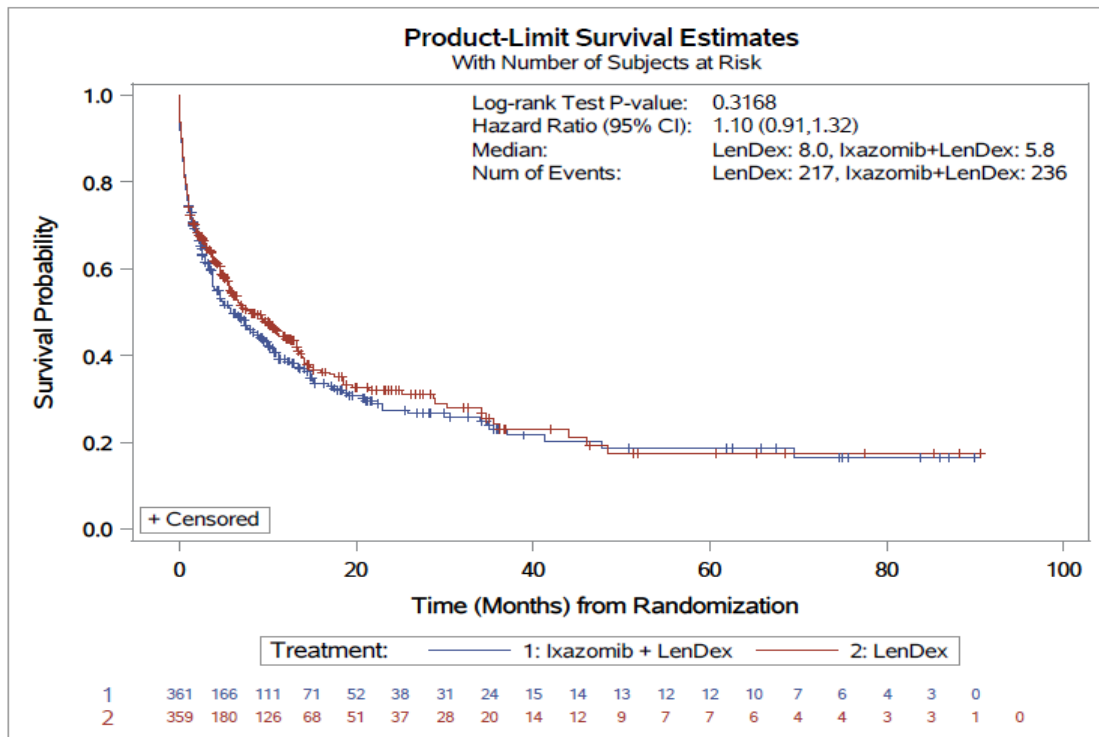


Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen des Nervensystems

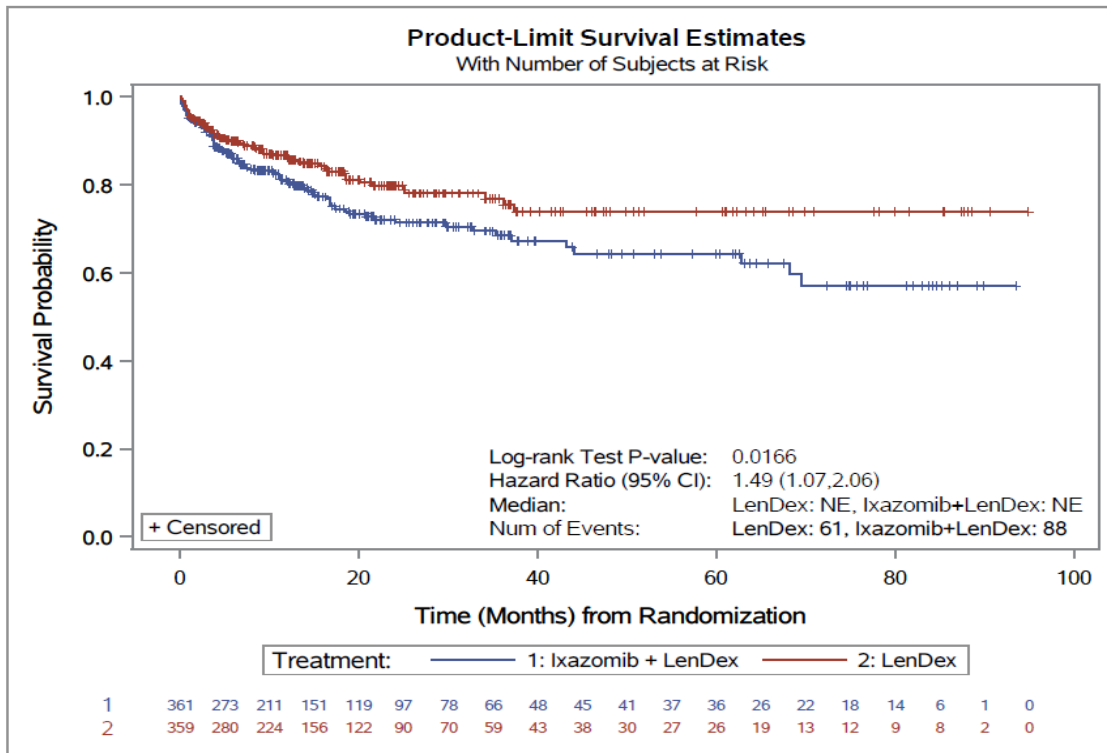


Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Peripherer sensorischer Neuropathie

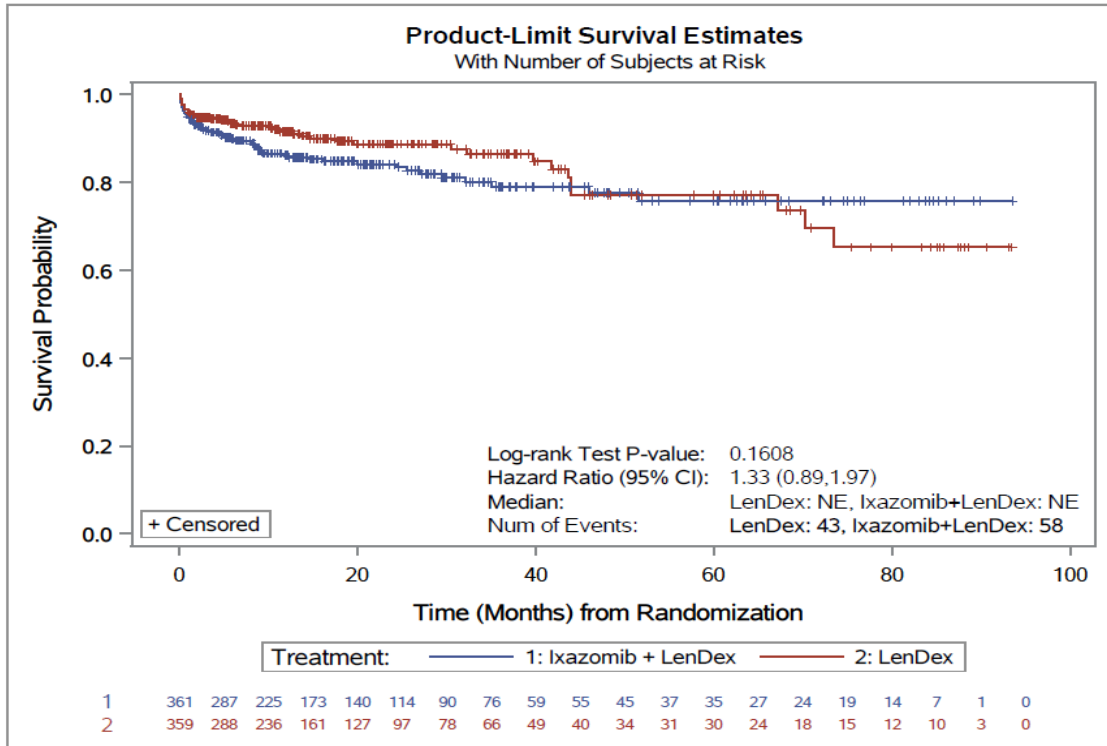


Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Schwindel

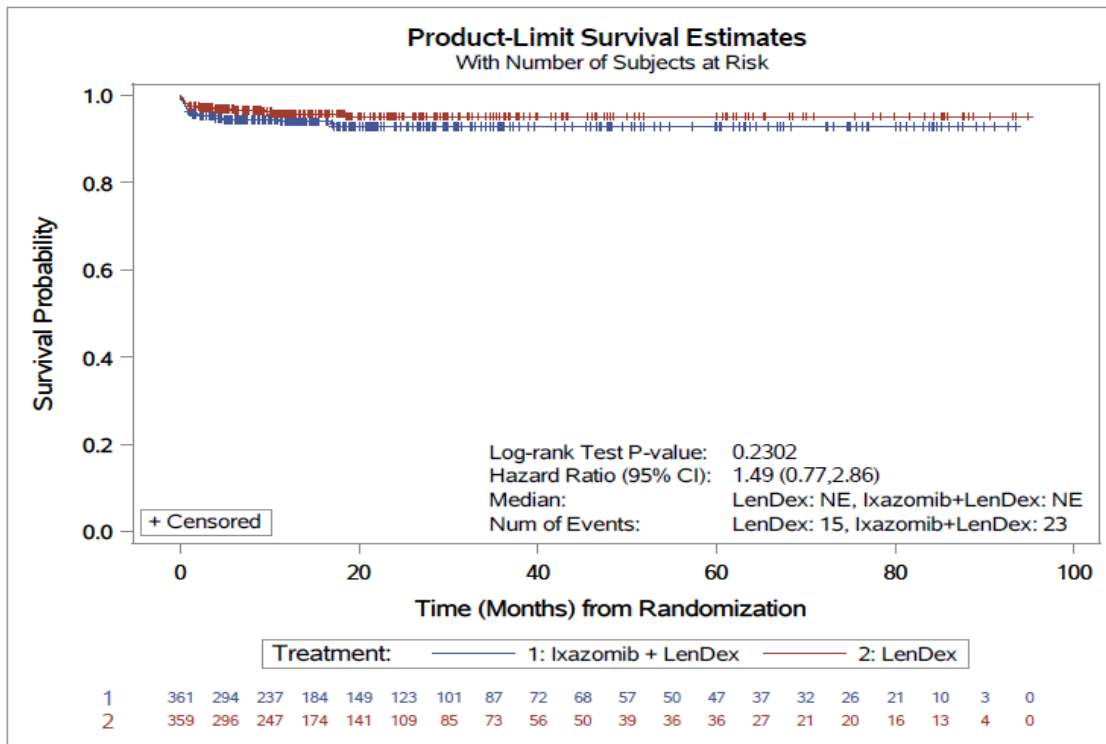


Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Dysgeusie („Dysgeusia“)

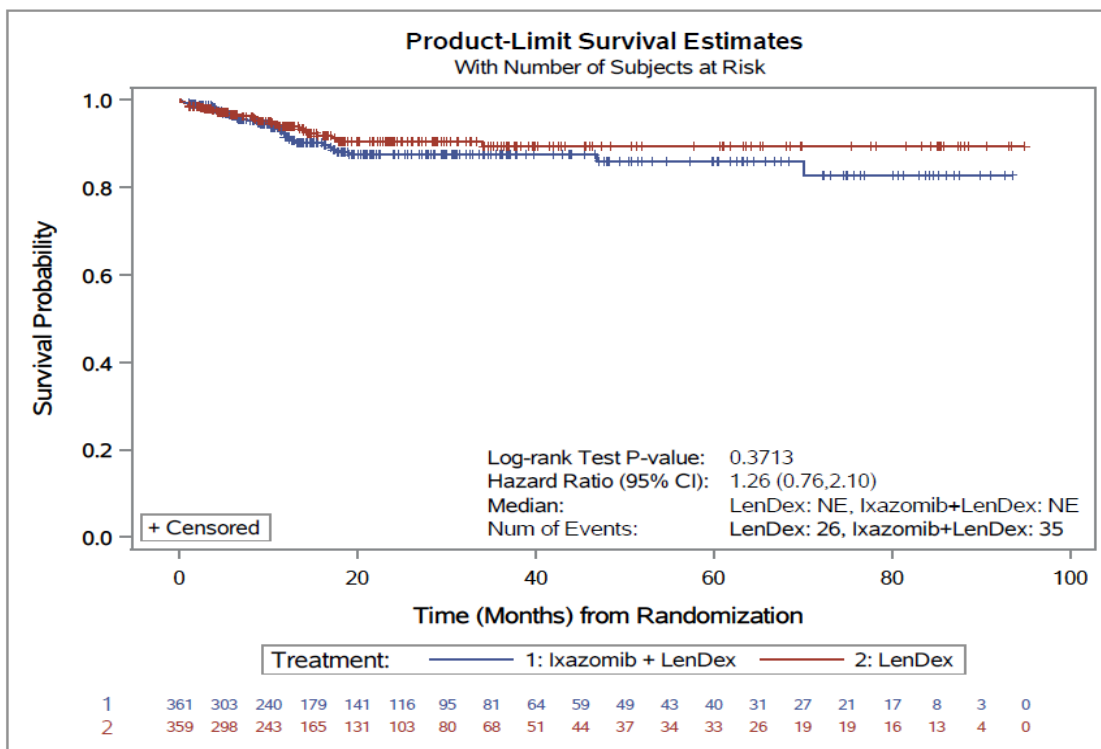


Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Peripherer Neuropathie



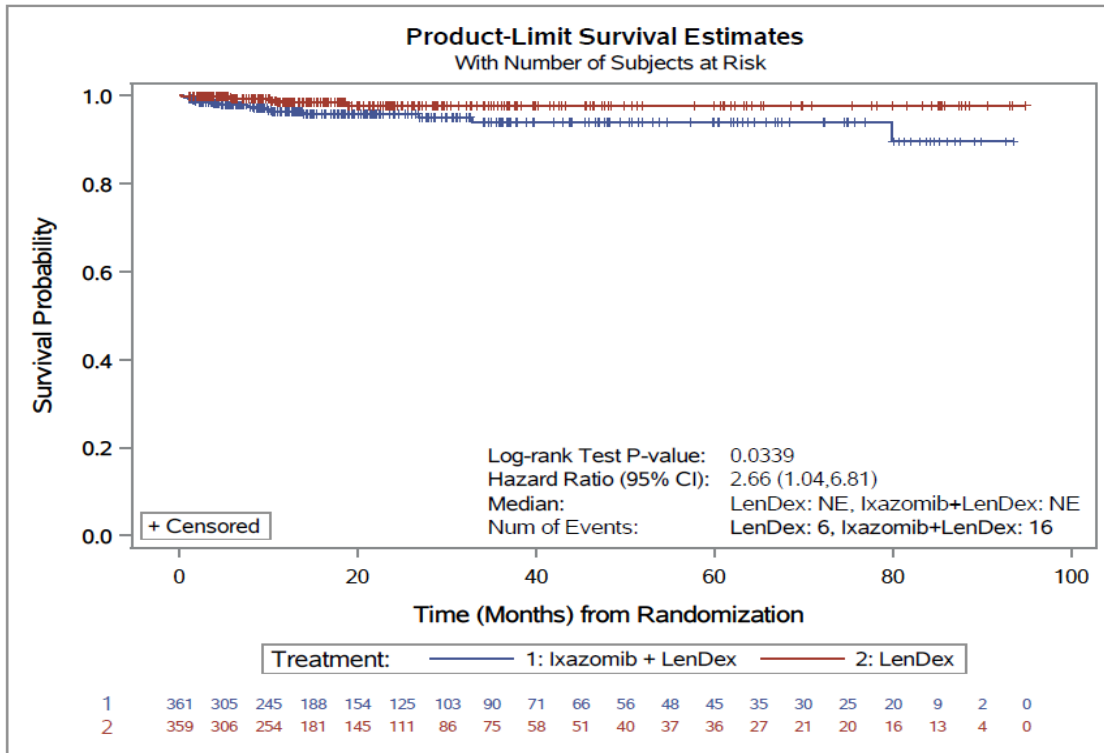


Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Polyneuropathie

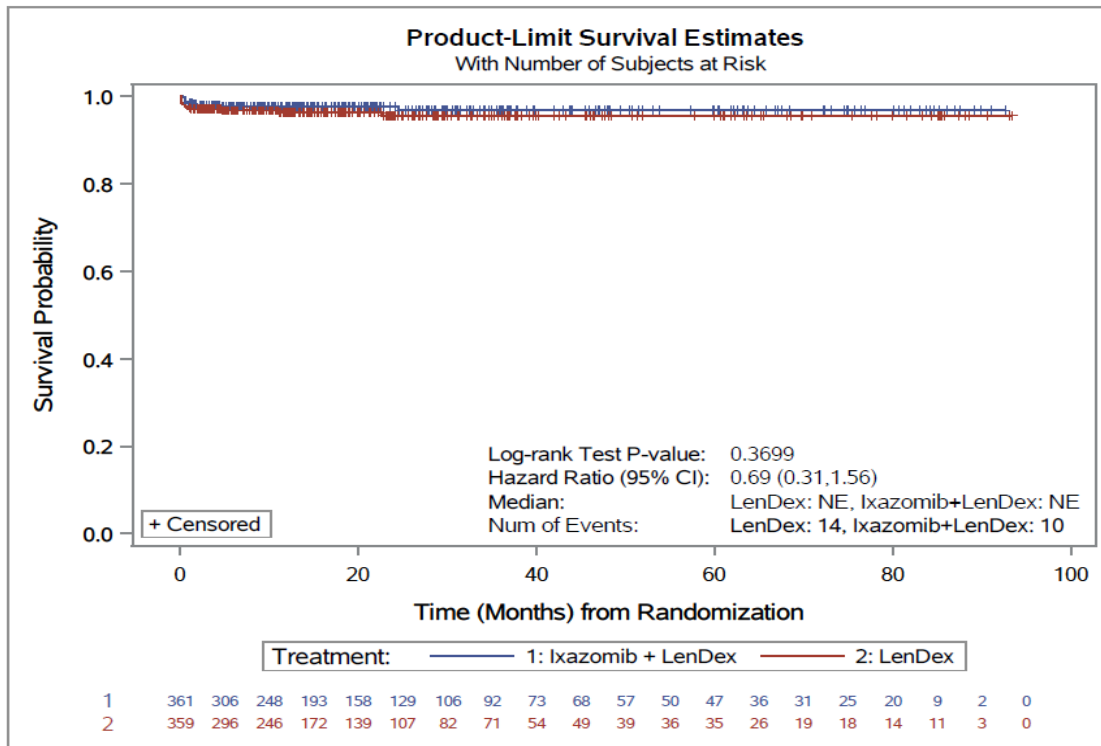


Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Geschmacksstörung („Taste disorder“)

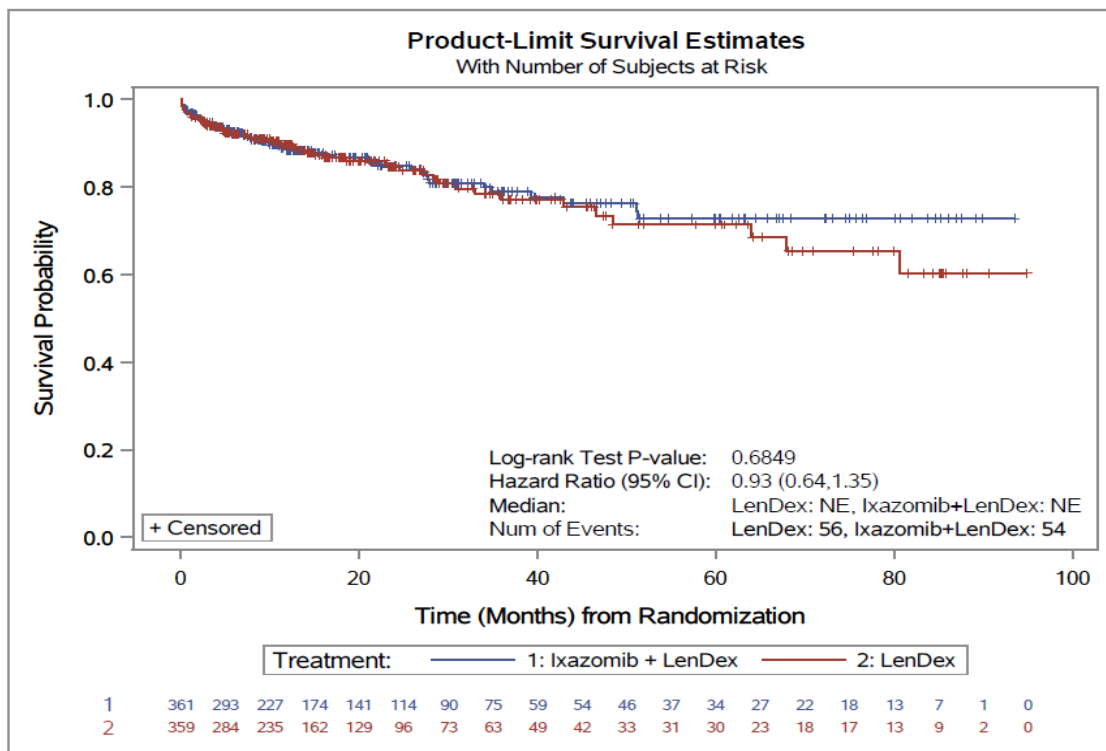


Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Kopfschmerz

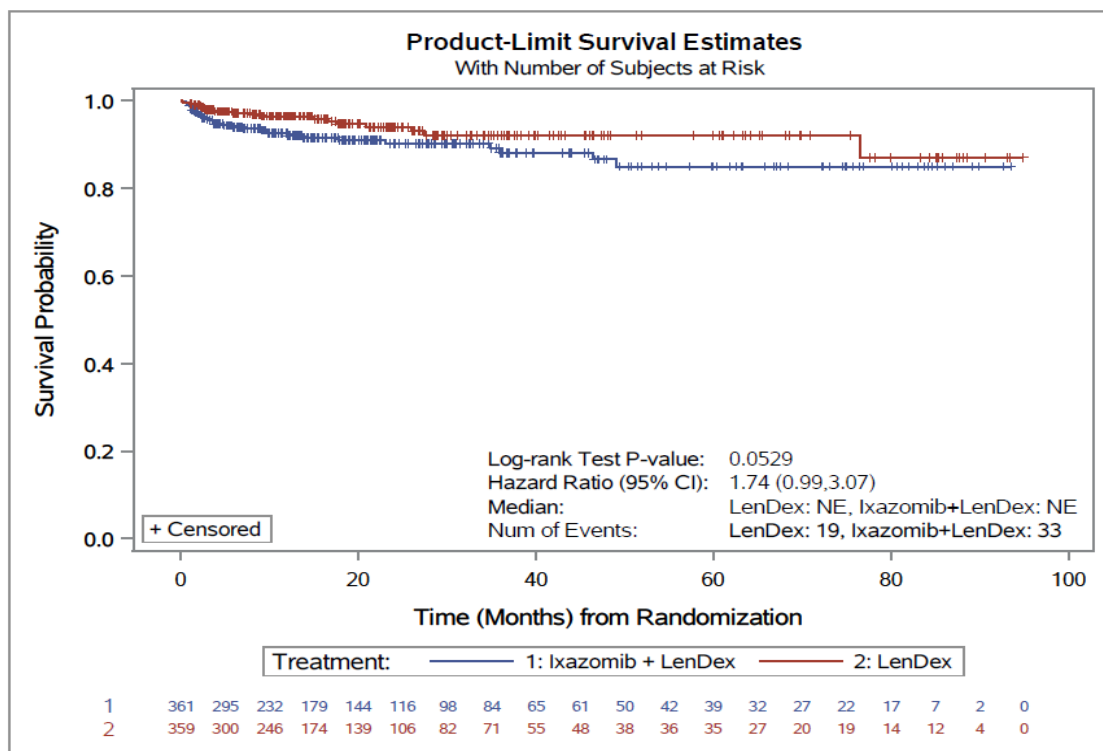


Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Parästhesie

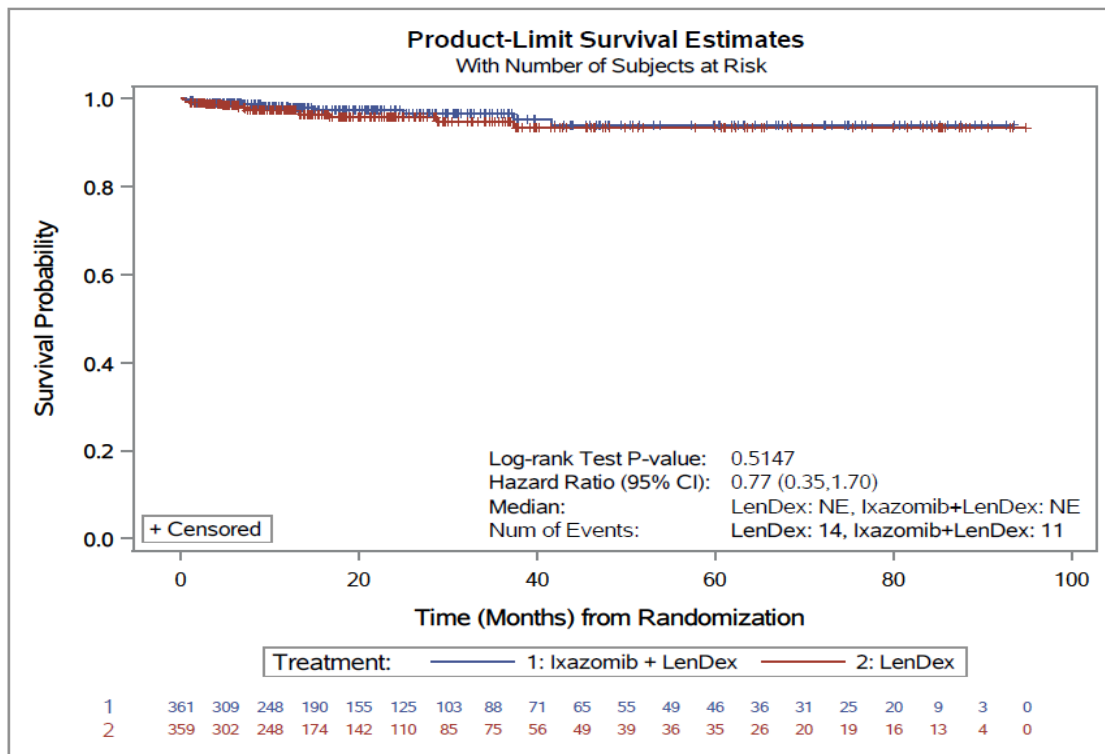


Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Hypoästhesie

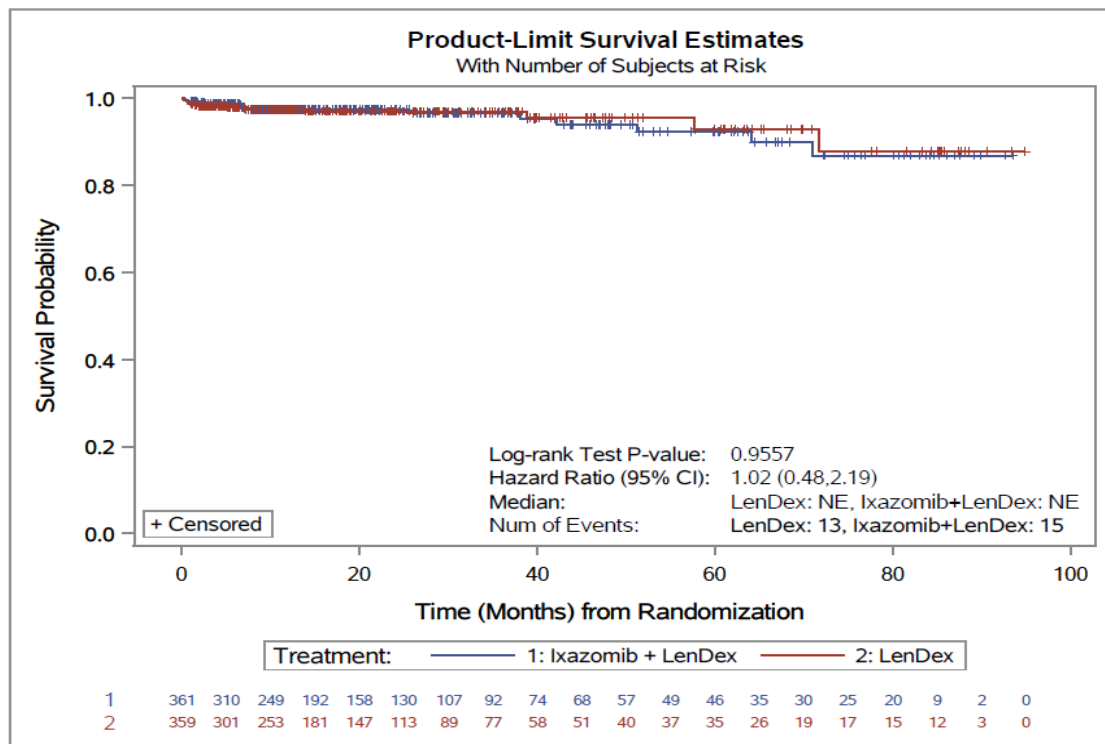


Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Synkope

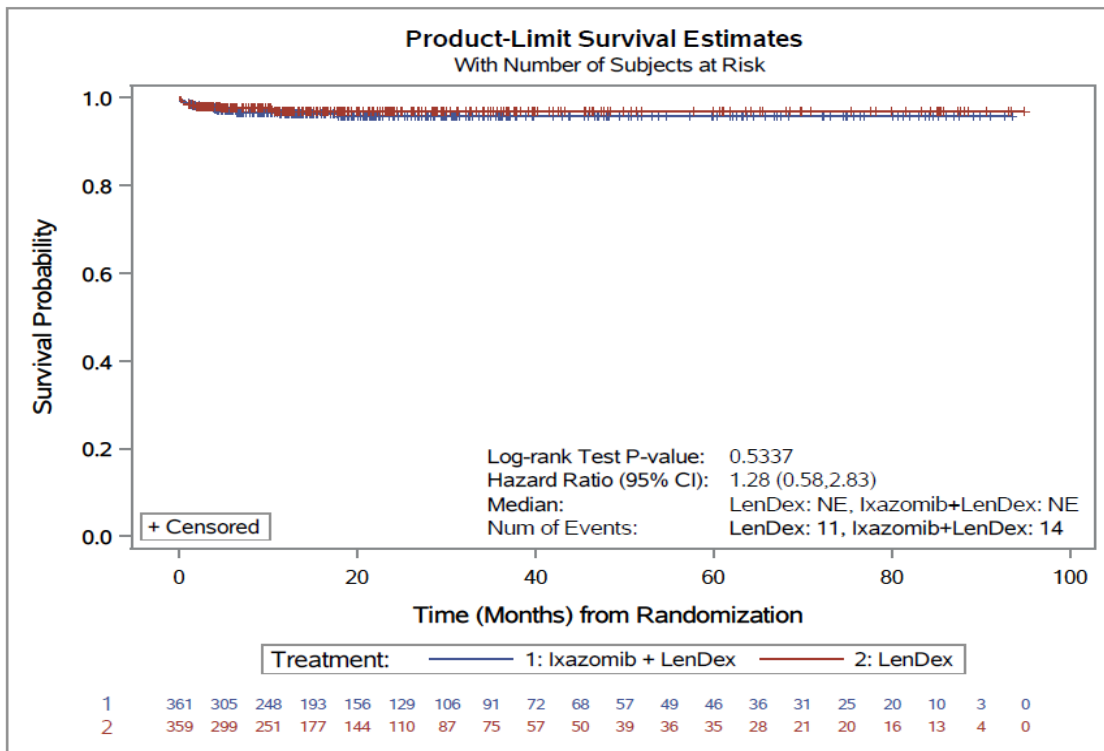


Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Somnolenz

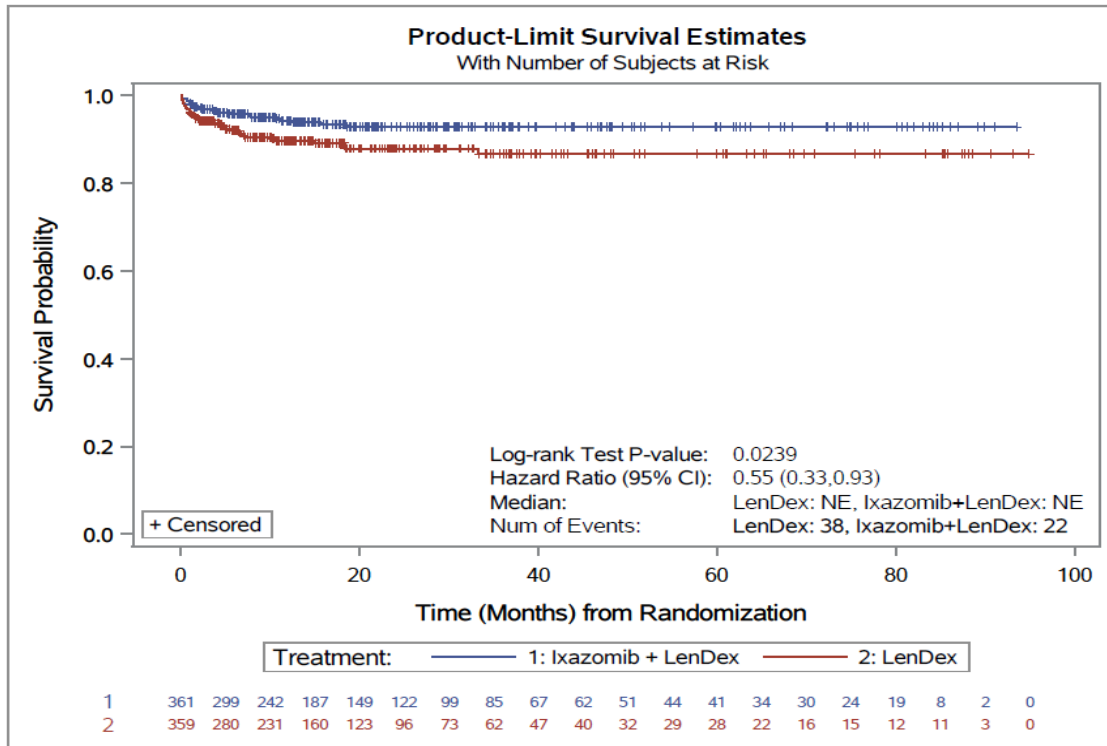


Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Tremor

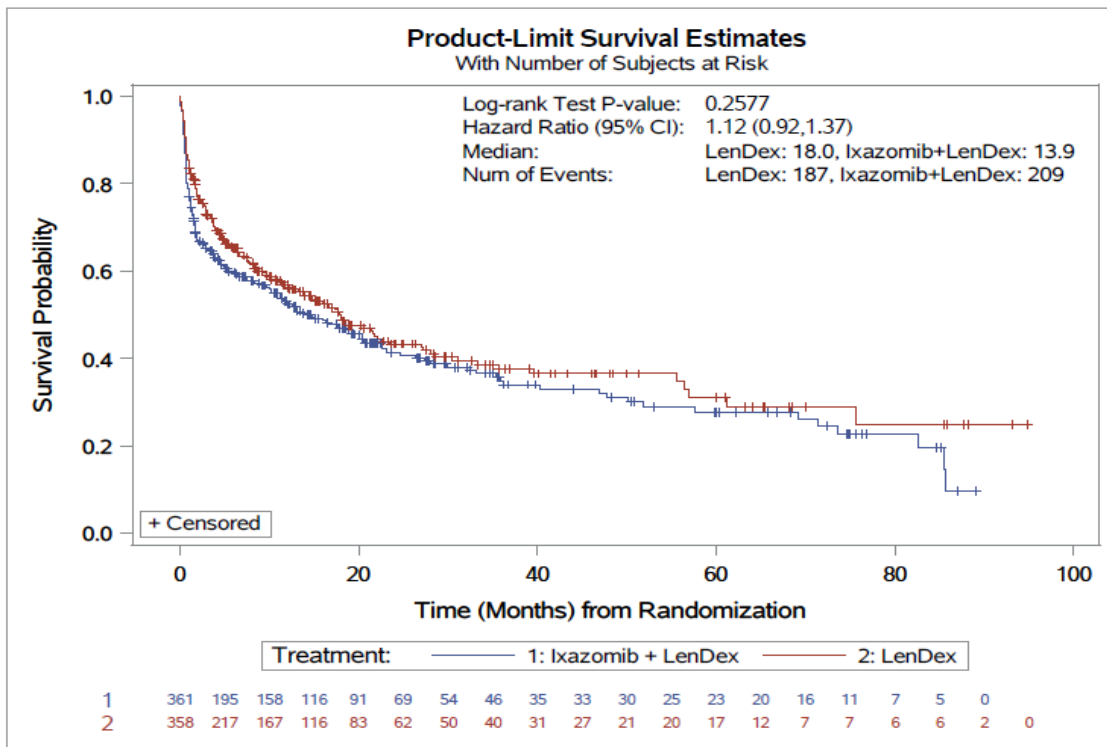


Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

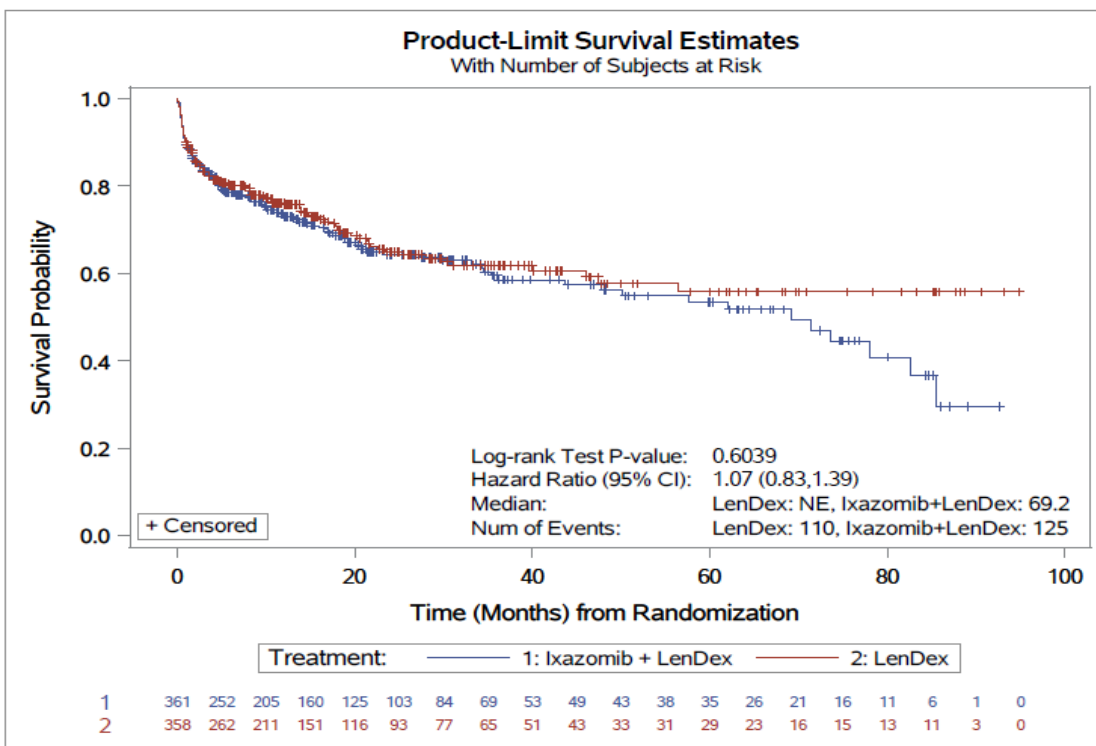


Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Anämie

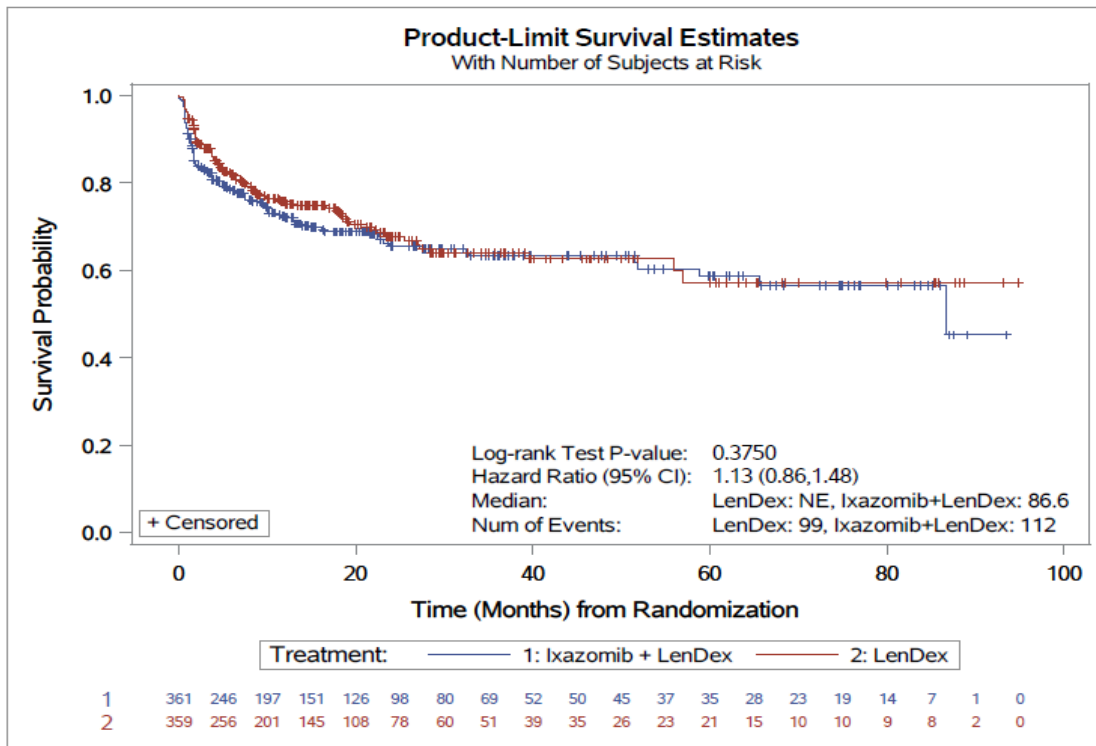


Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Neutropenie

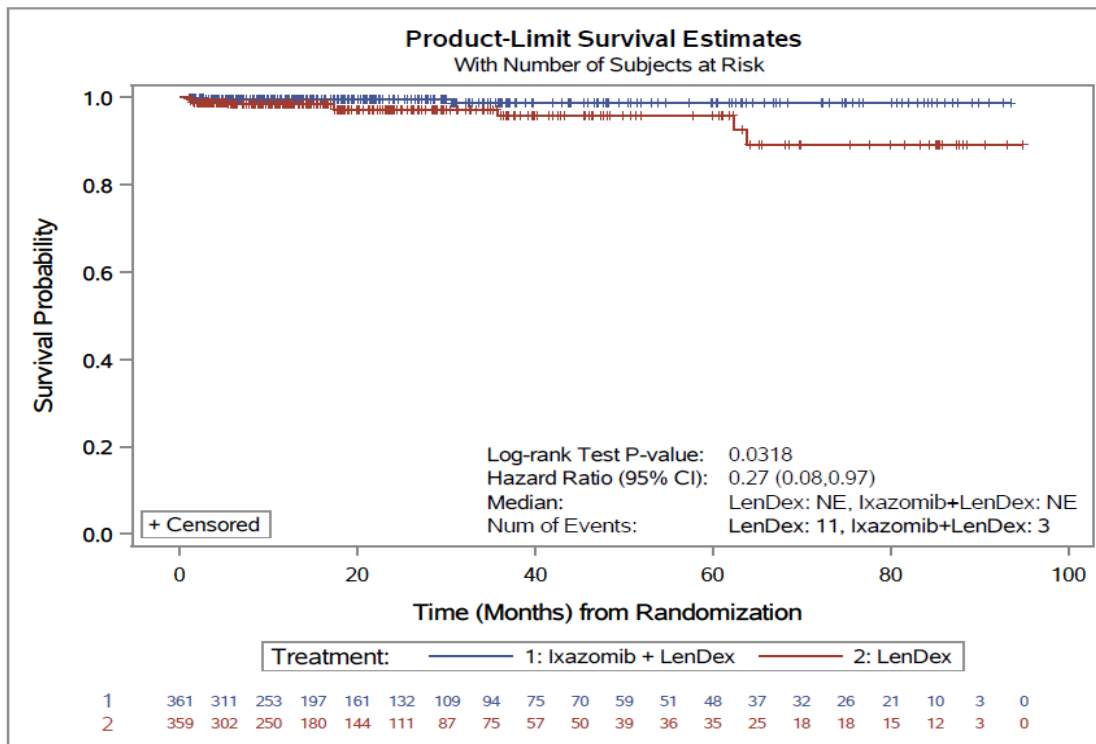


Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Febrile Neutropenie

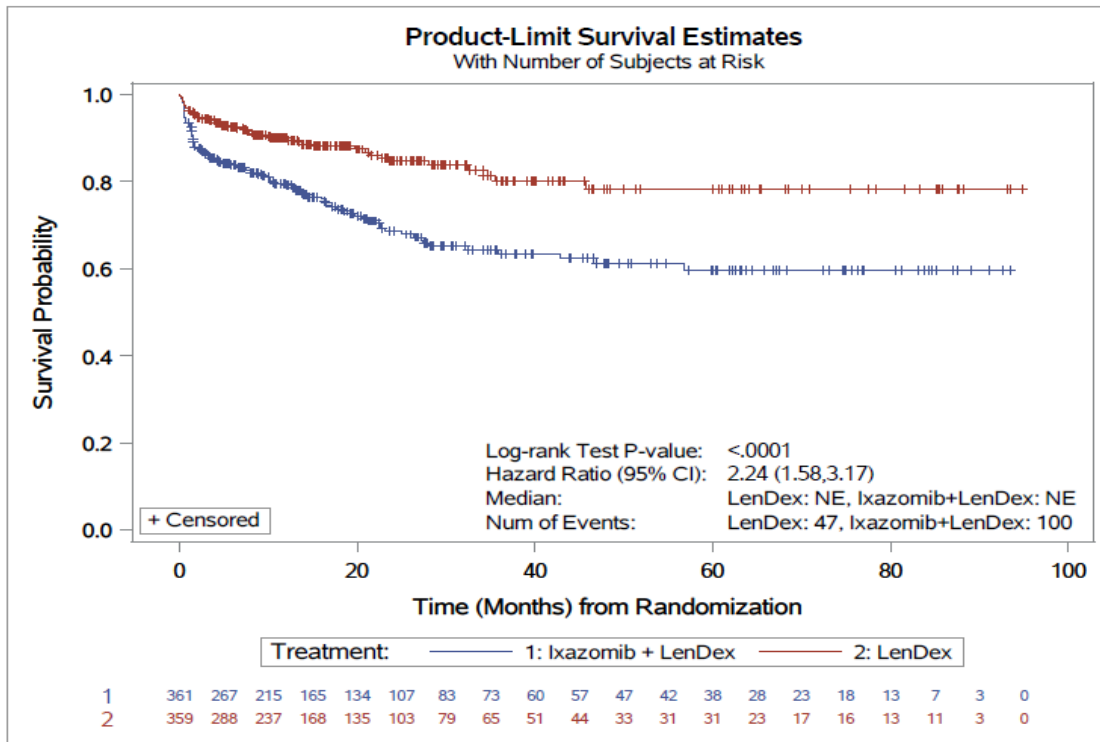


Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Thrombozytopenie

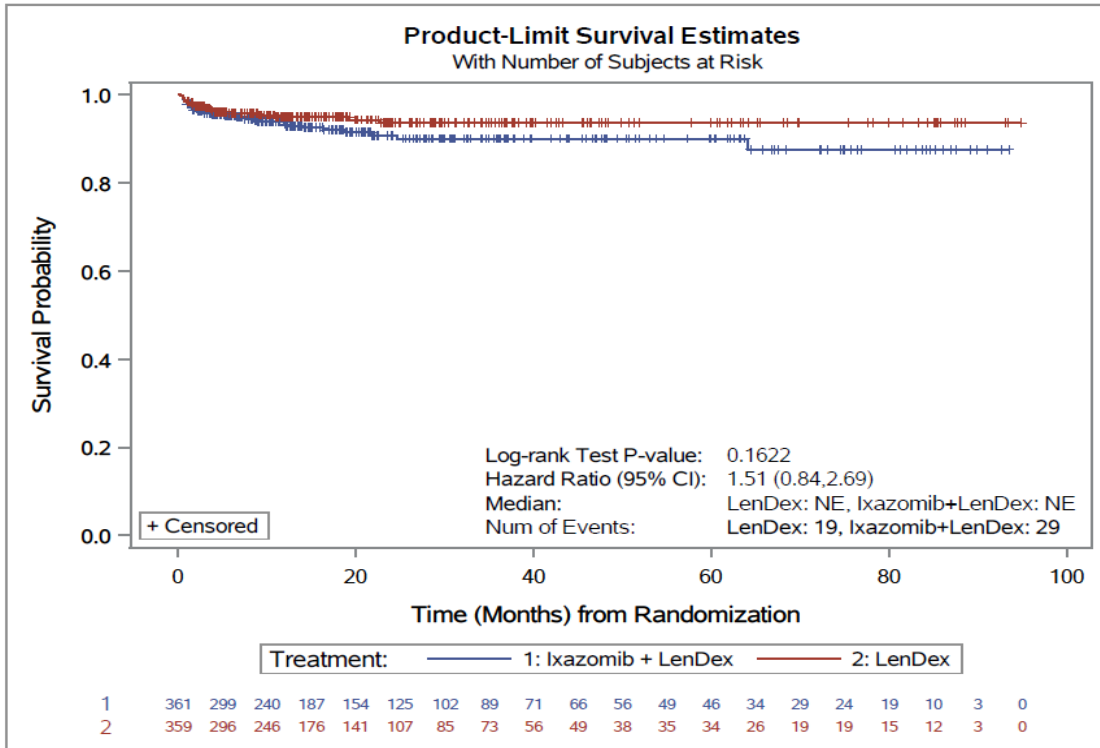


Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Leukopenie

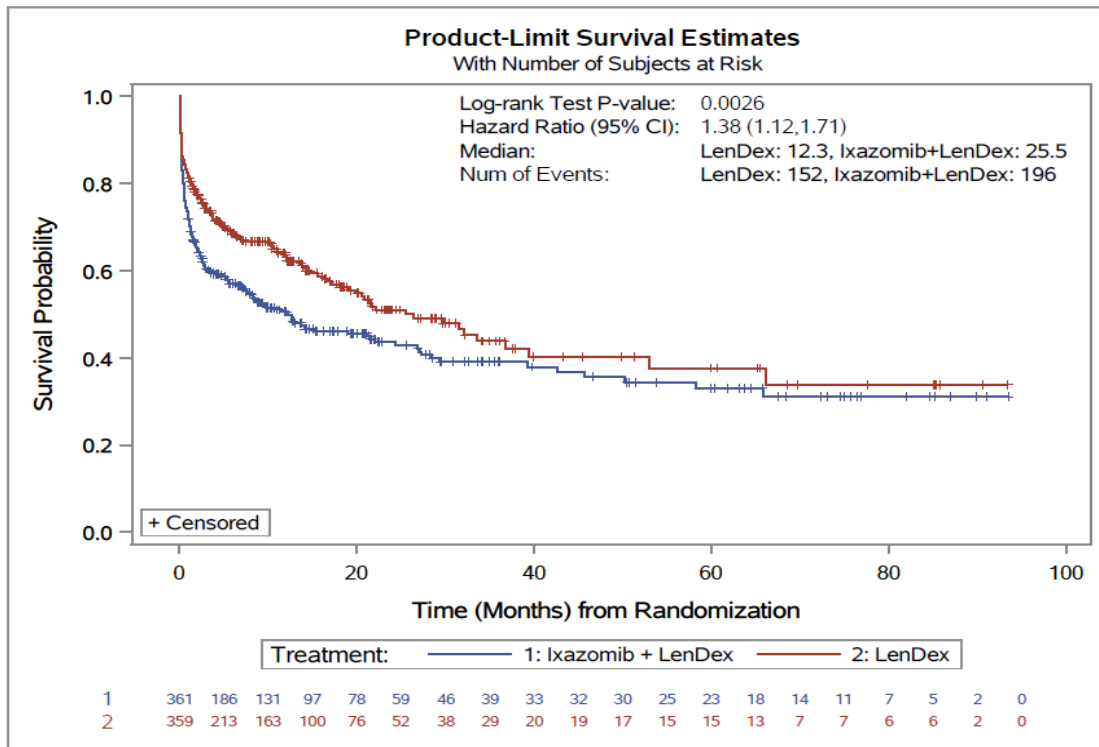


Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

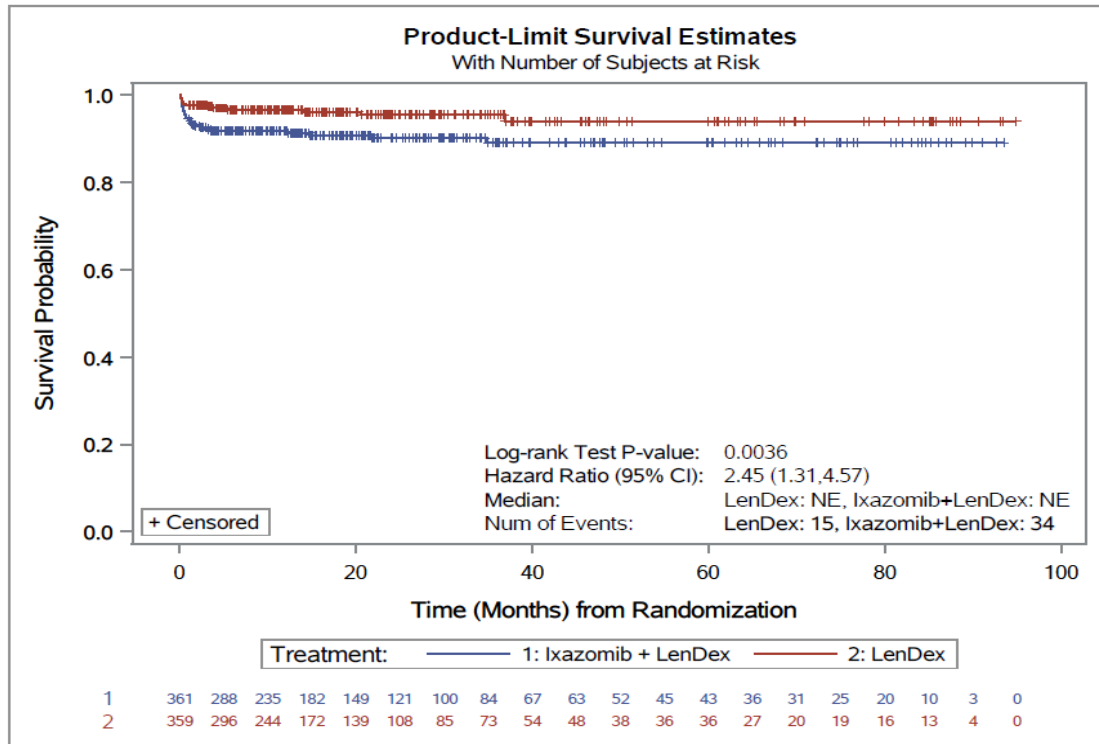


Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Makulopapulöser Ausschlag



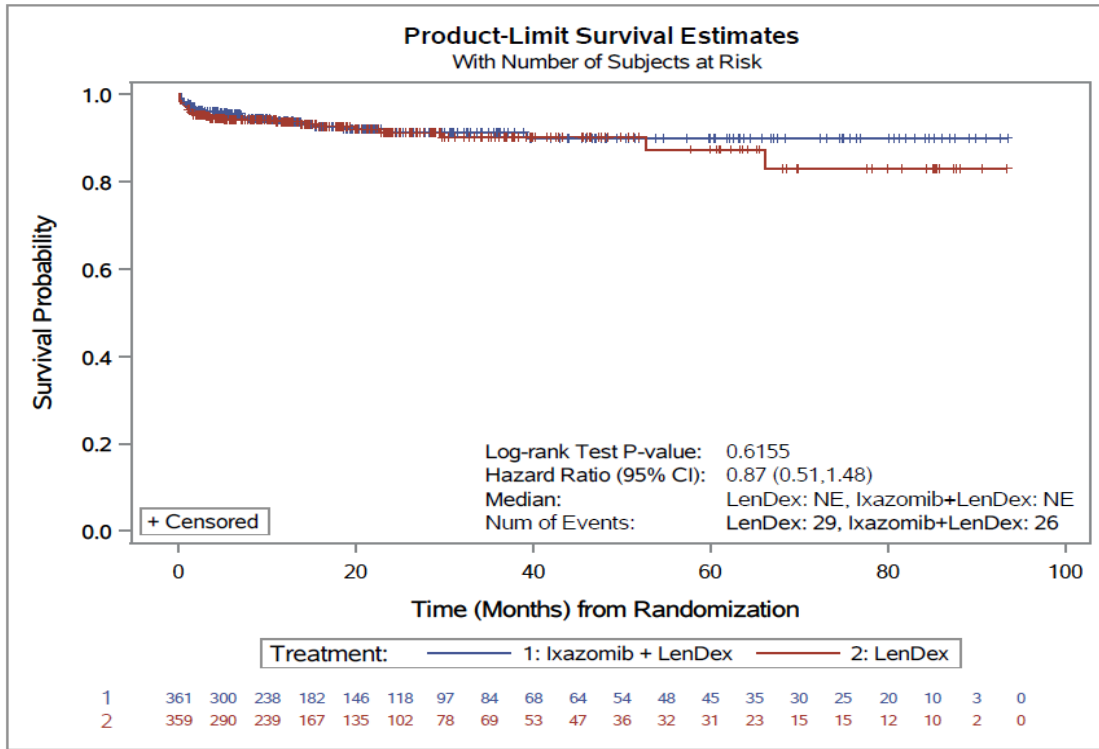


Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Makulärer Ausschlag

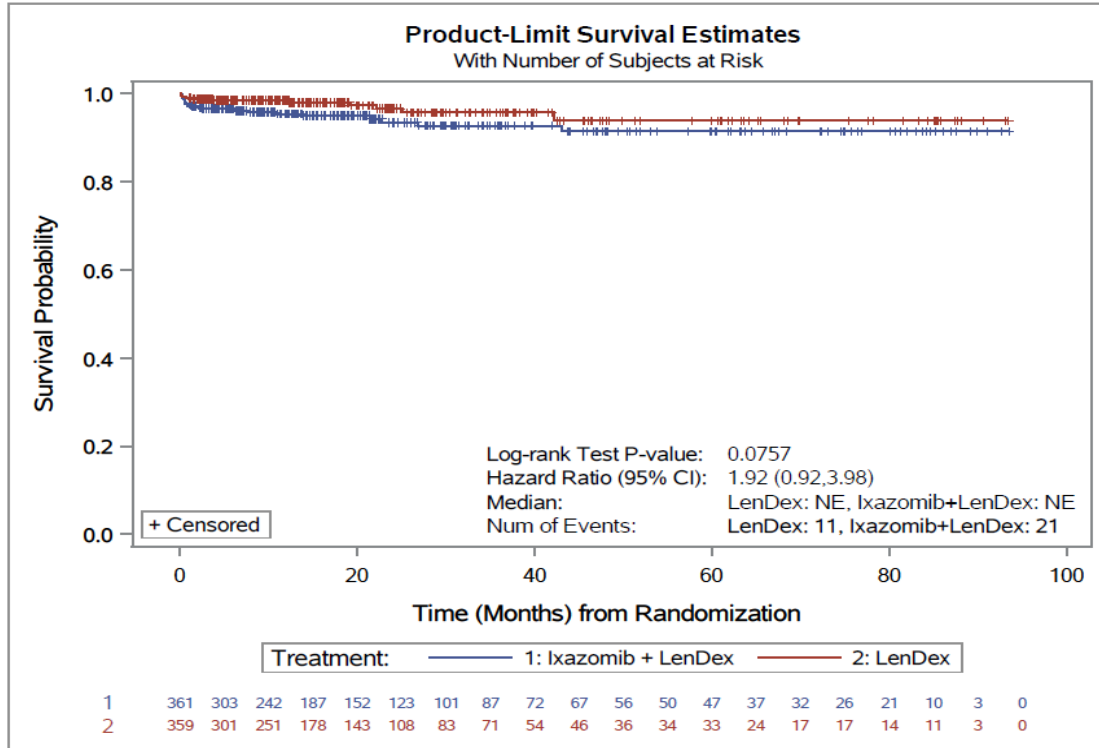


Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Ausschlag

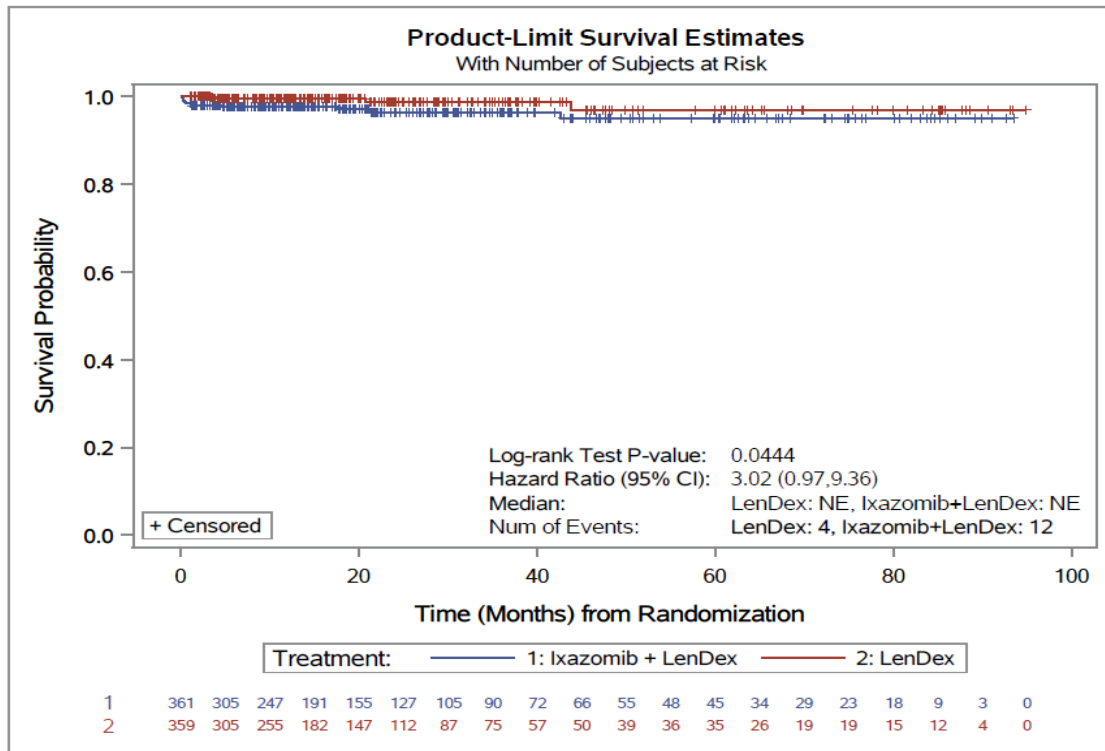


Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erythematöser Ausschlag

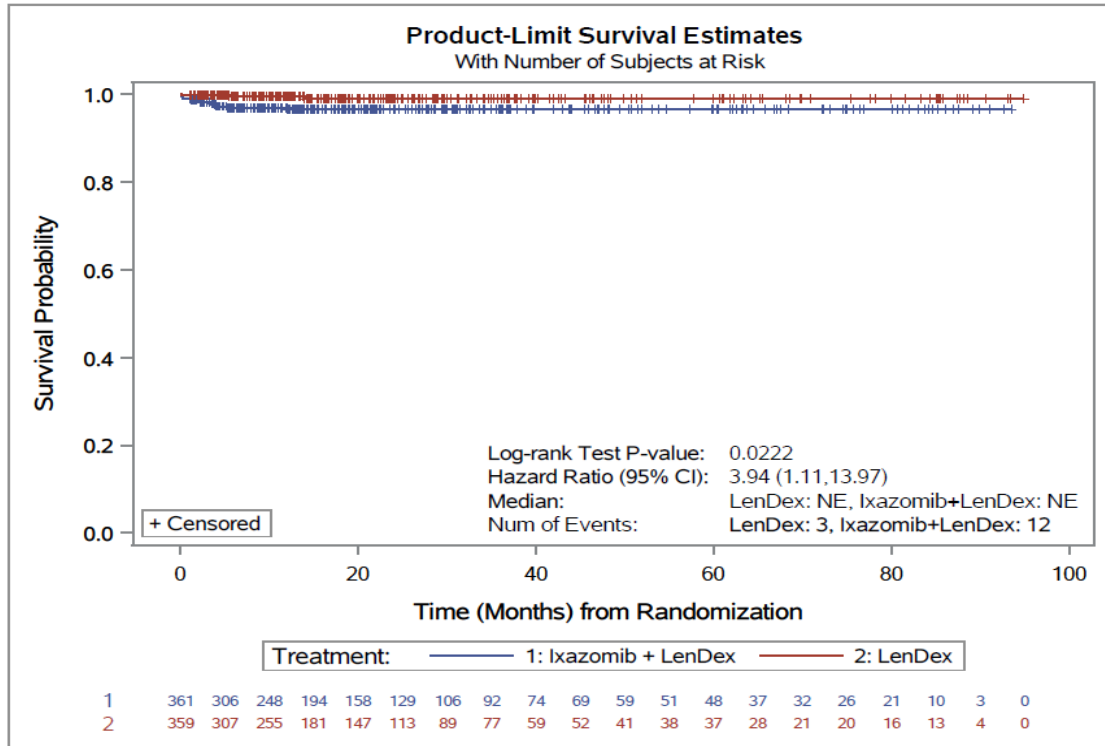


Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Papulöser Ausschlag

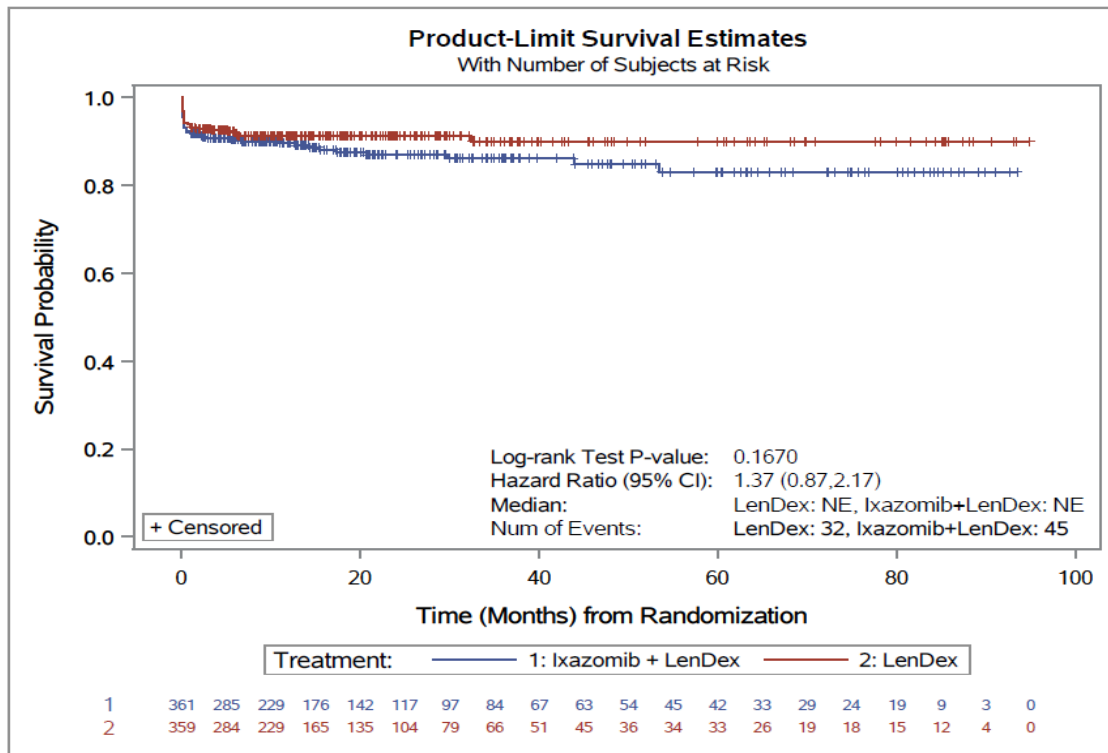


Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Pruritus

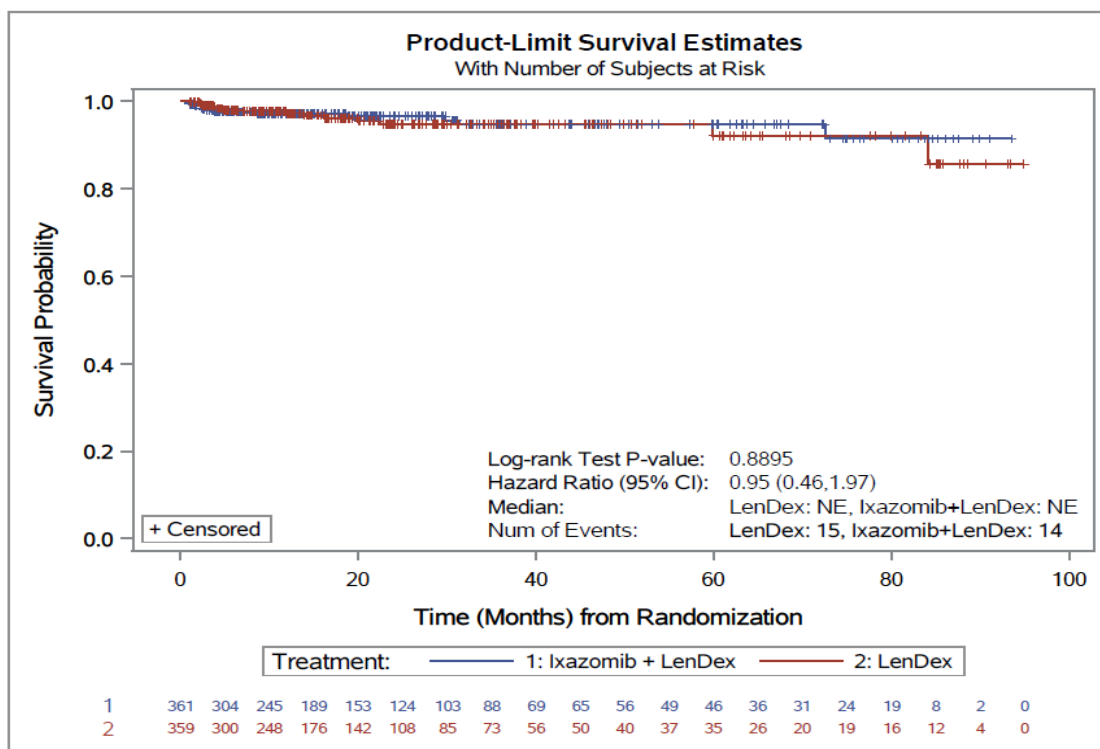


Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Trockene Haut

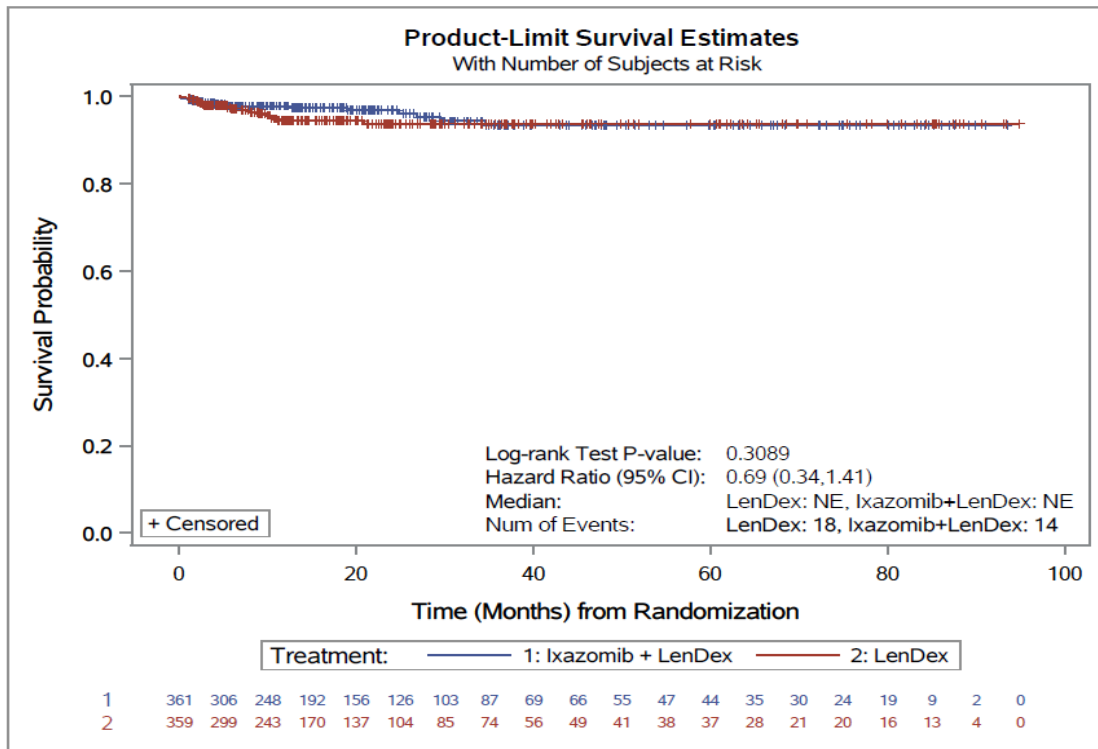


Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Hyperhidrose

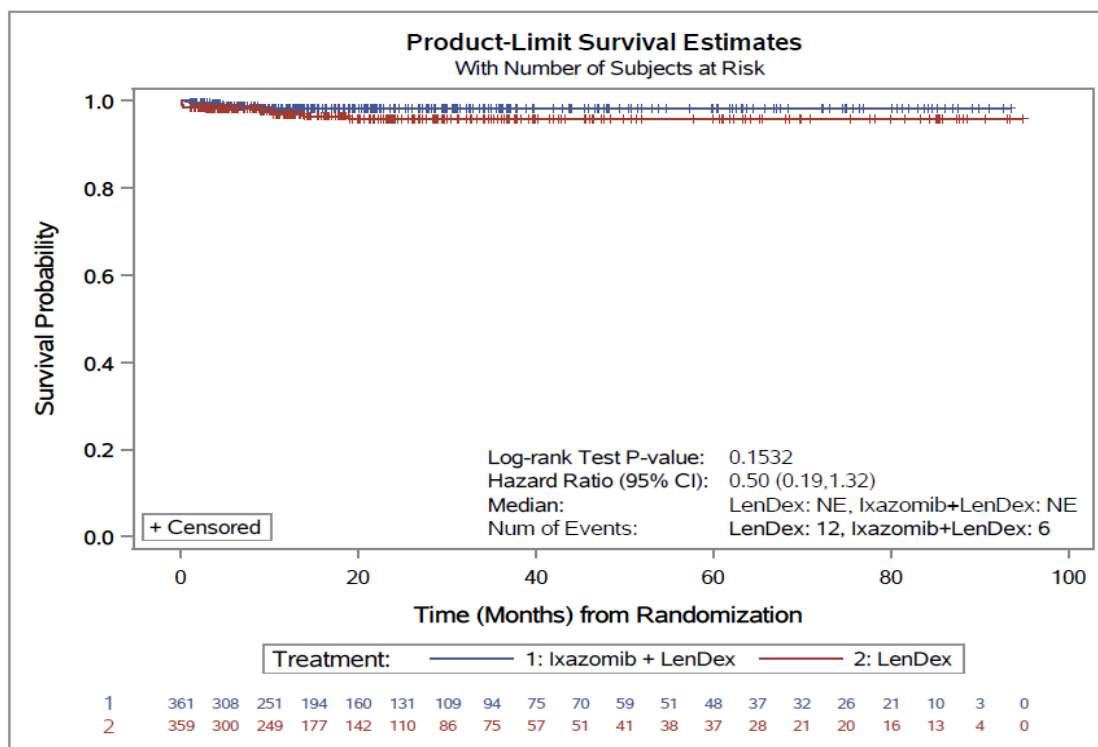


Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Nachtschweiß

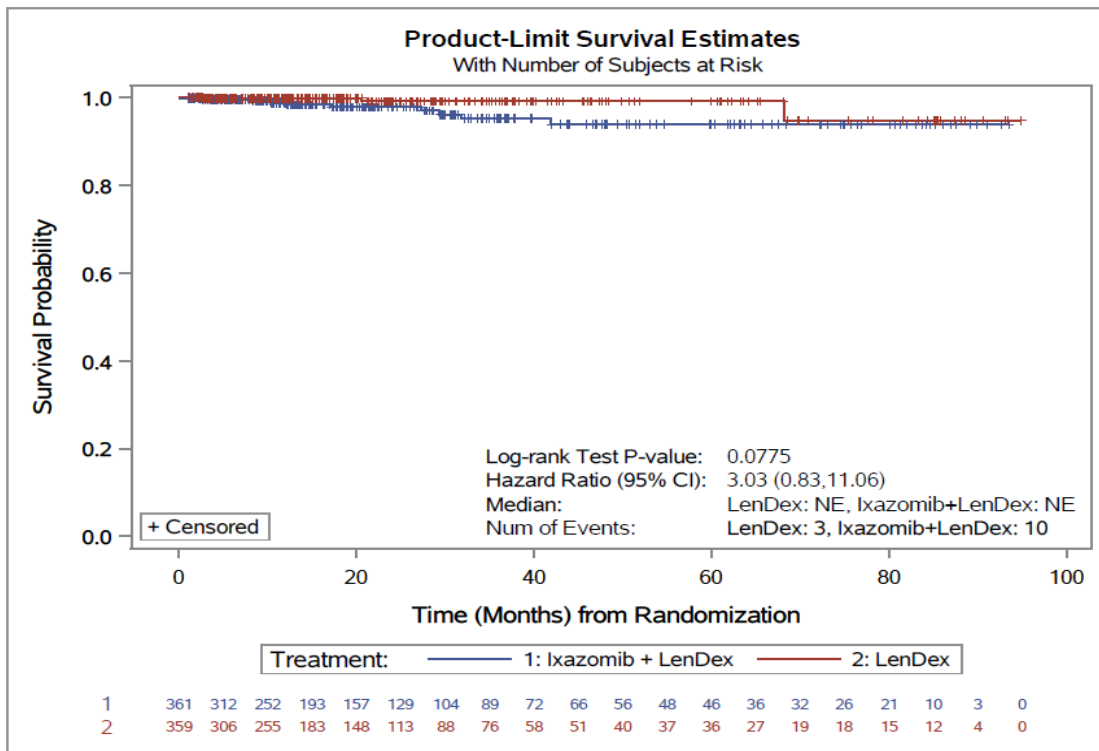


Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Ekchymose

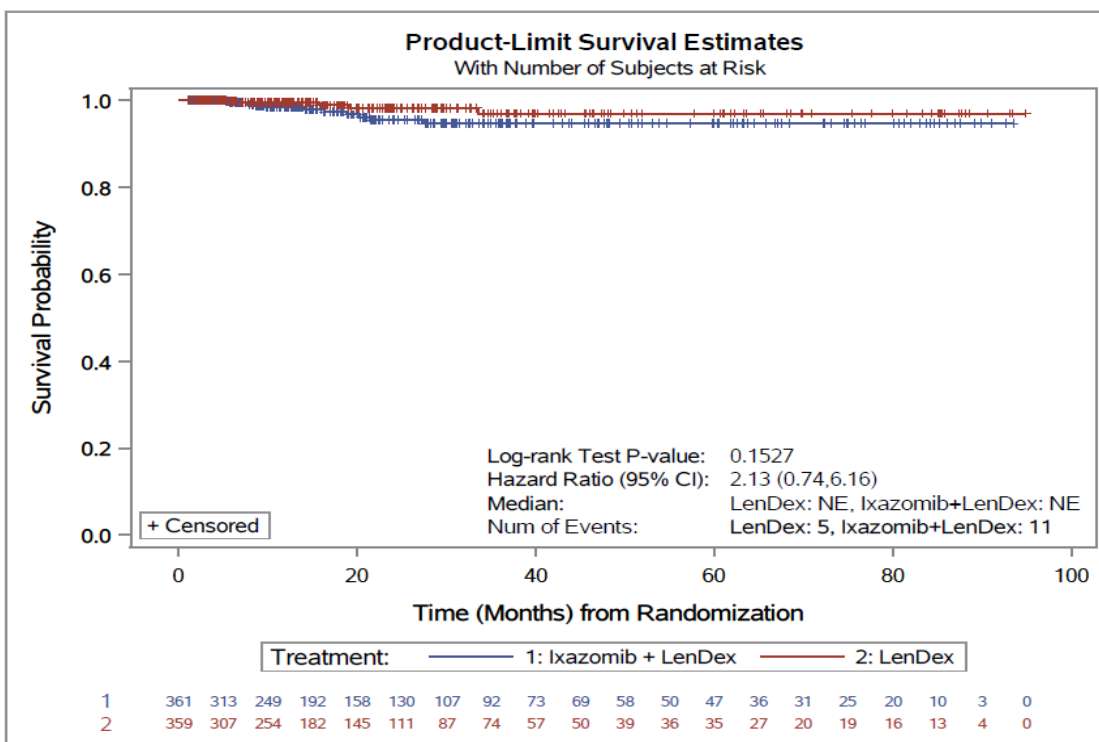


Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Hautgeschwür

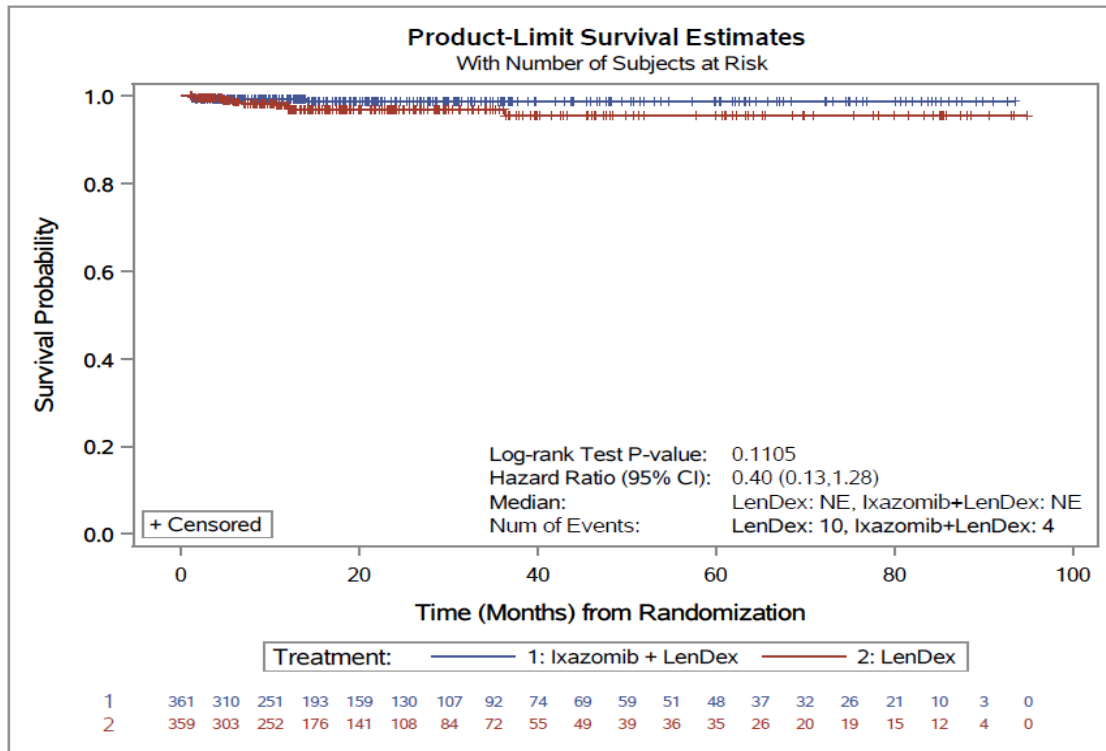


Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Alopezie

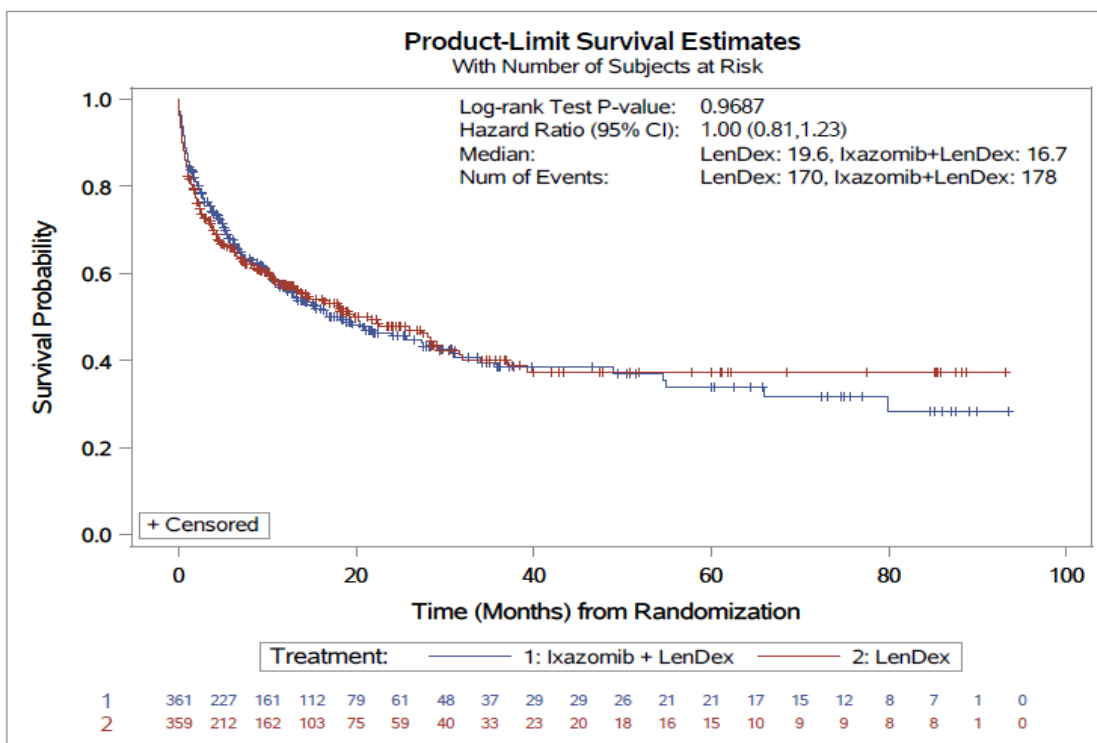


Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

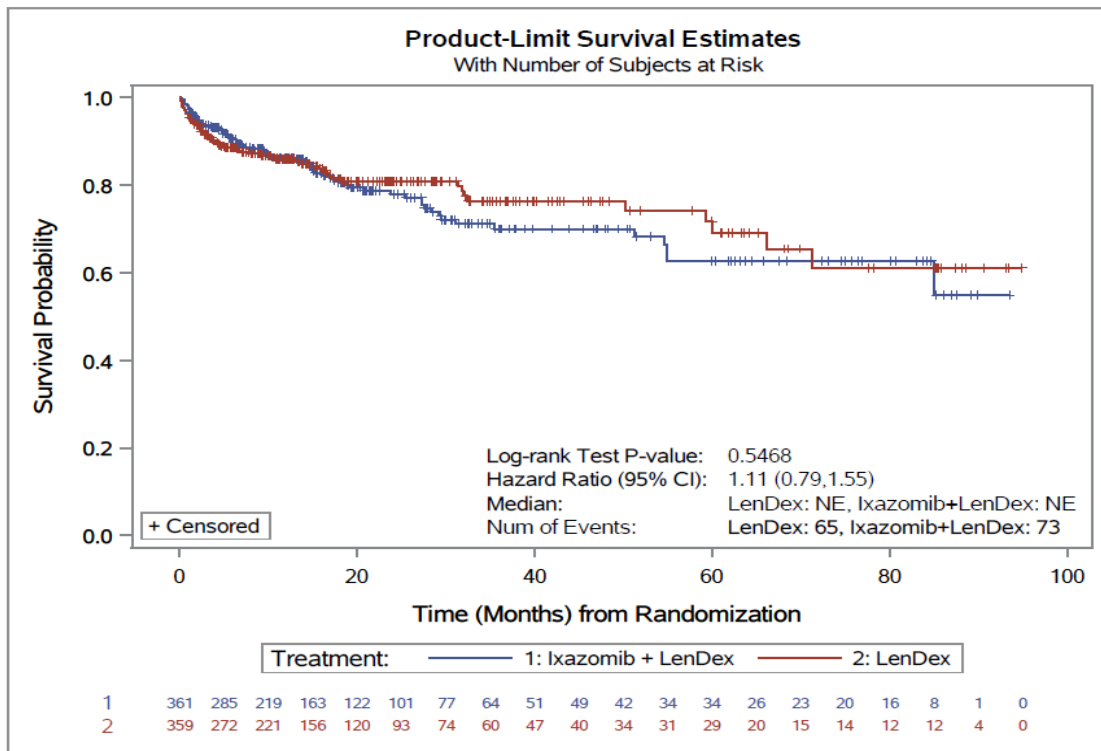


Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Husten

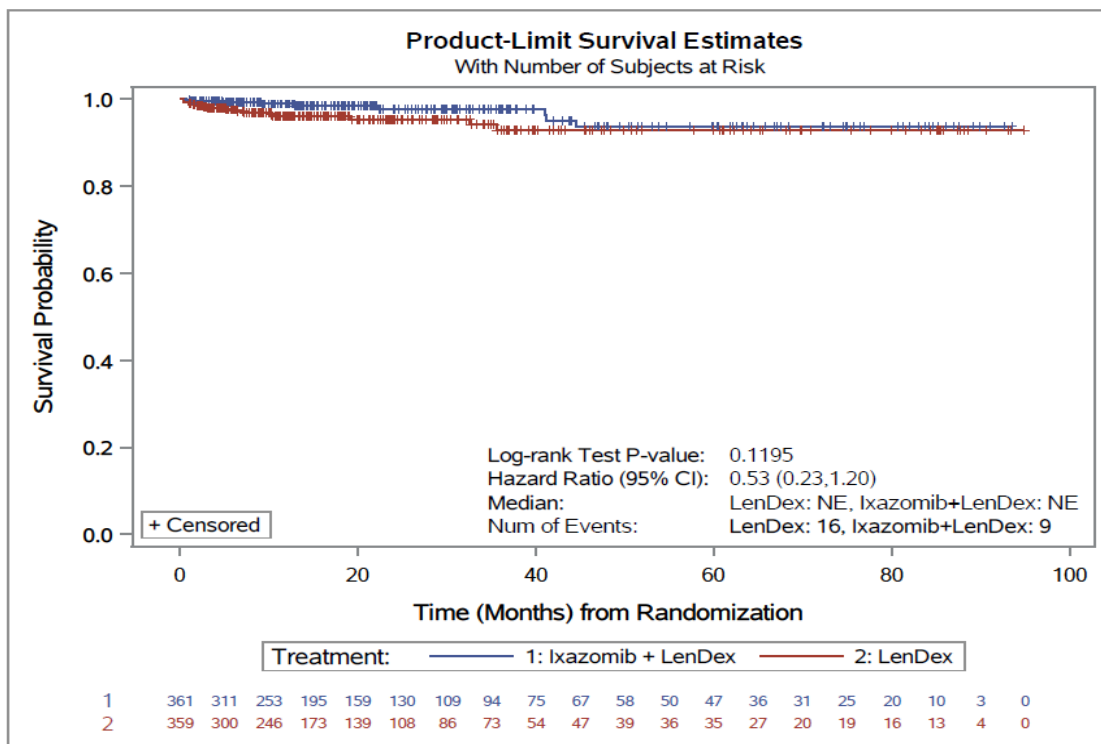


Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Produktiver Husten

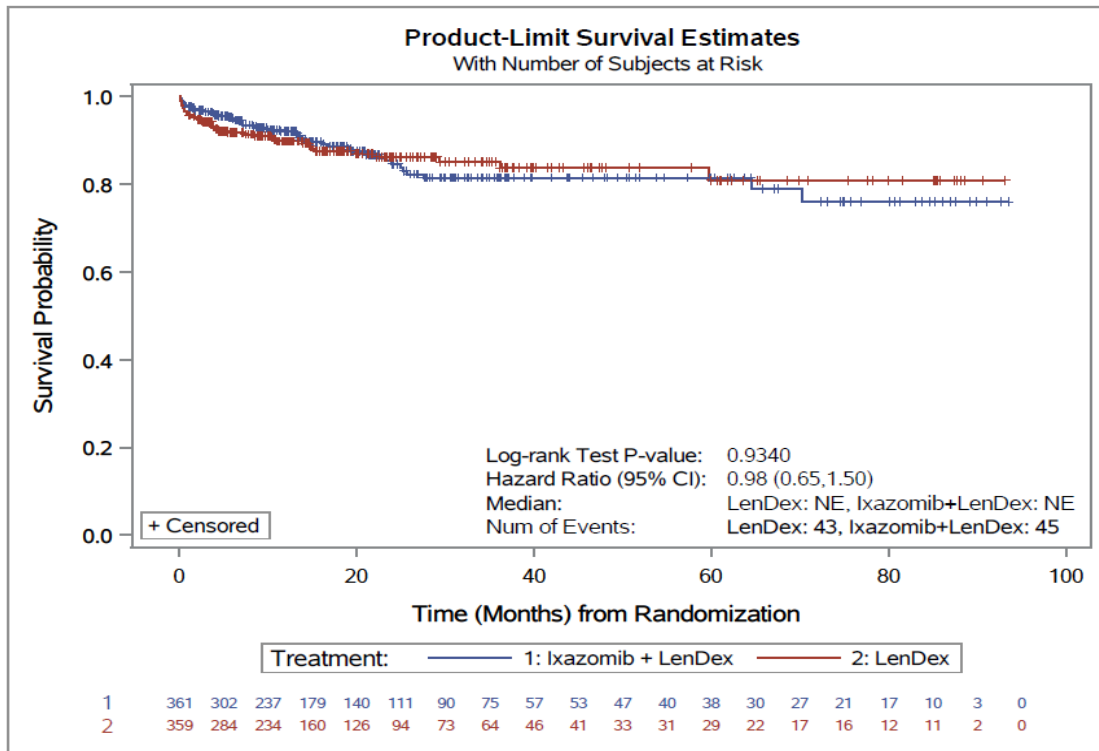


Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Dyspnoe

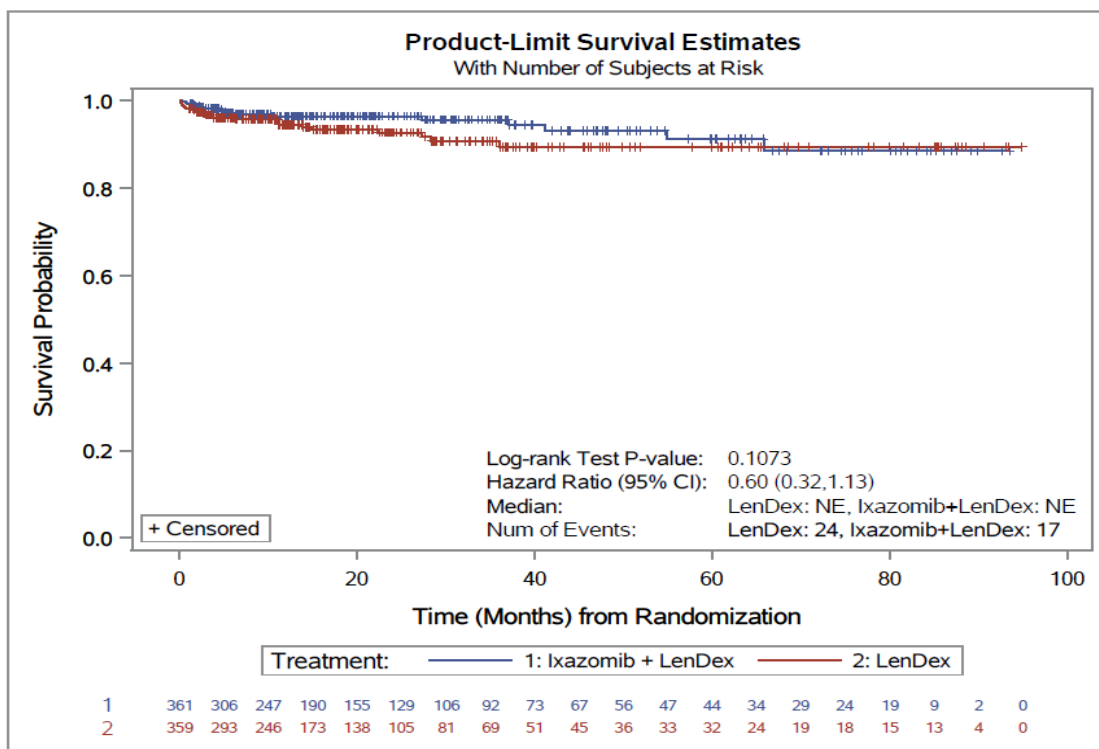


Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Dyspnoe bei Anstrengung



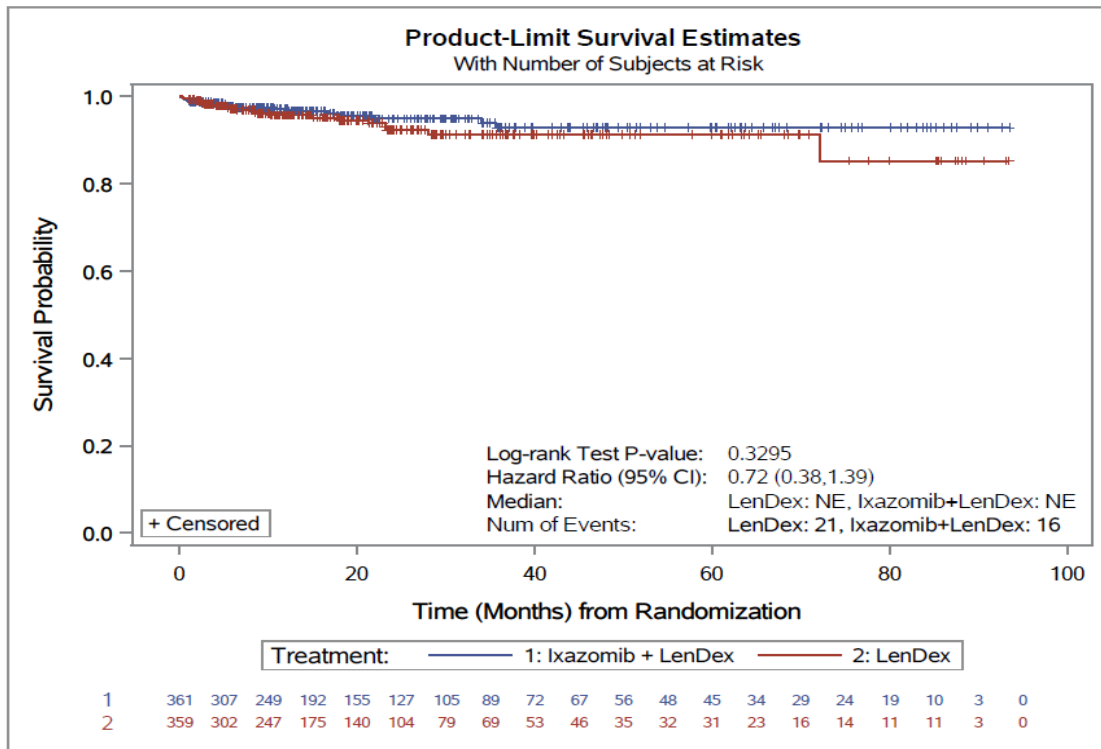


Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Oropharyngealer Schmerz

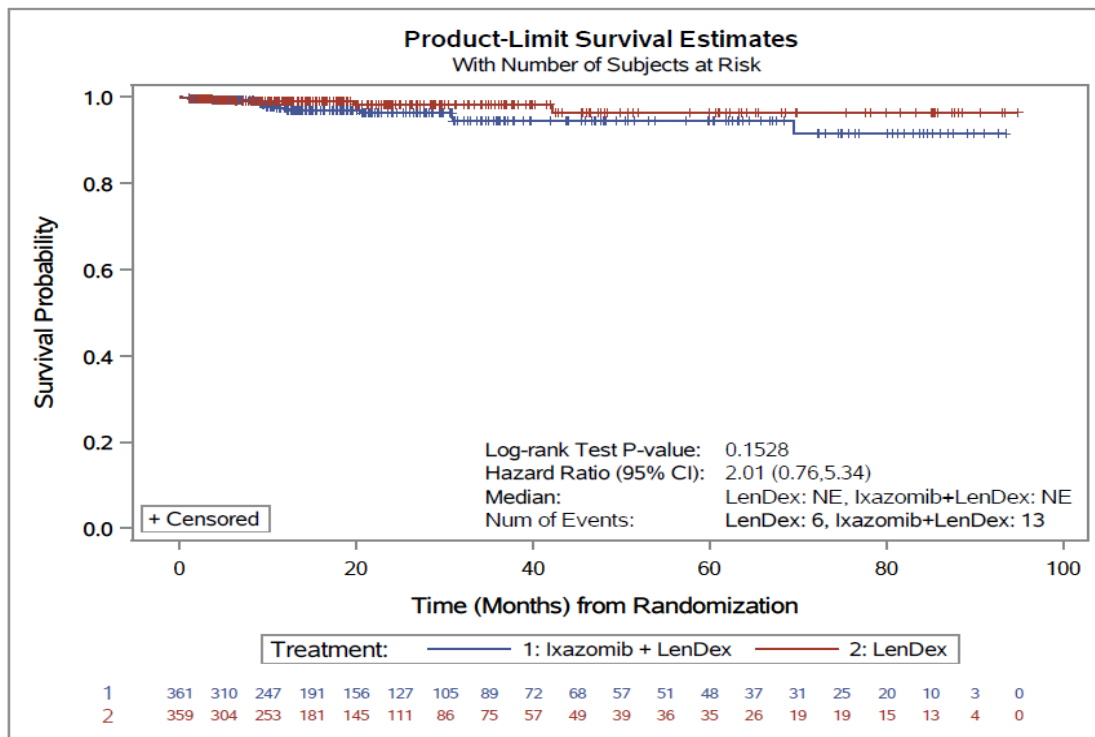


Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Rhinorrhö

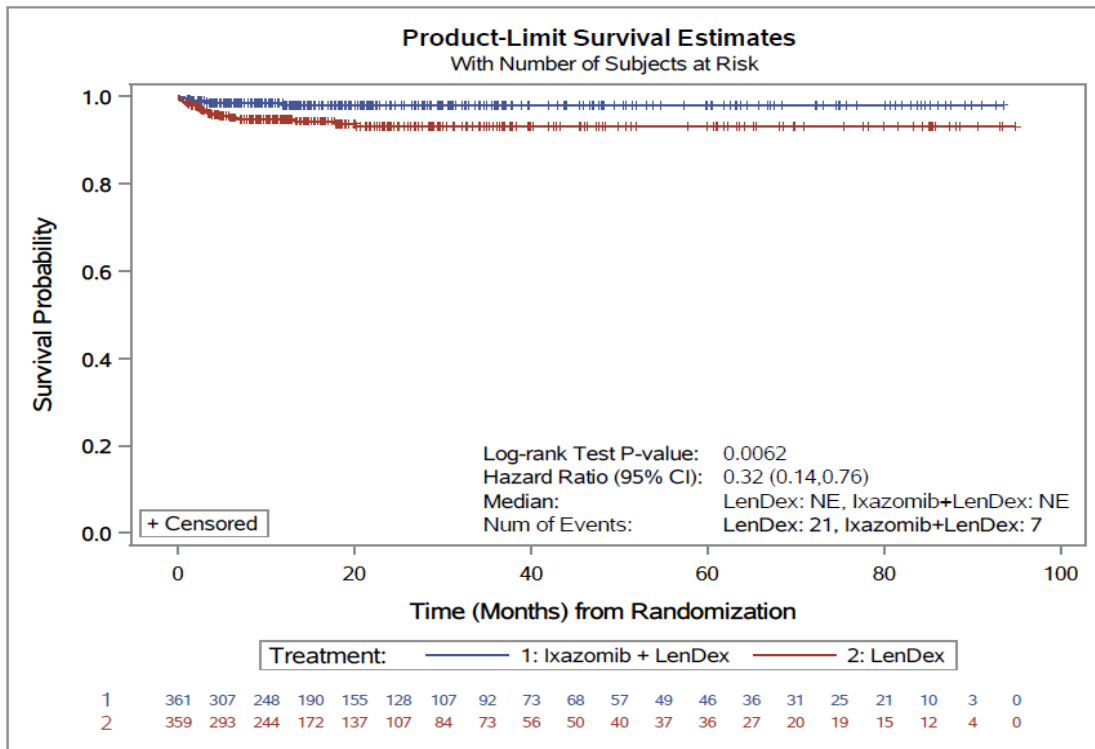


Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Dysphonie

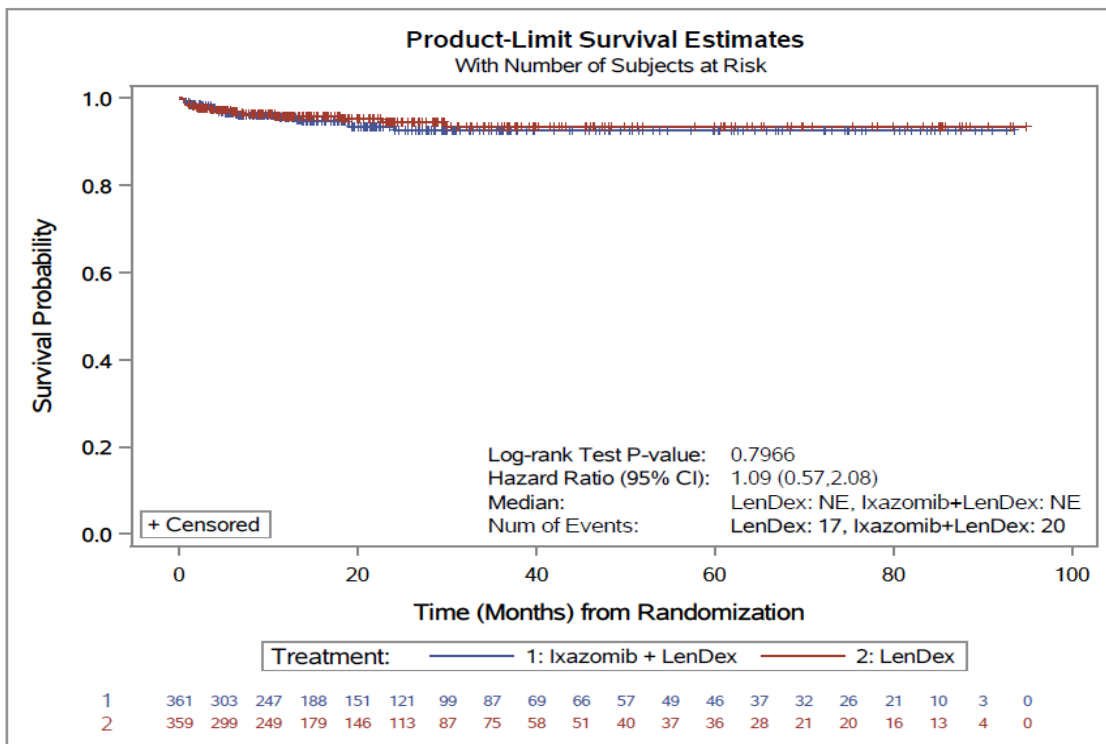


Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Epistaxis

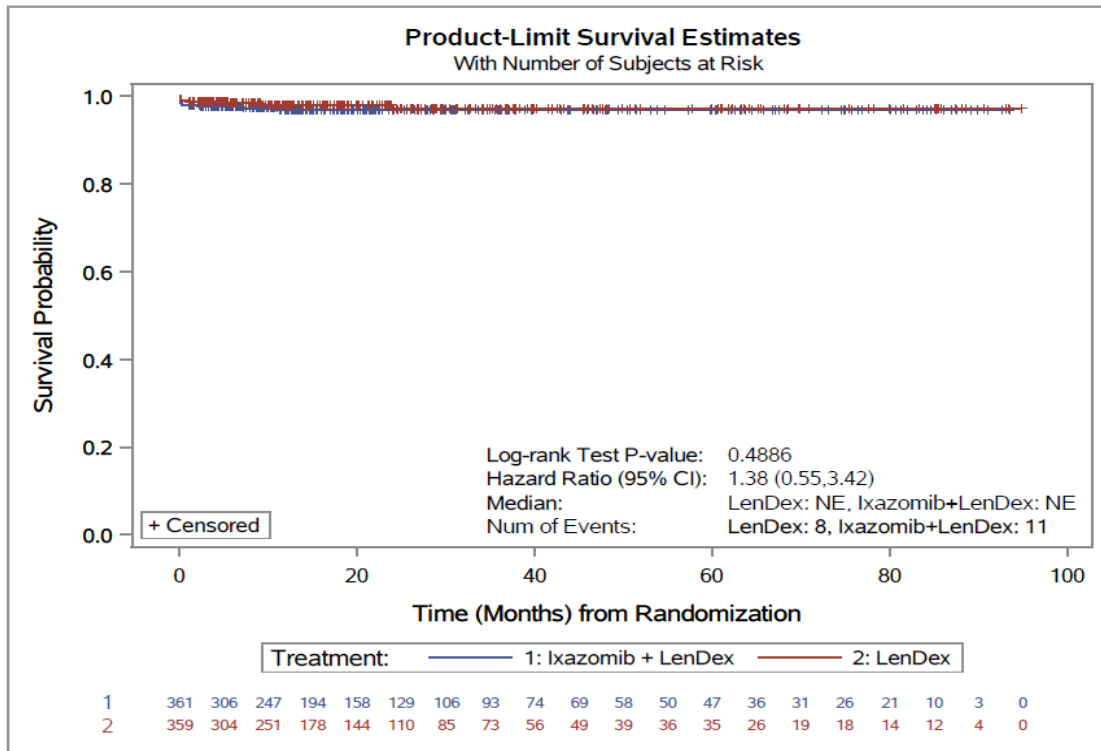


Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Schluckauf

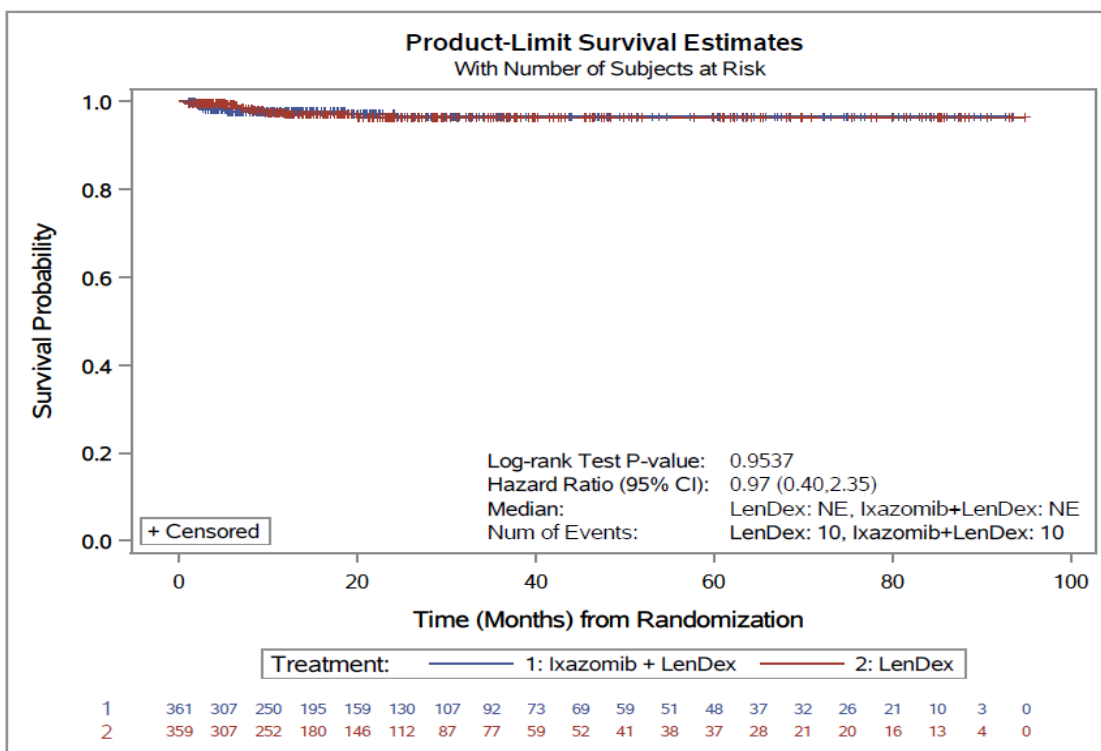


Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Lungenembolie

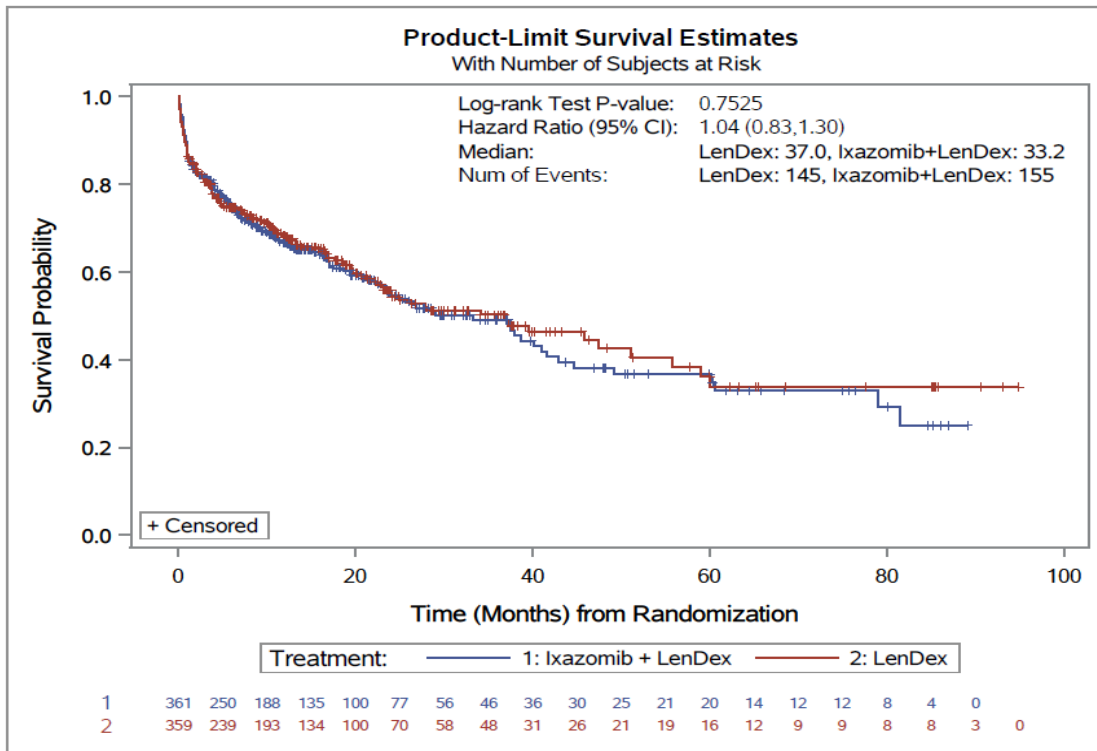


Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

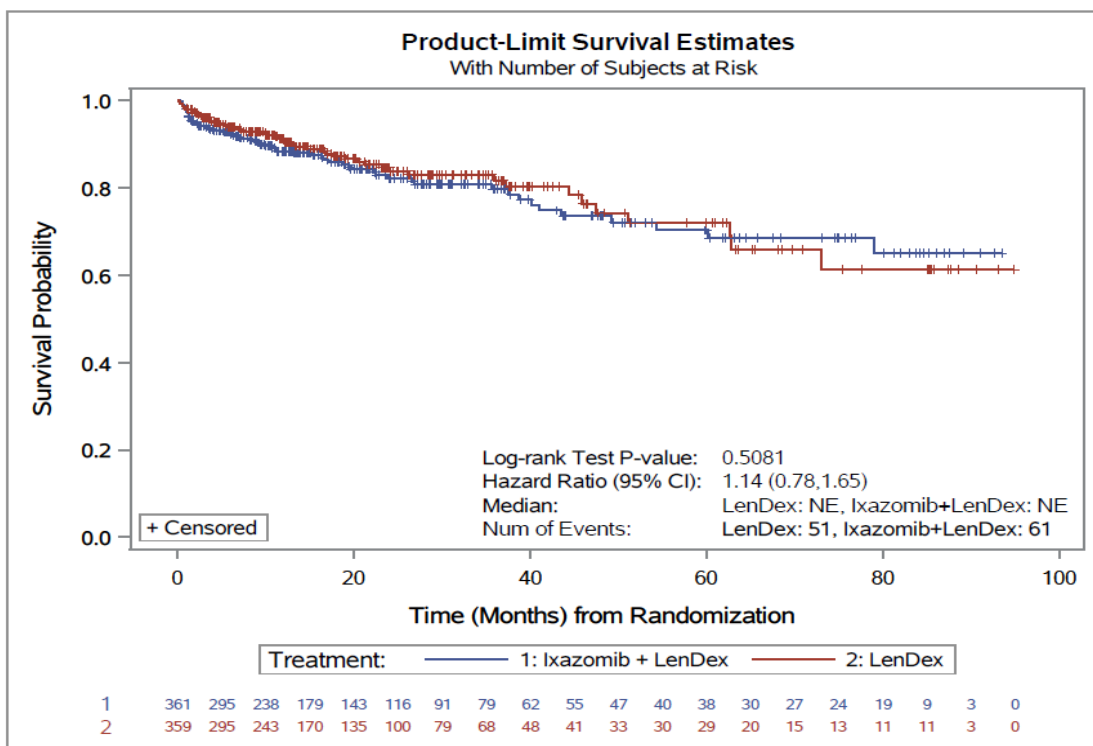


Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Hypokalämie

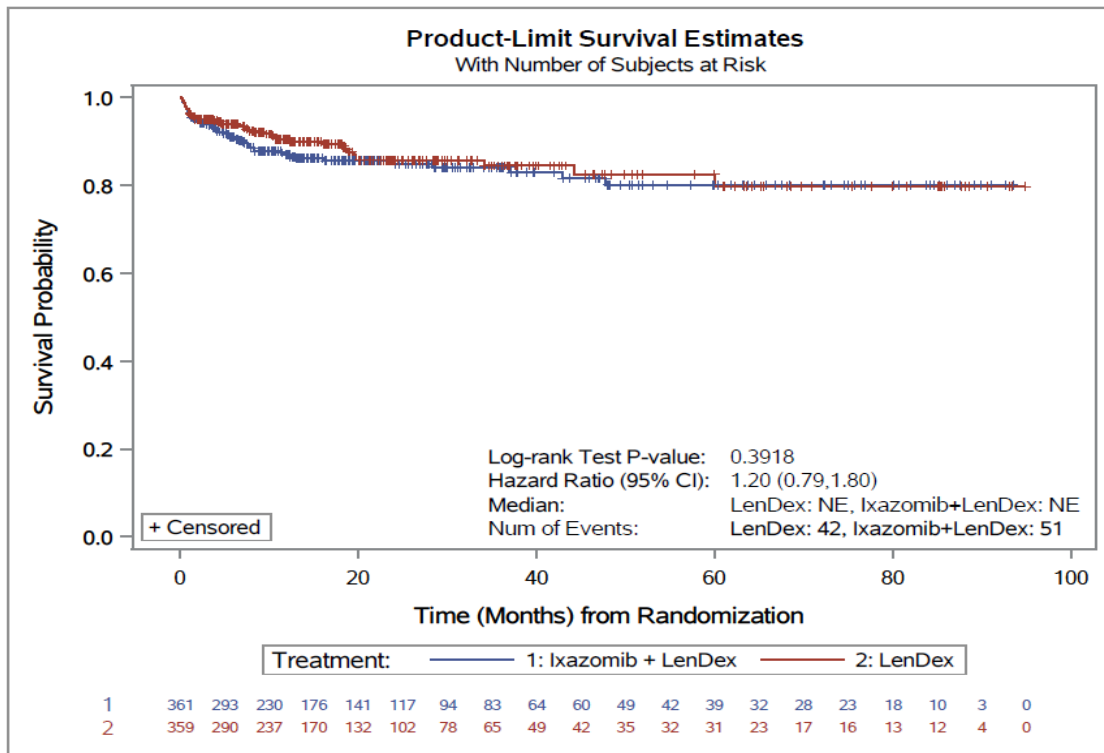


Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Verringerter Appetit

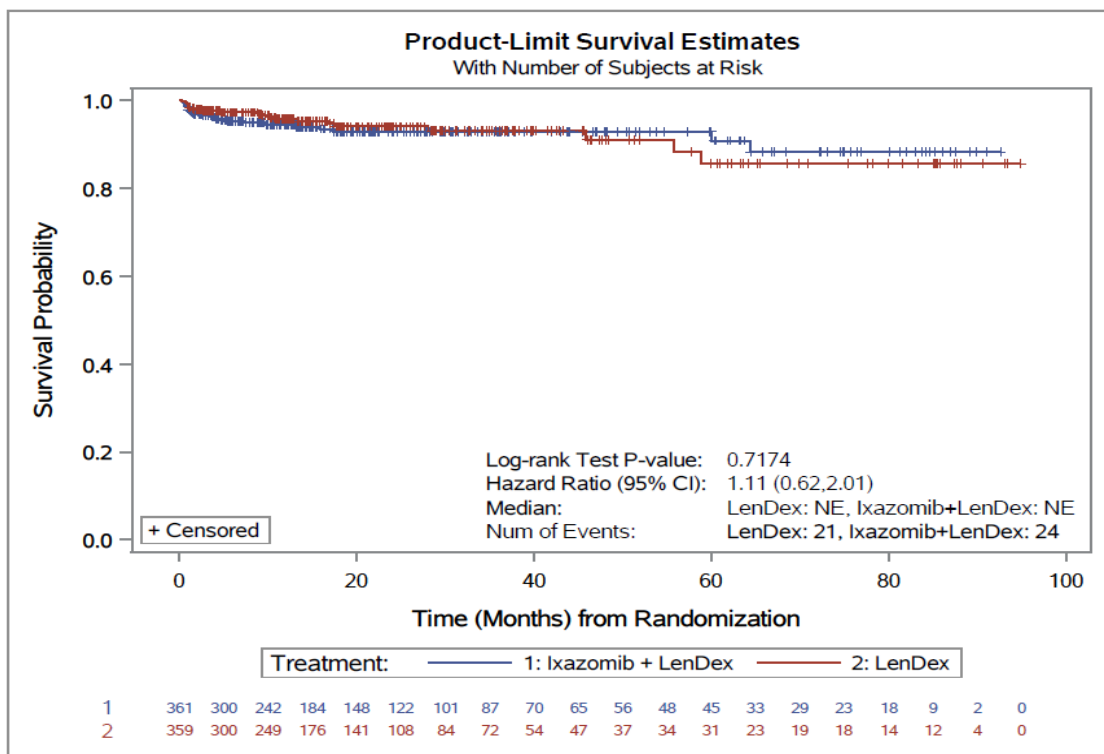


Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Hypokalzämie

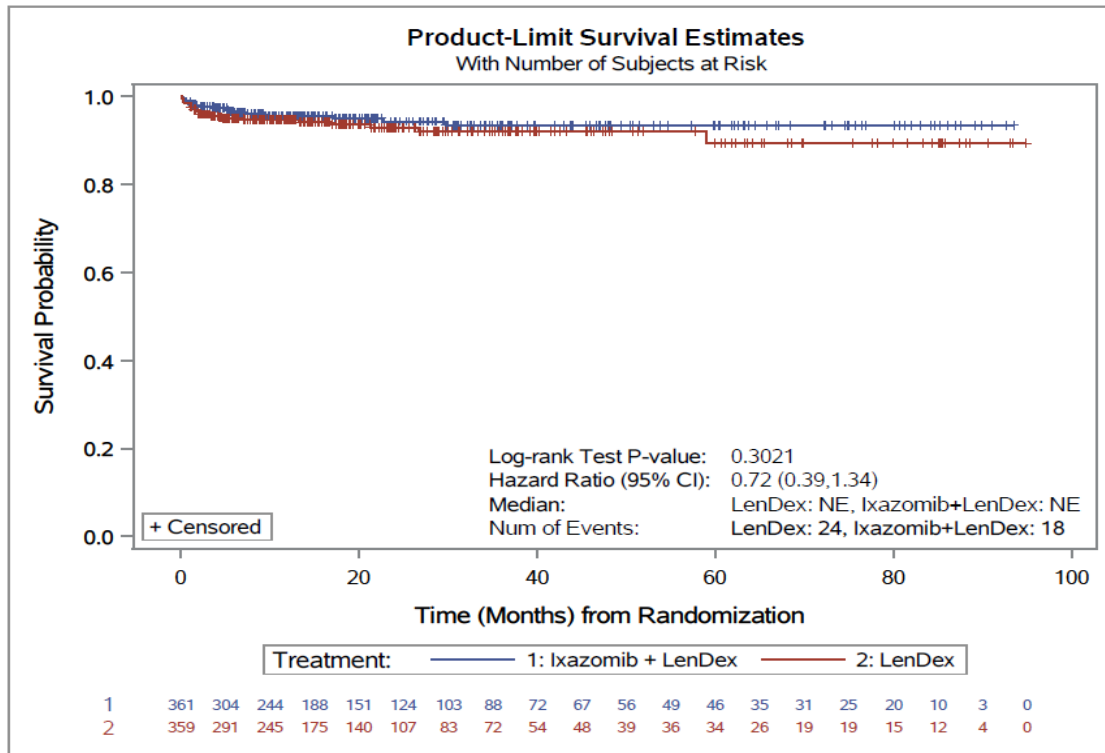


Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Hyperglykämie

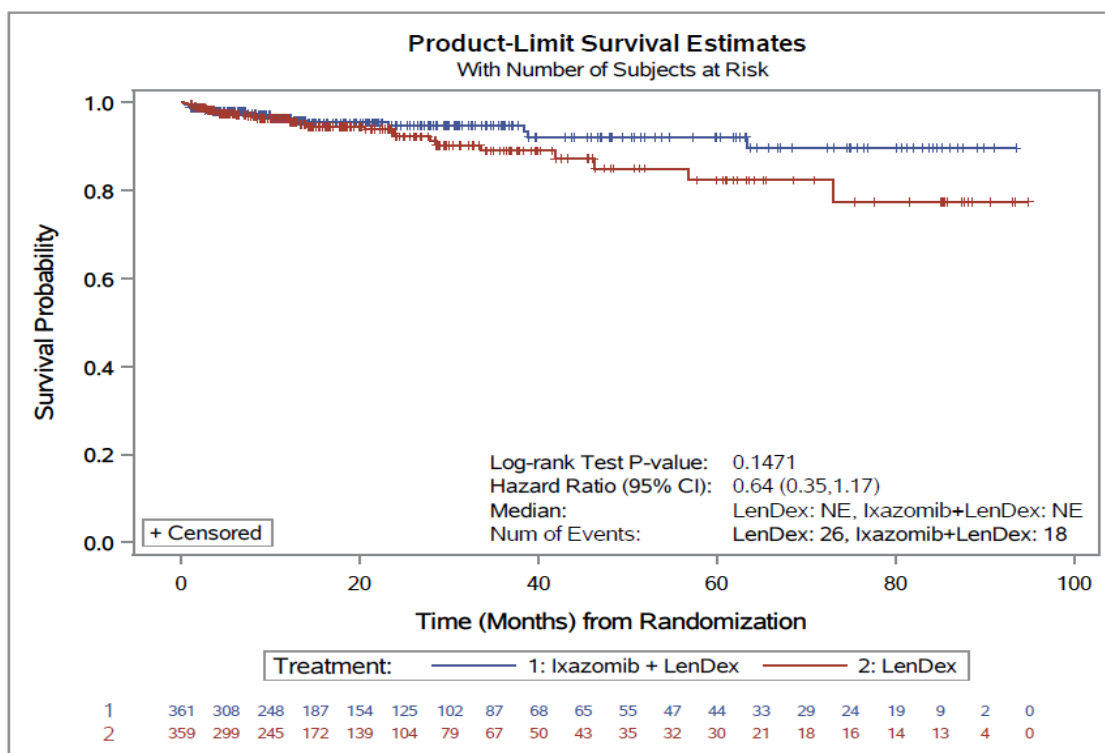


Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Hypomagnesiämie

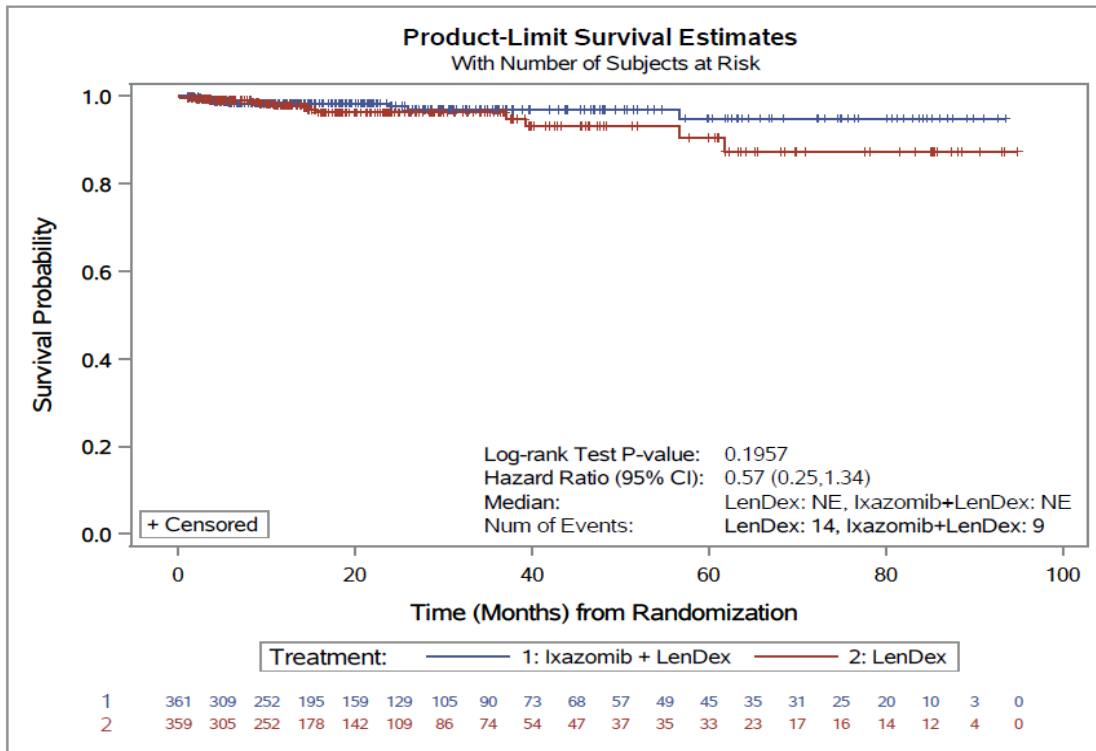


Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Hypophosphatämie

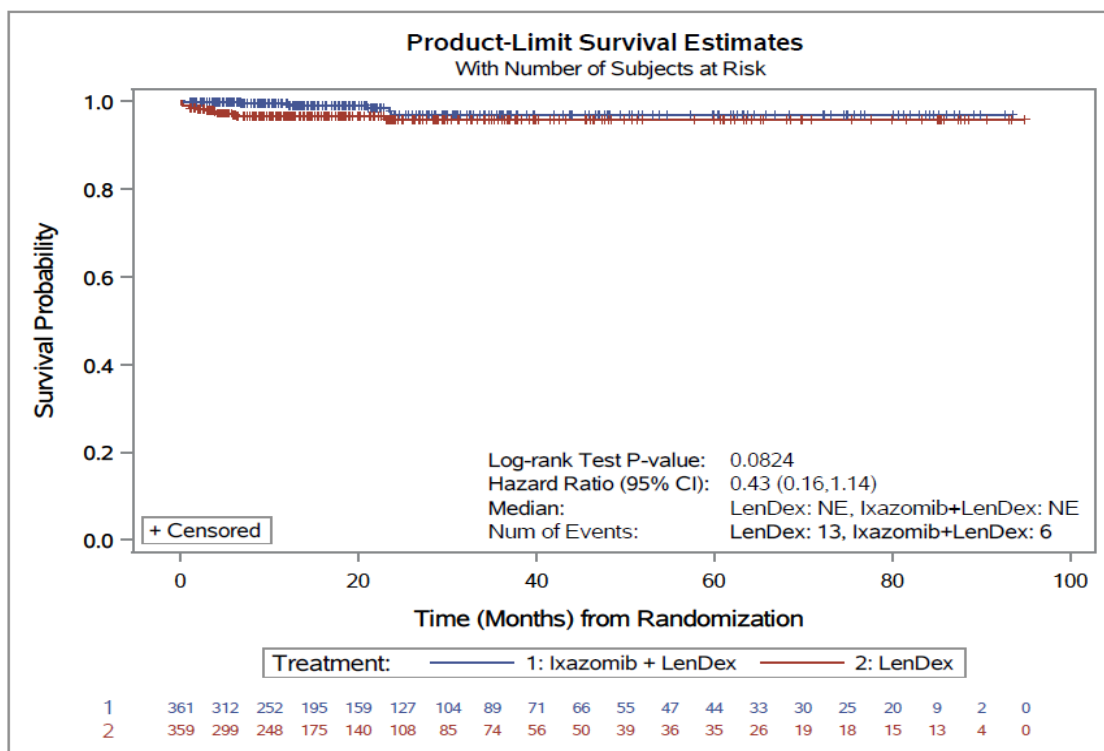


Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Diabetes mellitus

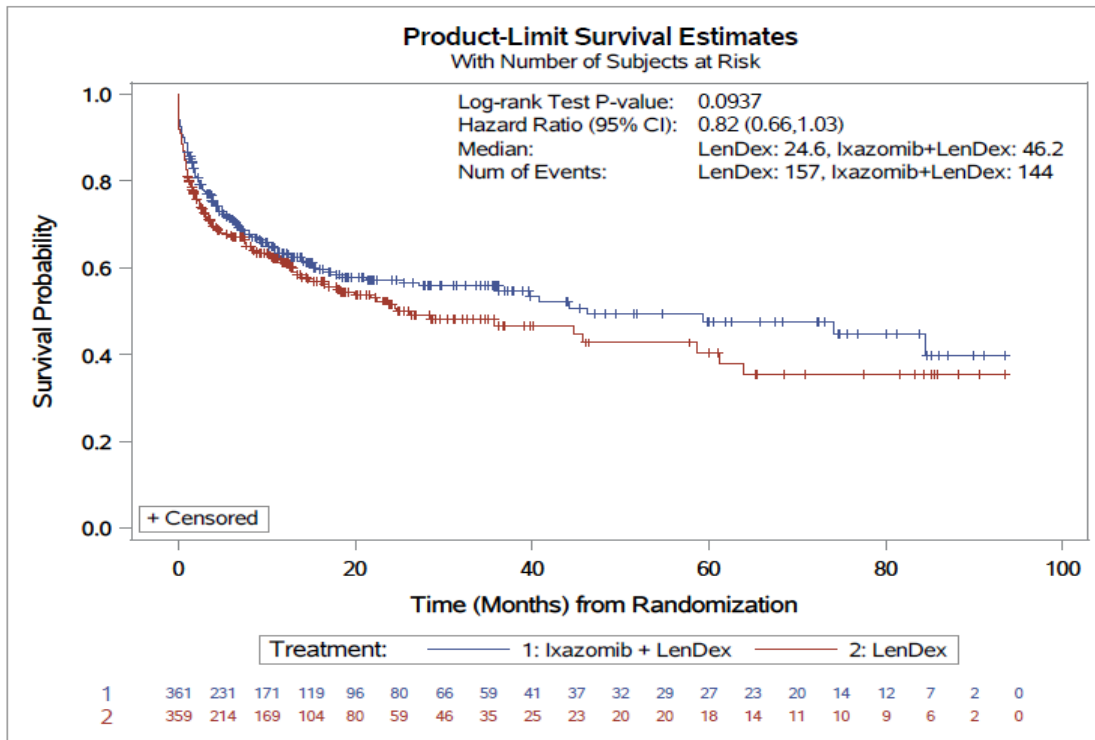


Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Psychiatrische Erkrankungen

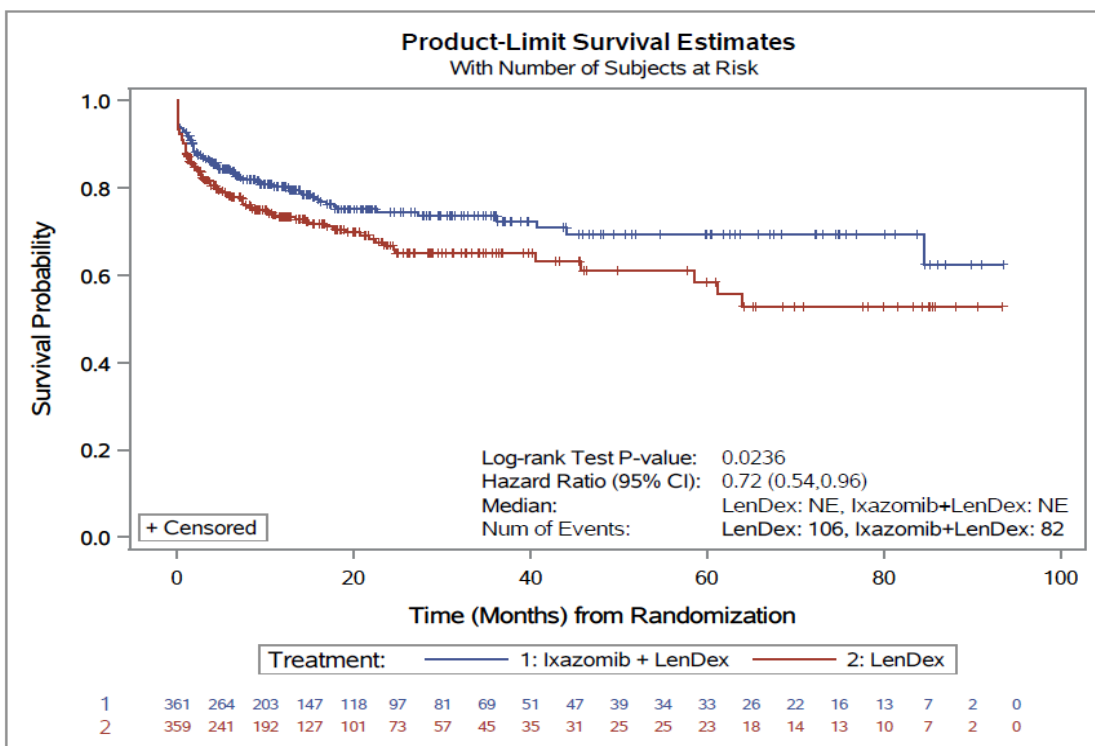


Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Schlafstörungen



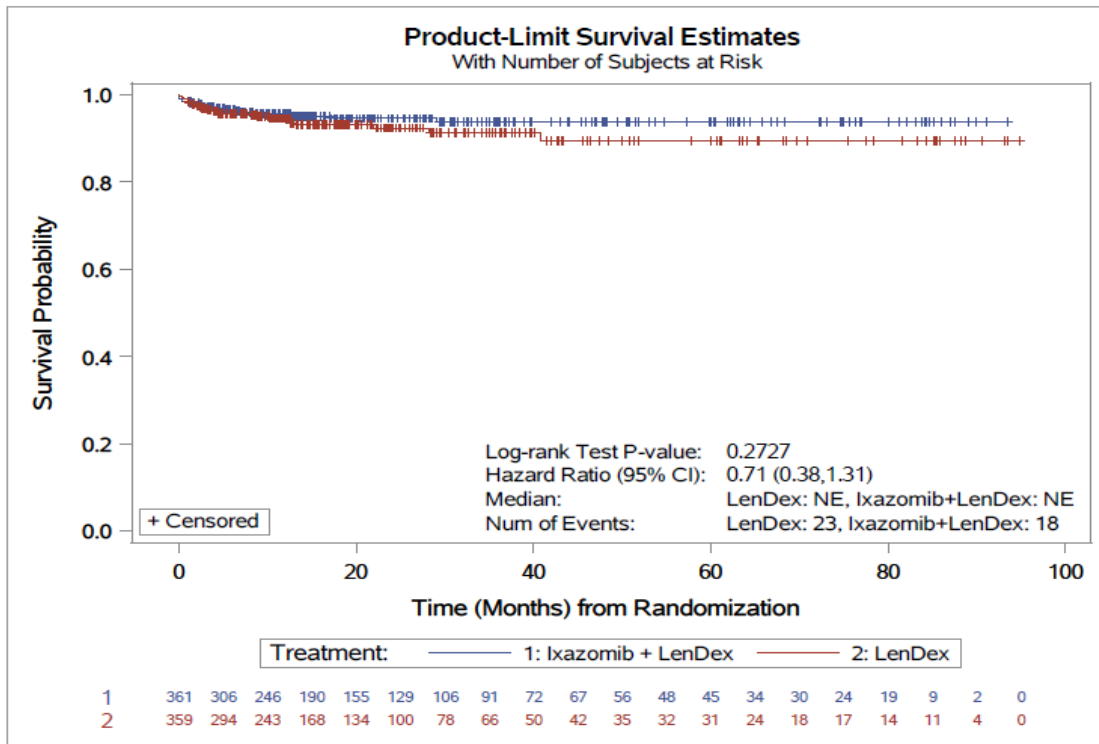


Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Angst

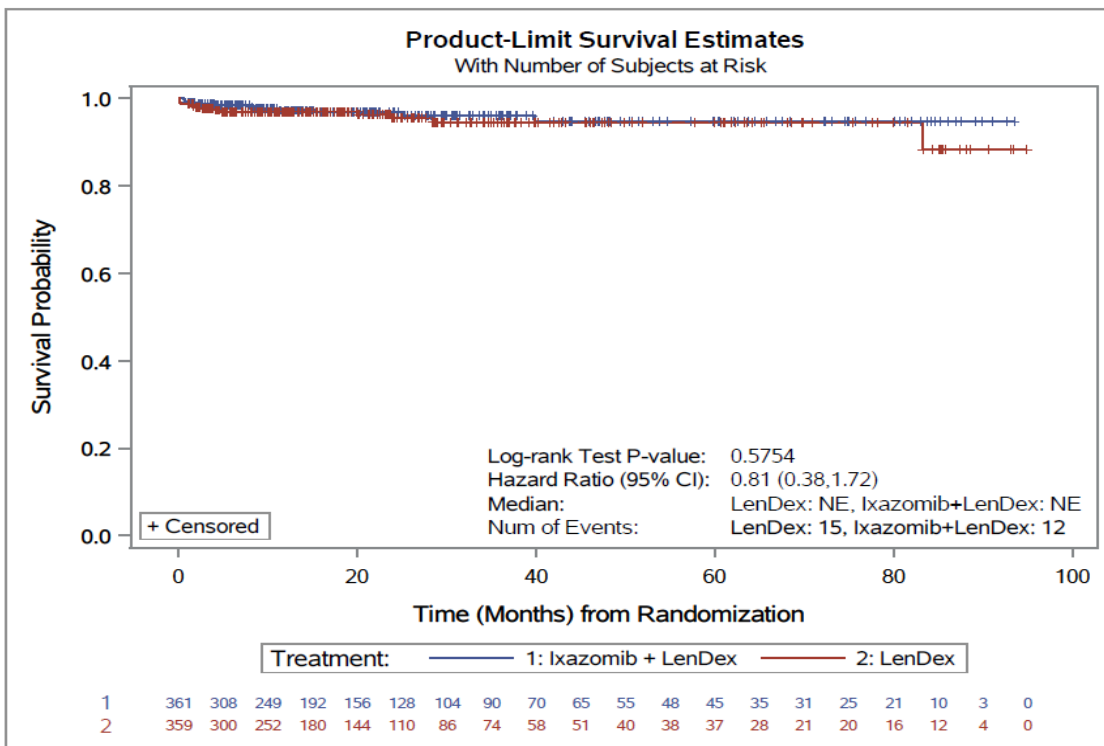


Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Agitation

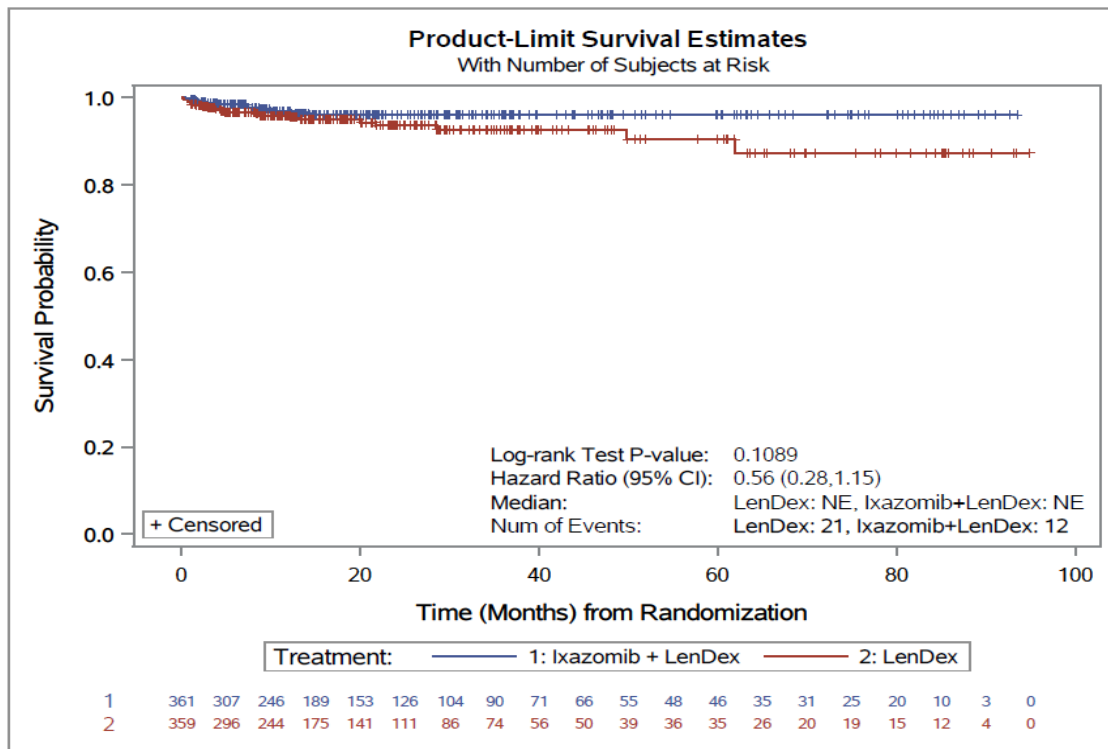


Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Veränderte Stimmung

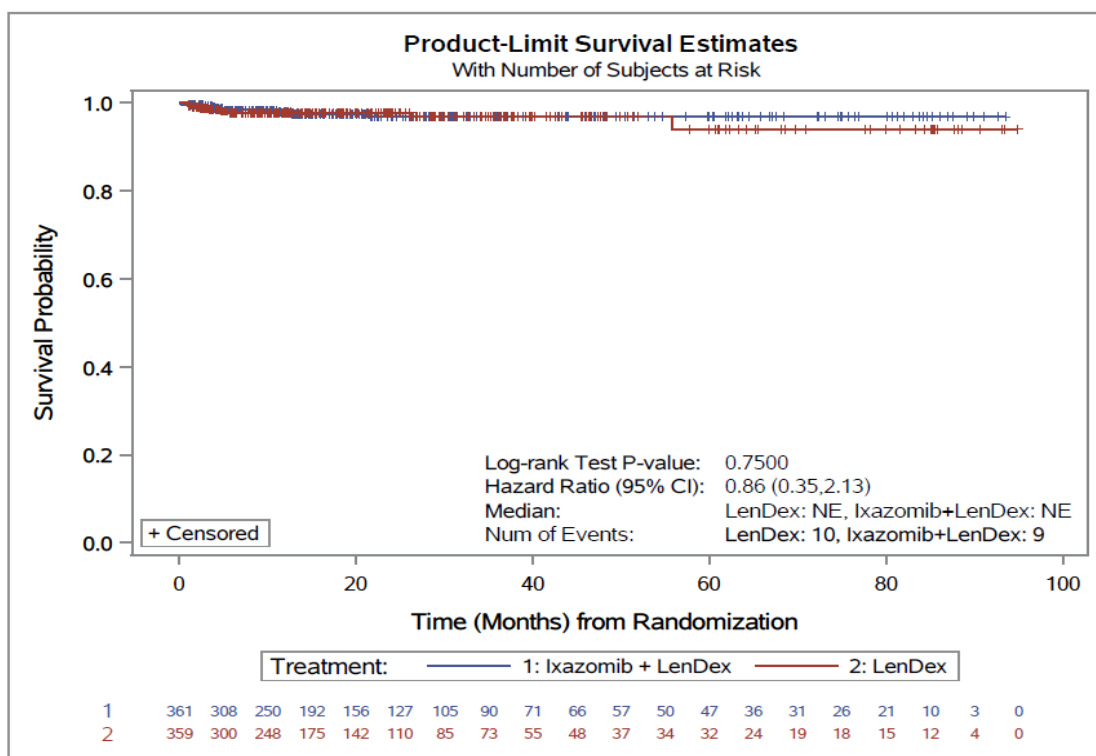


Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Reizbarkeit

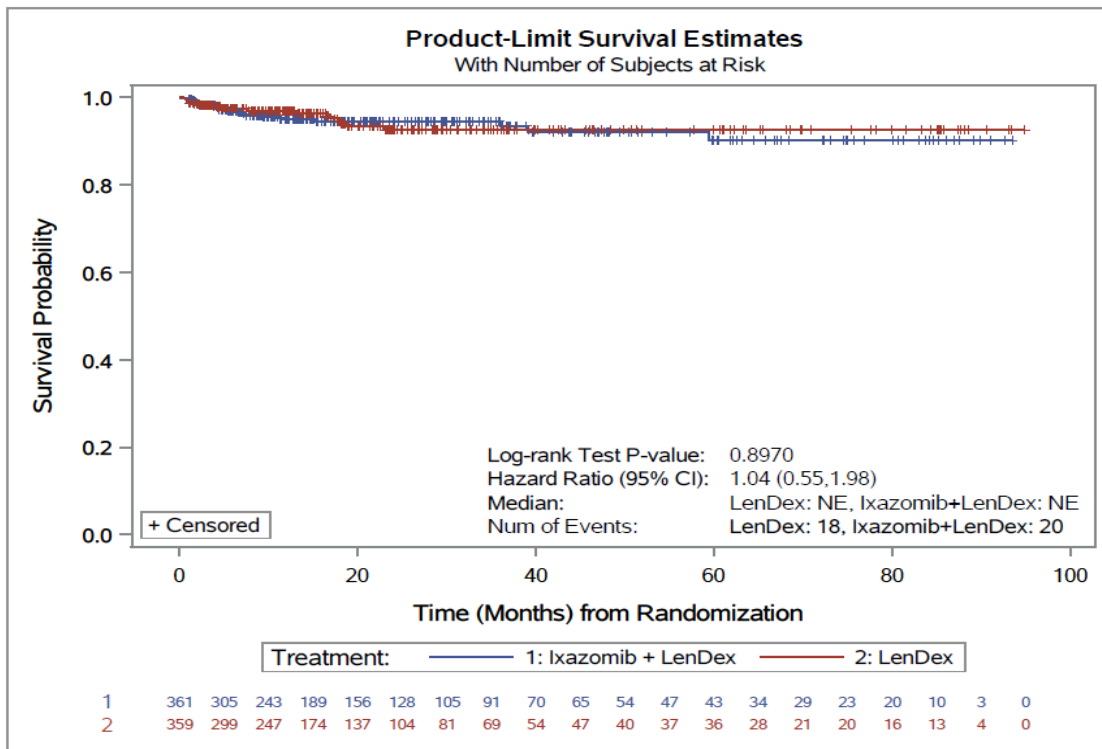


Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Depression

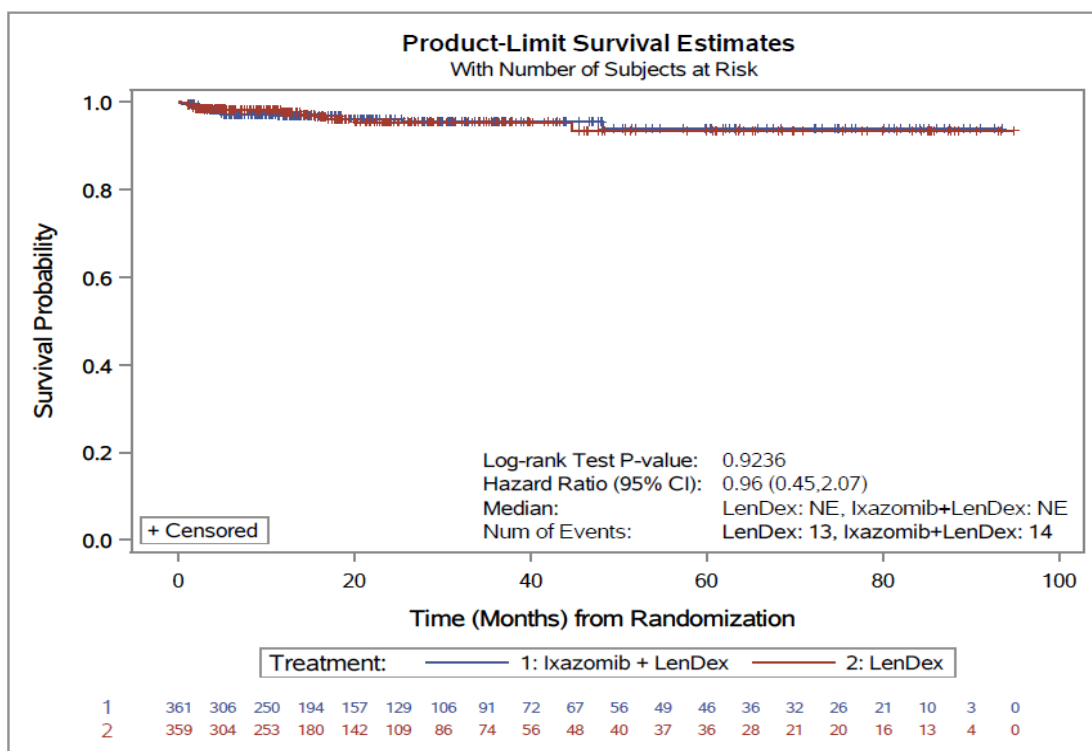


Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Verwirrtheit

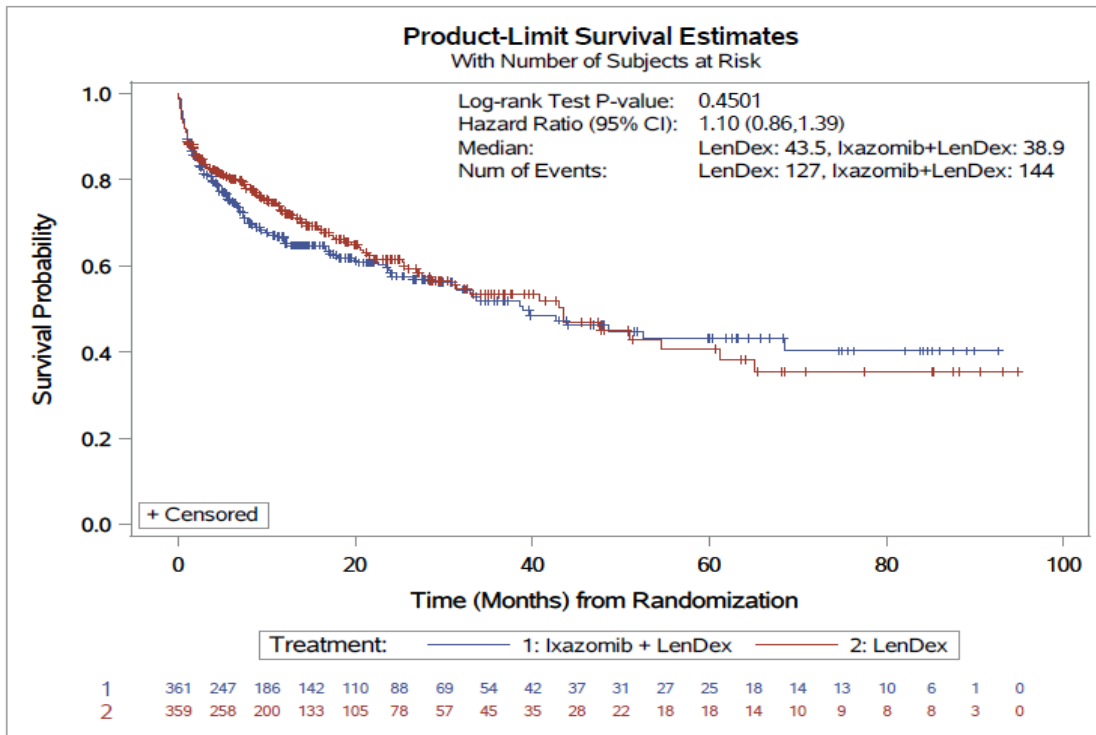


Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Untersuchungen

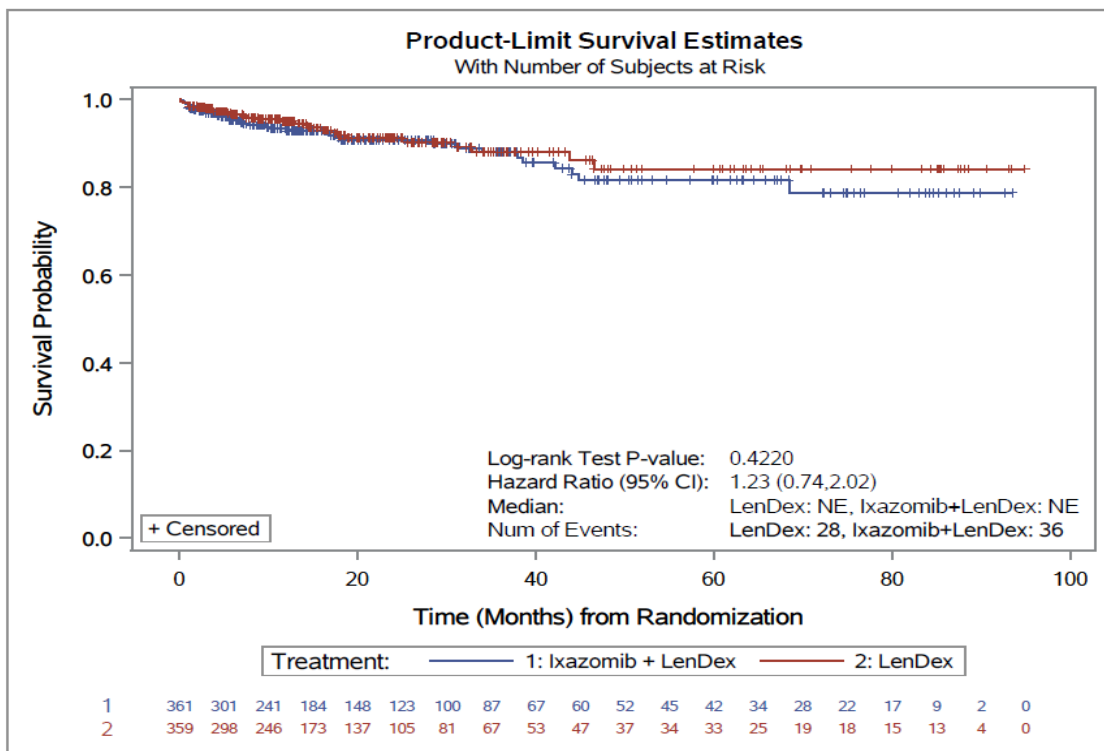


Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Gewichtsabnahme

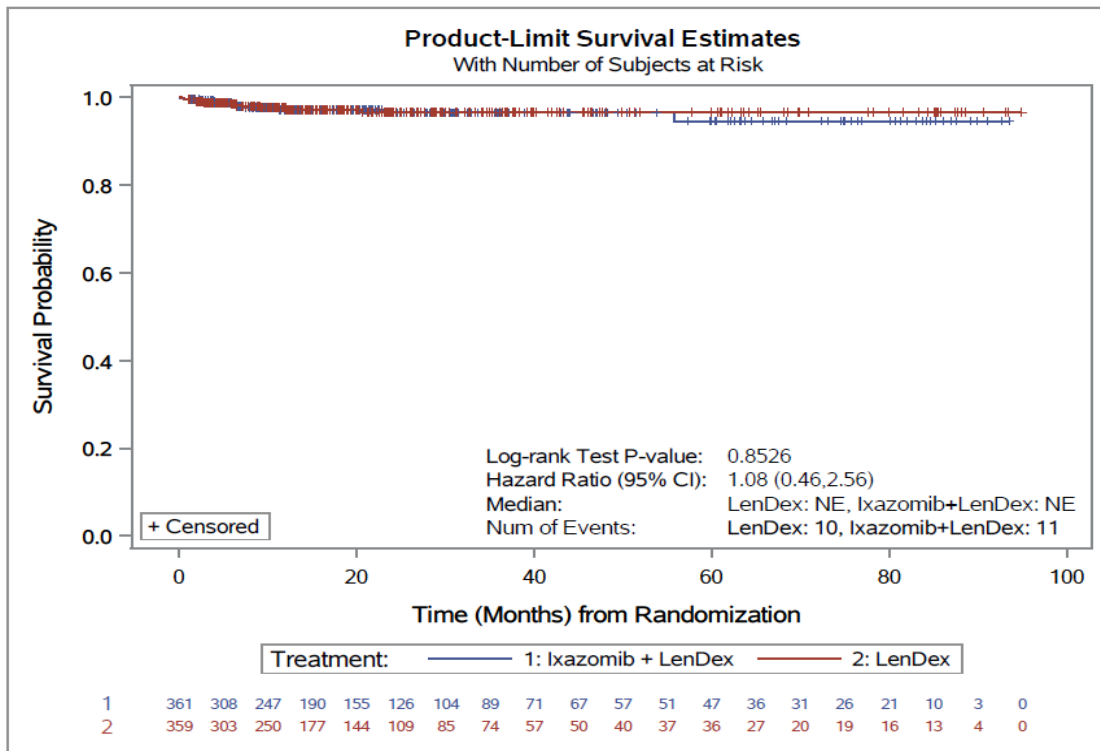


Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Gewichtszunahme

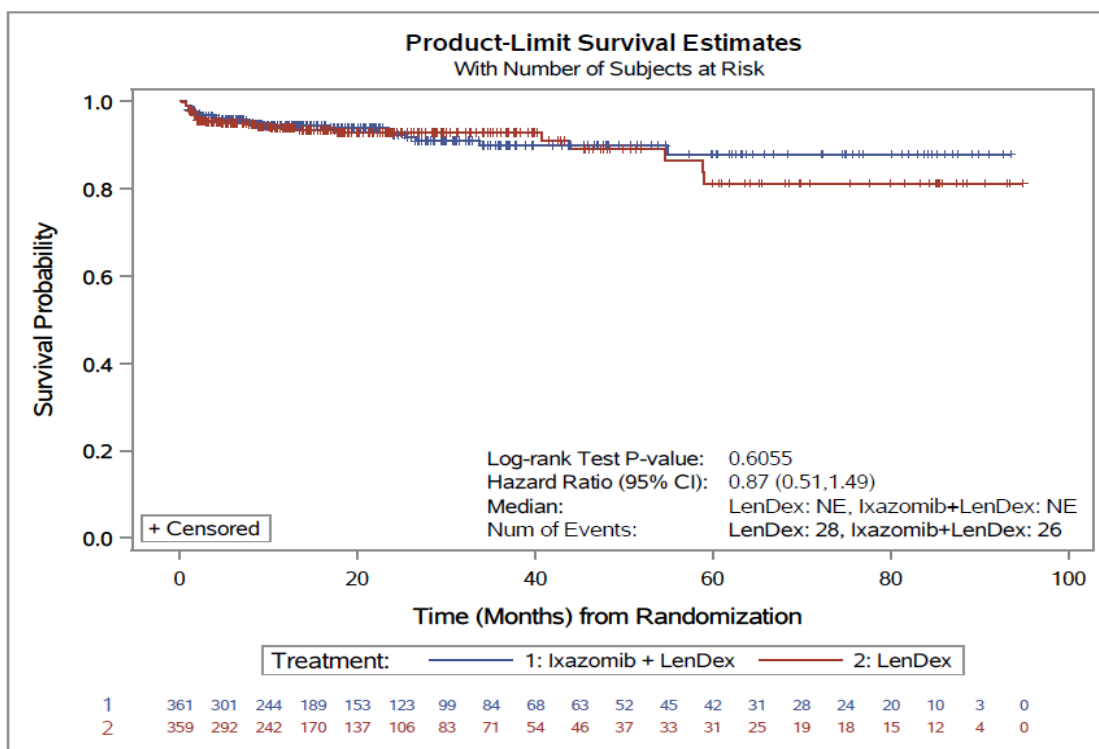


Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Verringerter Neutrophilenzahl

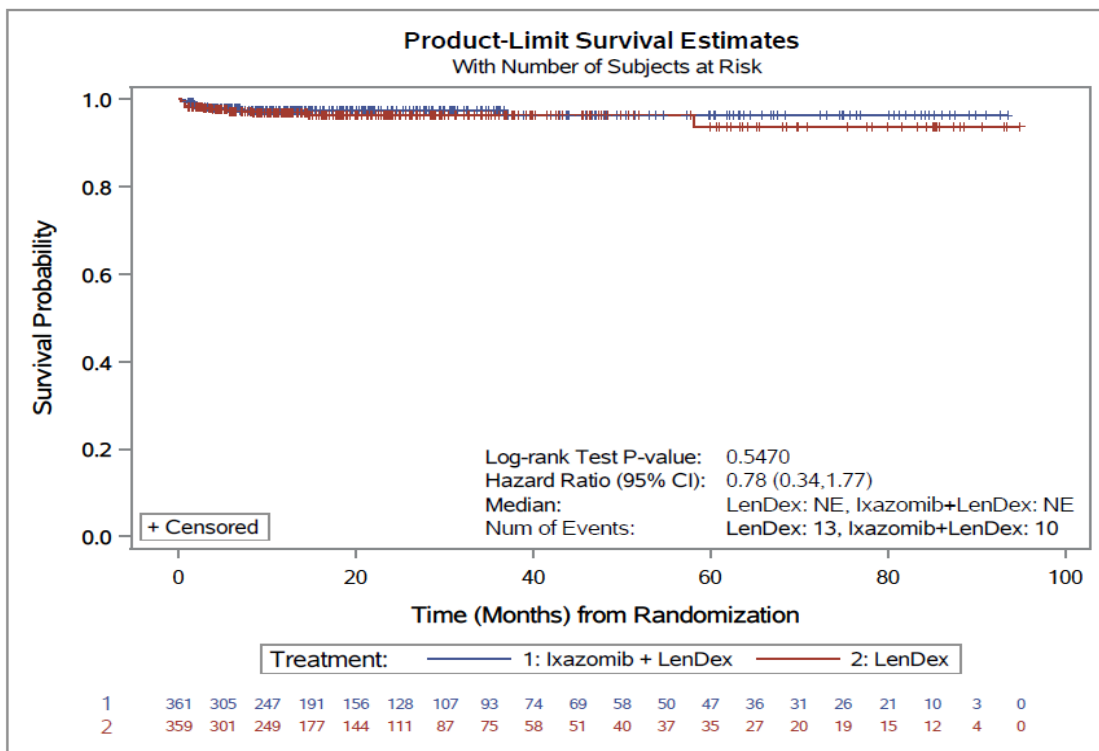


Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Verringerte Leukozytenzahl

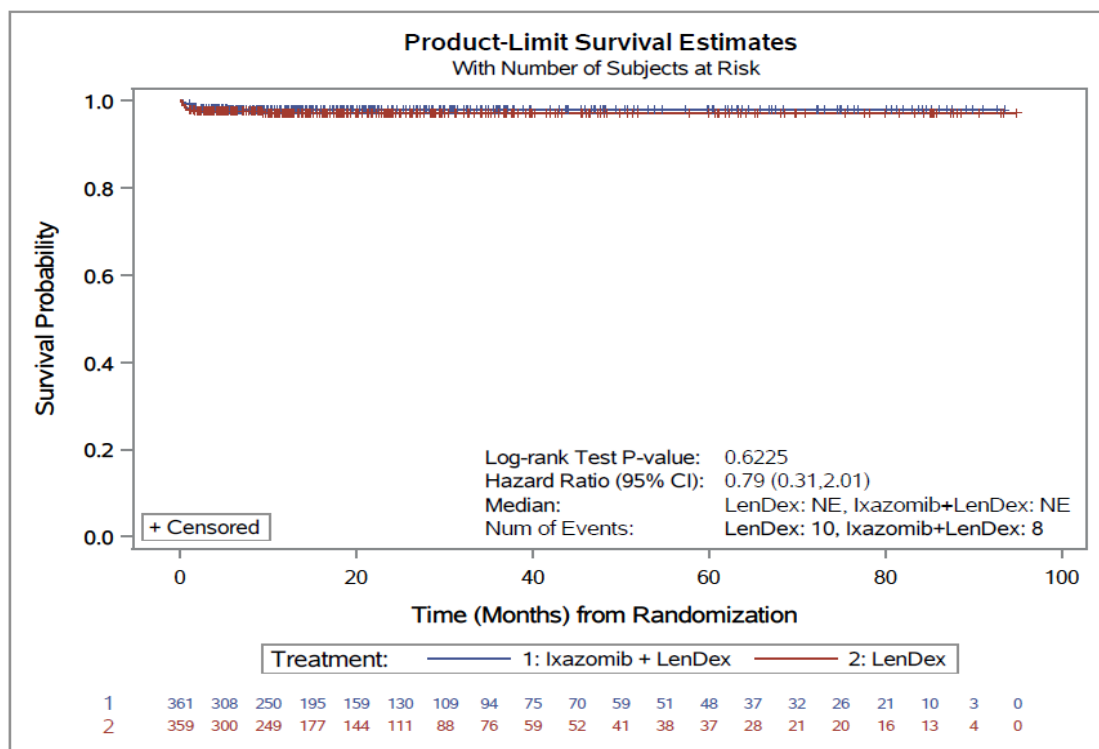


Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Verringerte Lymphozytenzahl

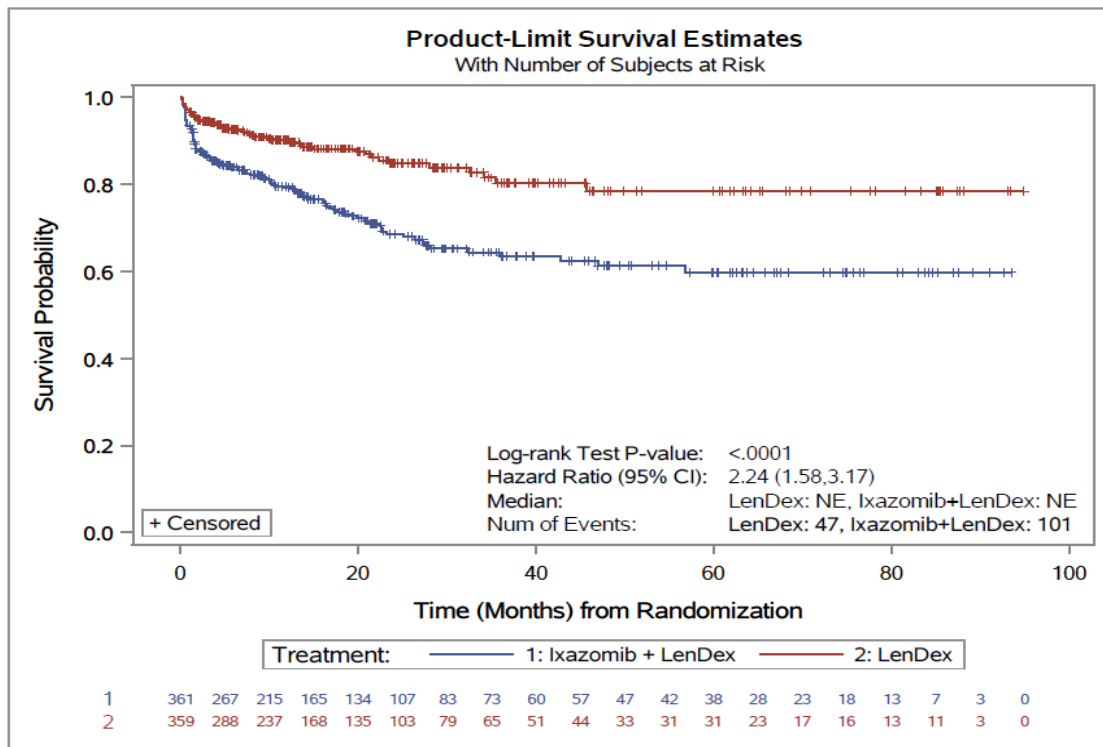


Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Verringerte Thrombozytenzahl

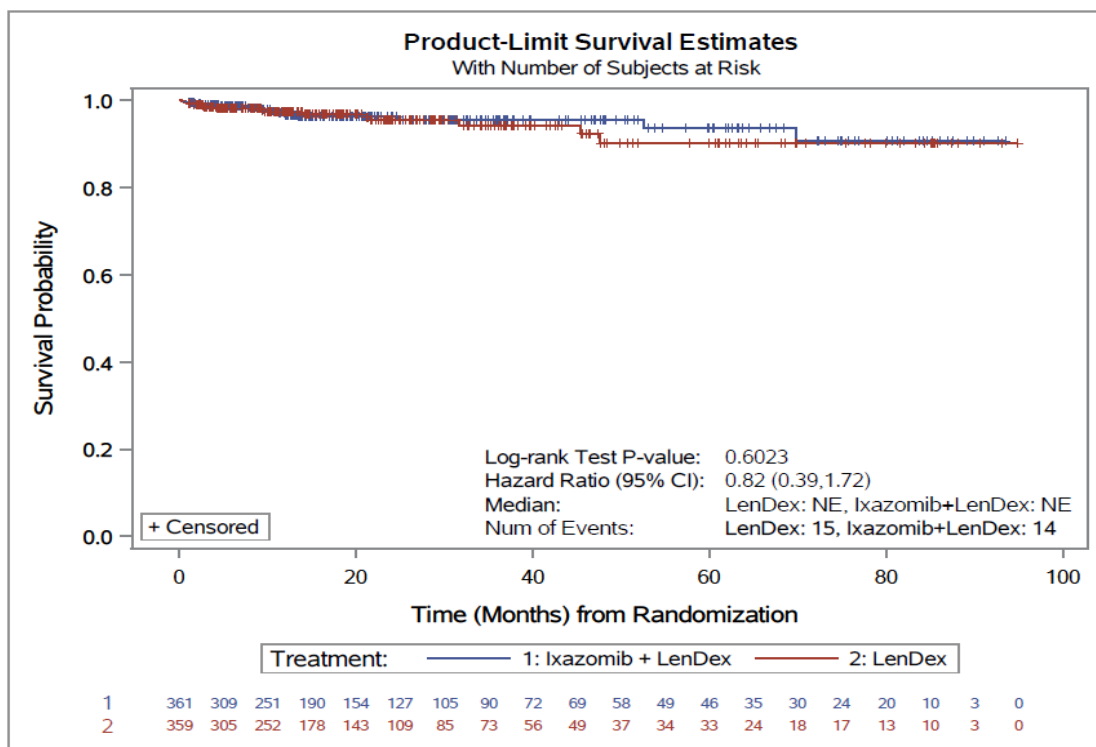


Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Kreatinin erhöht

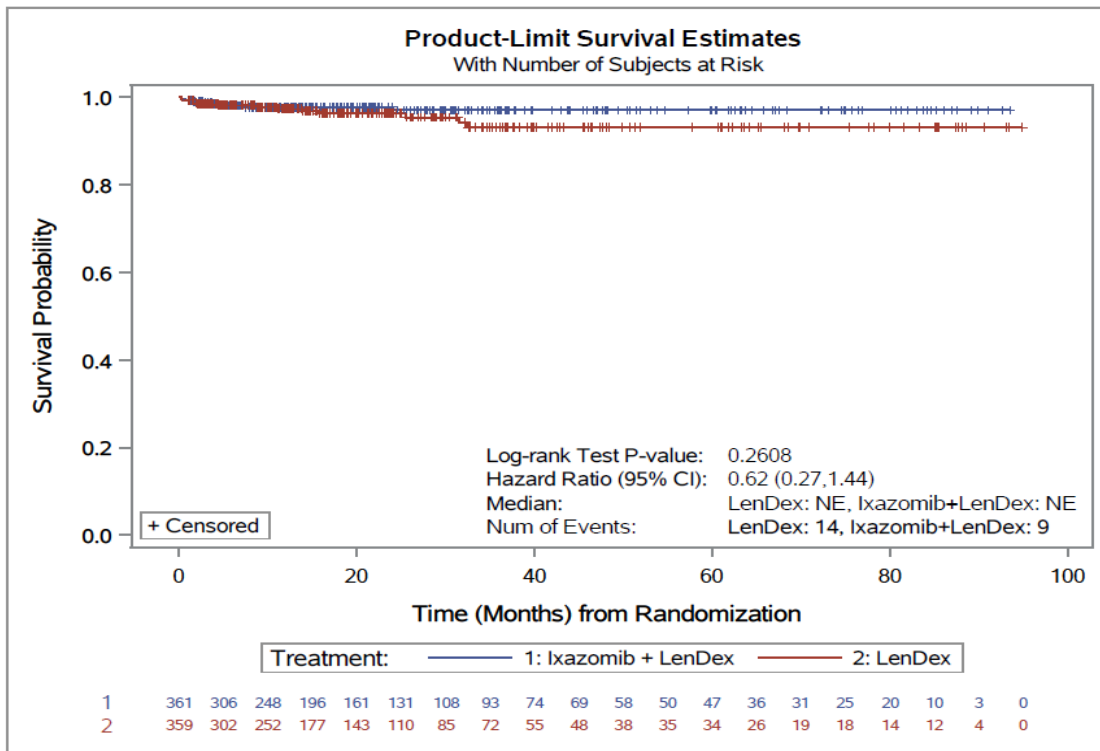


Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Alanin-Aminotransferase erhöht

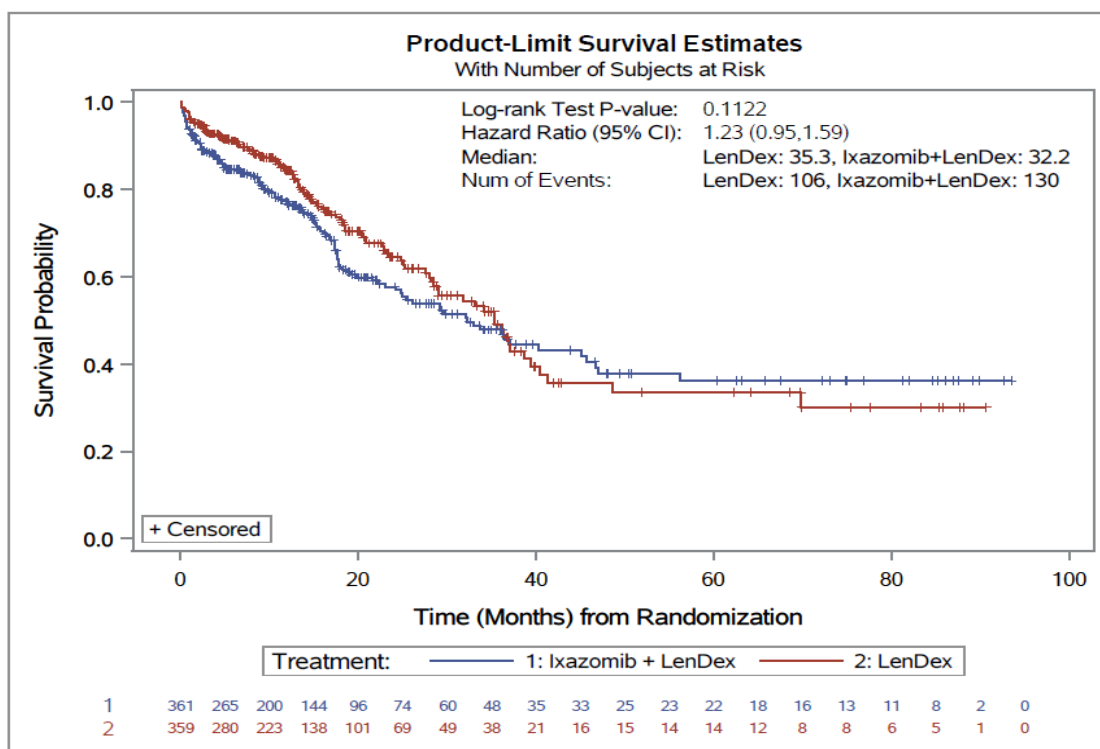


Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Augenerkrankungen



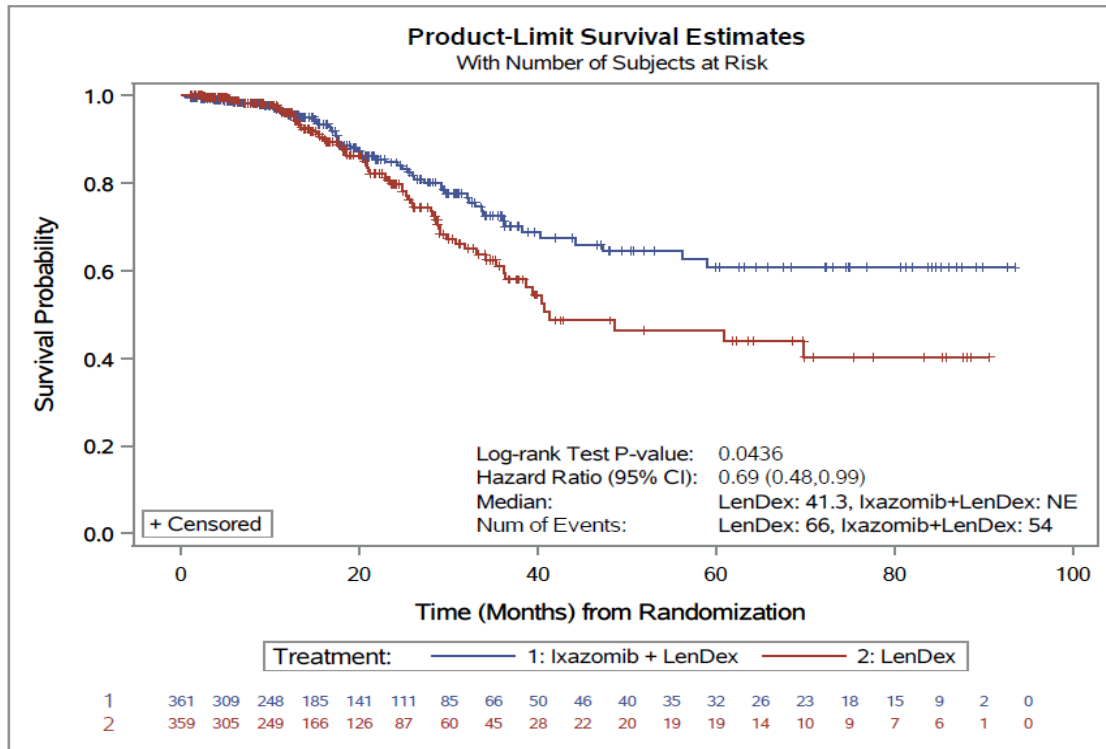


Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Katarakt

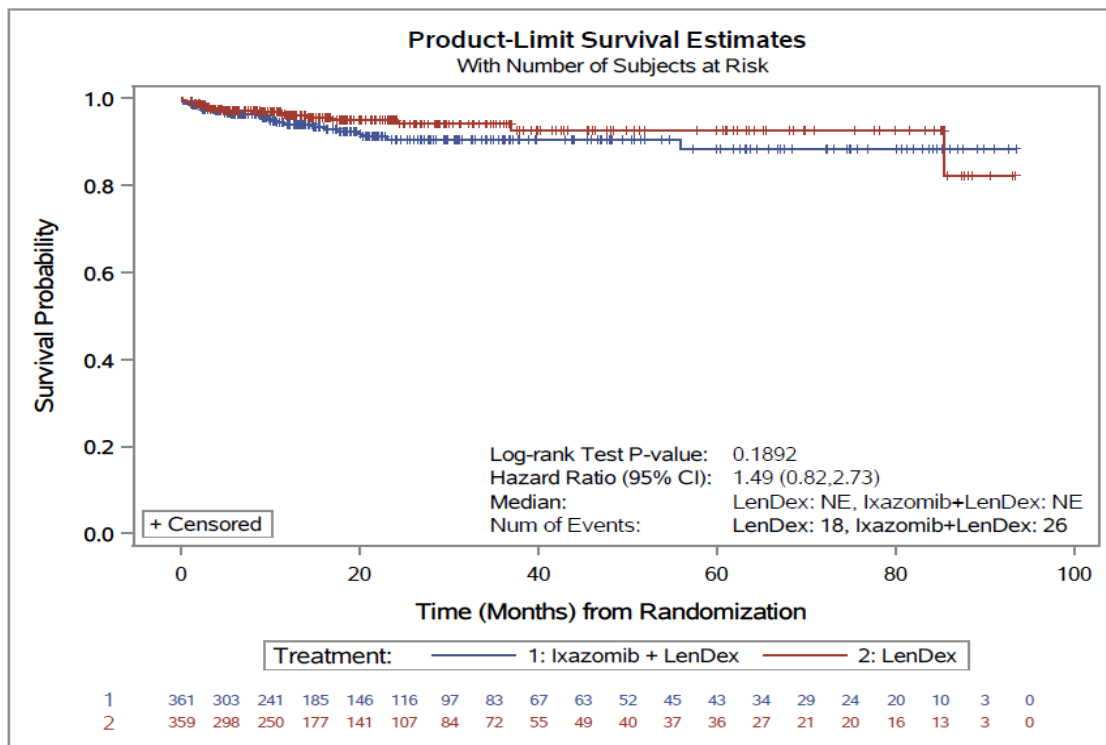


Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Verschwommenes Sehen

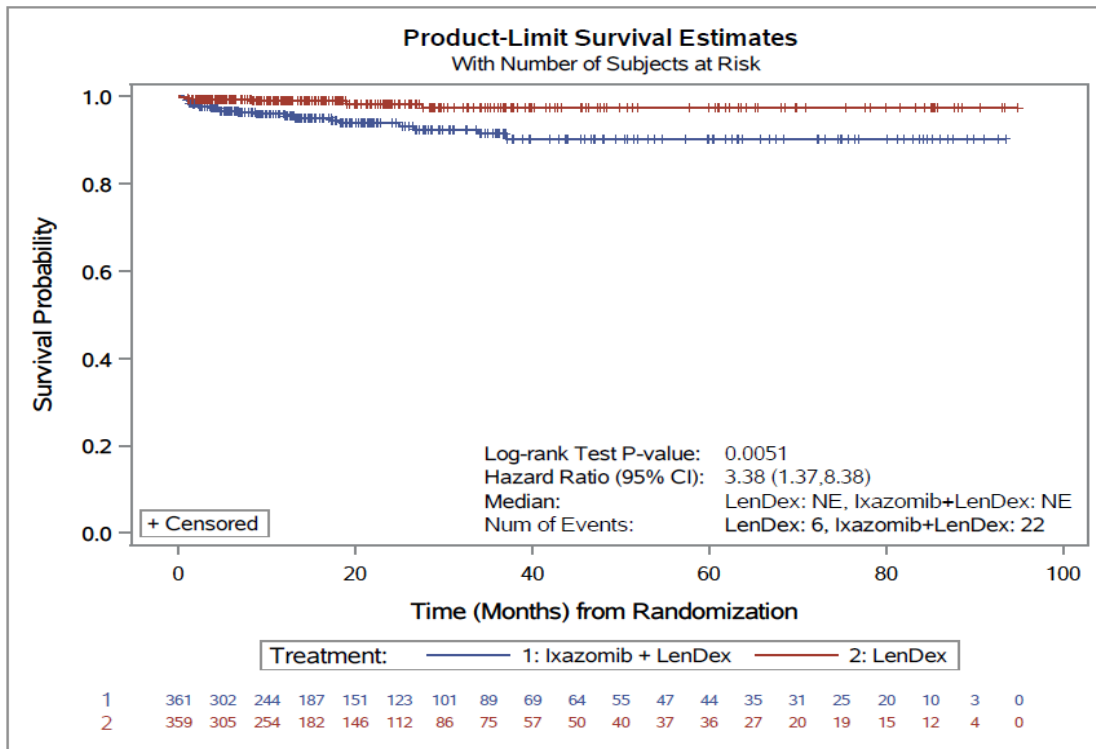


Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Trockenes Auge

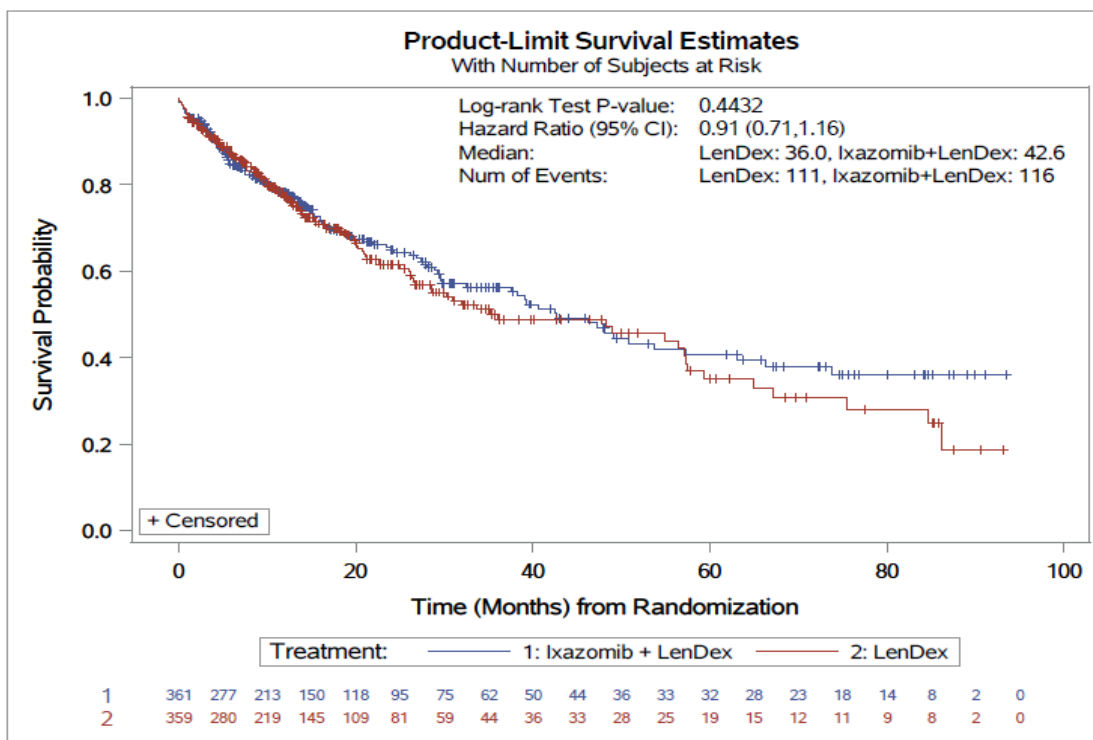


Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

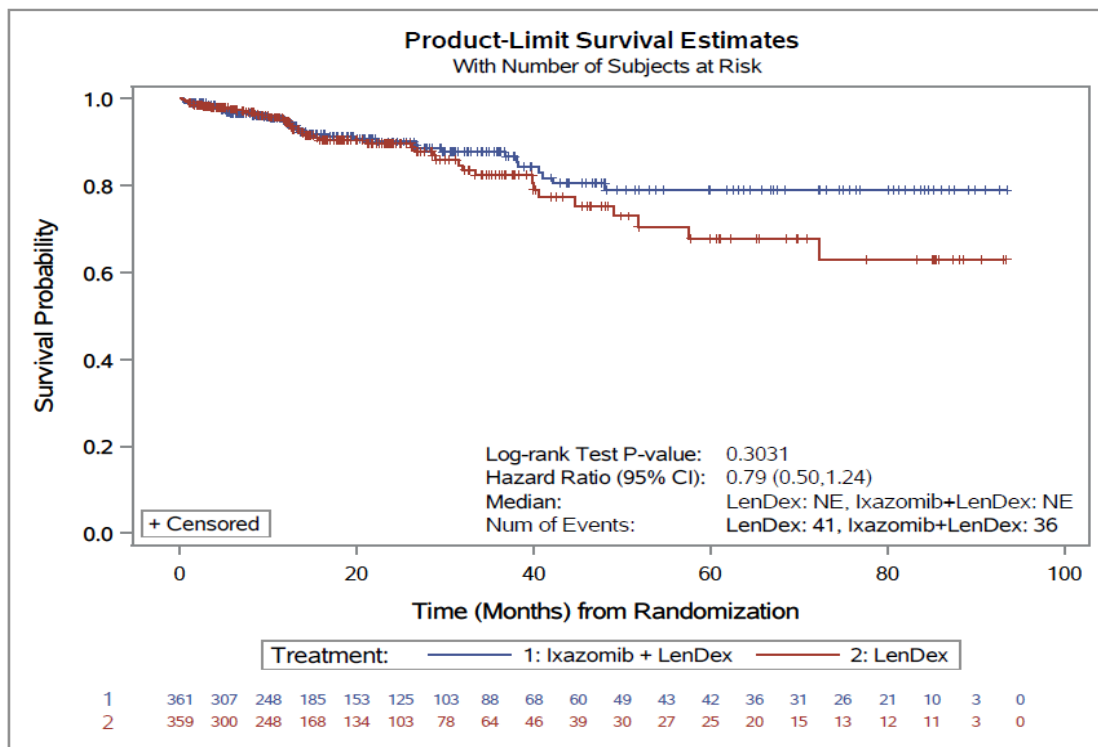


Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Sturz

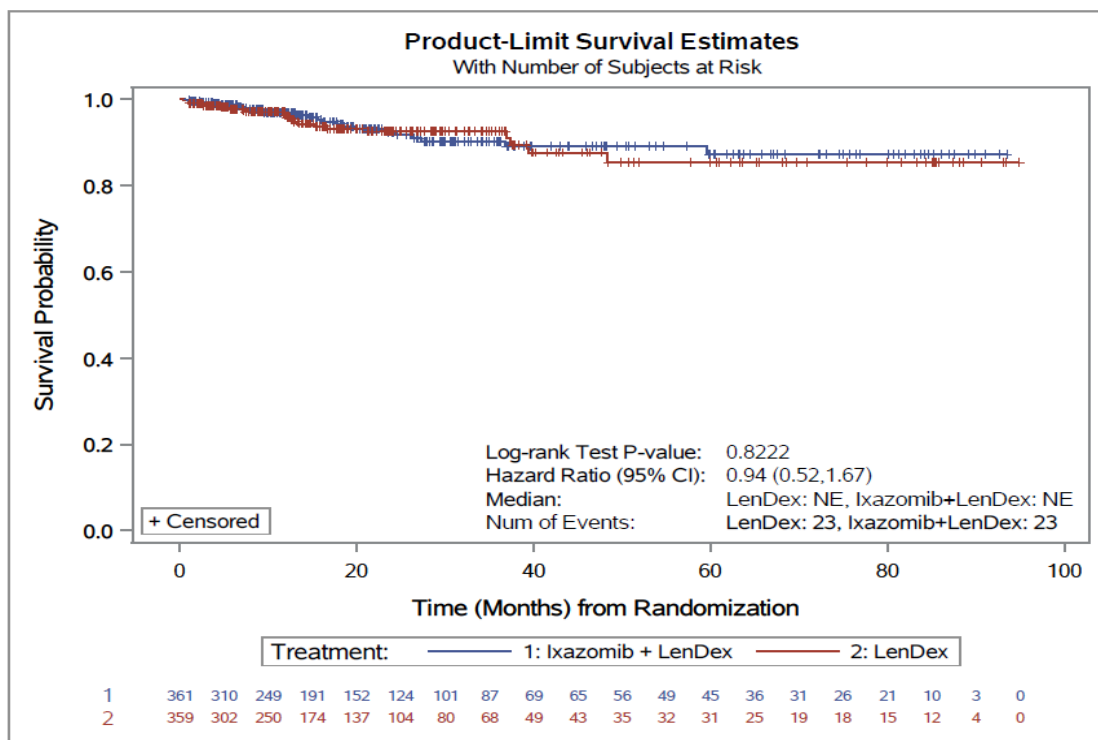


Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Kontusion

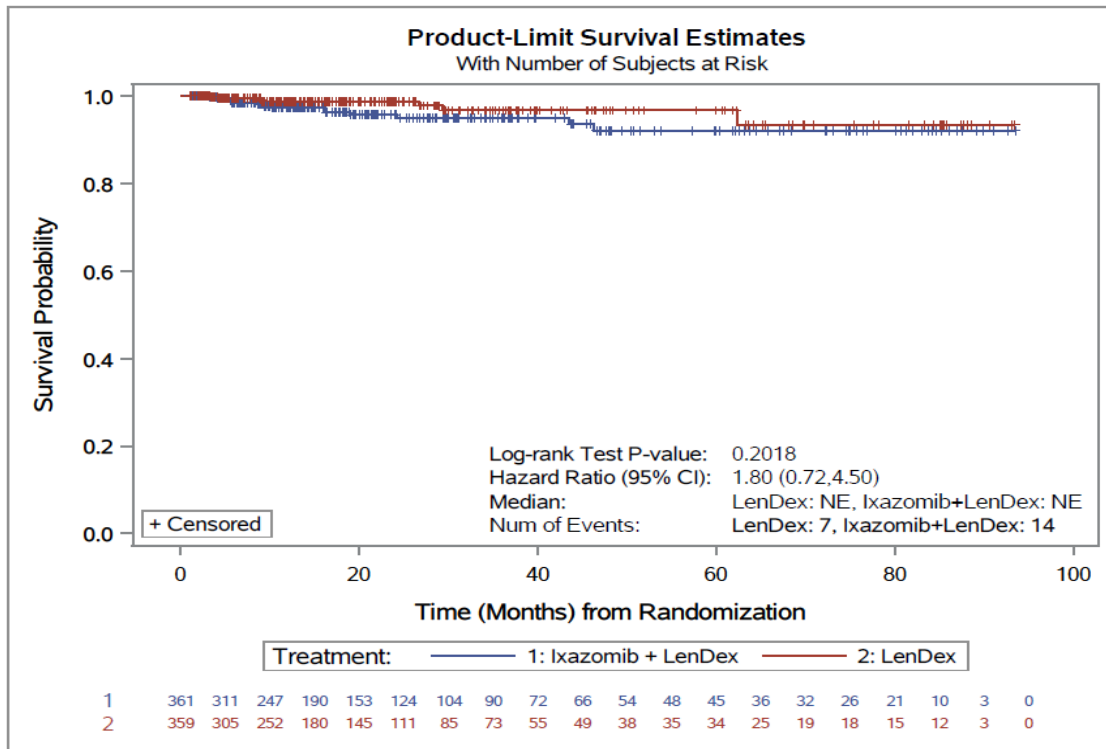


Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Zahnfraktur

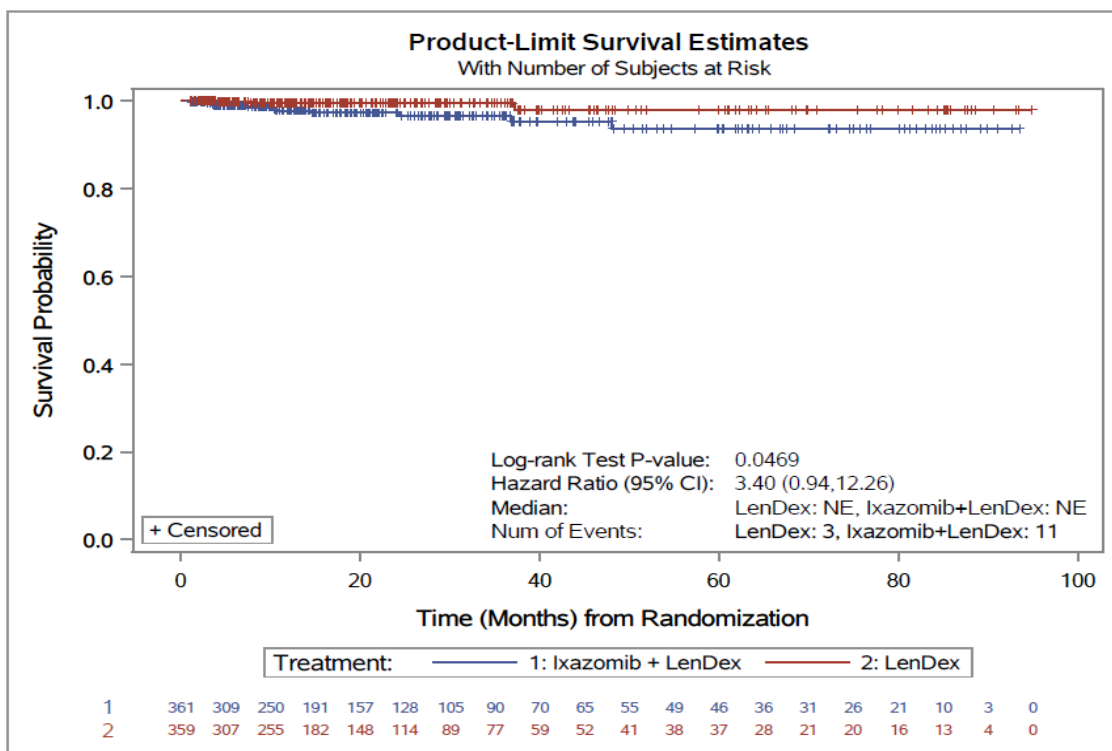


Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Gliedmaßenverletzung

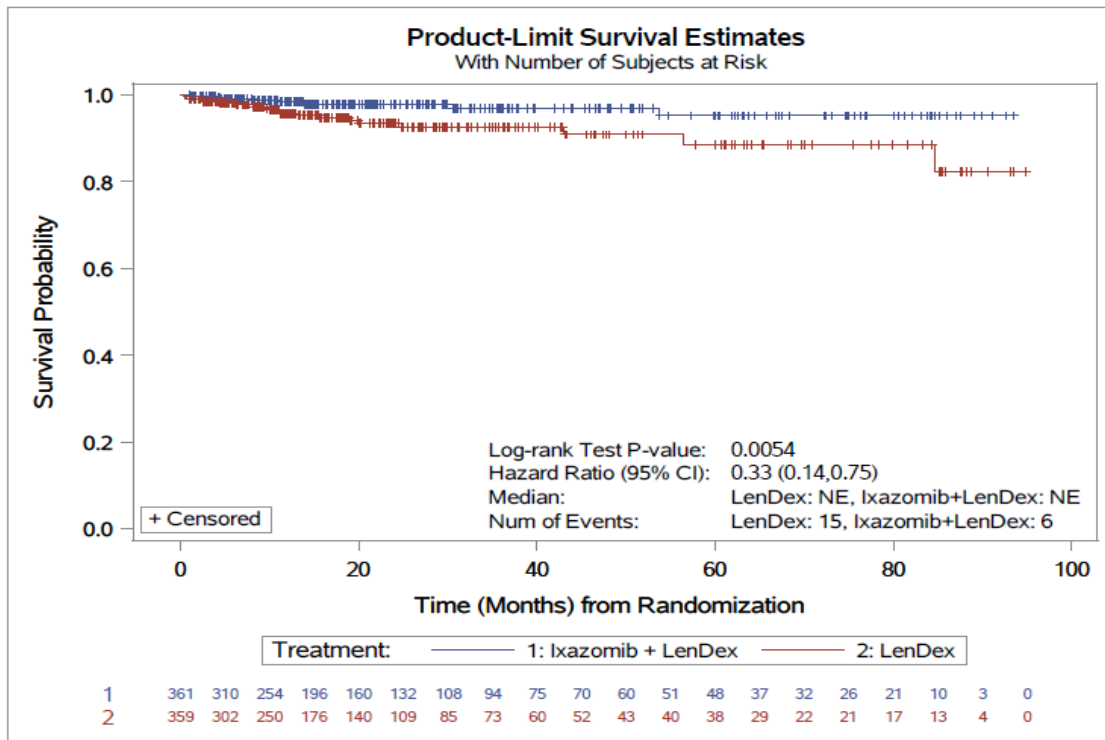


Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Wirbelsäulenkompressionsfraktur

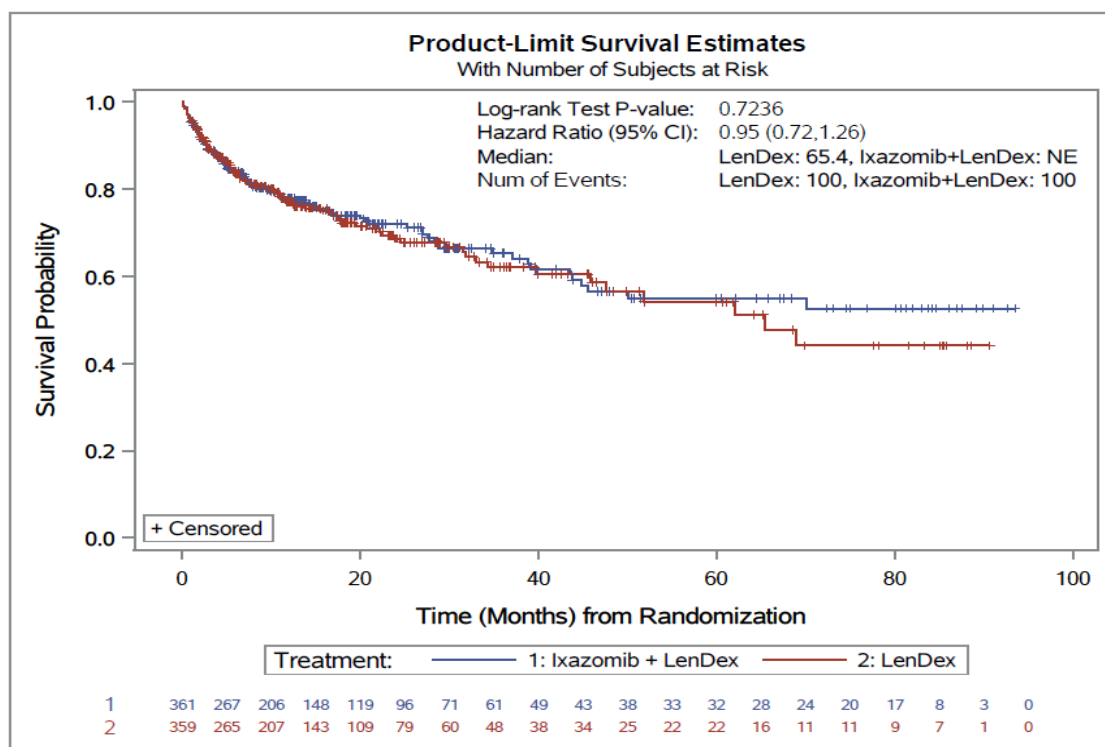


Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Gefäßerkrankungen

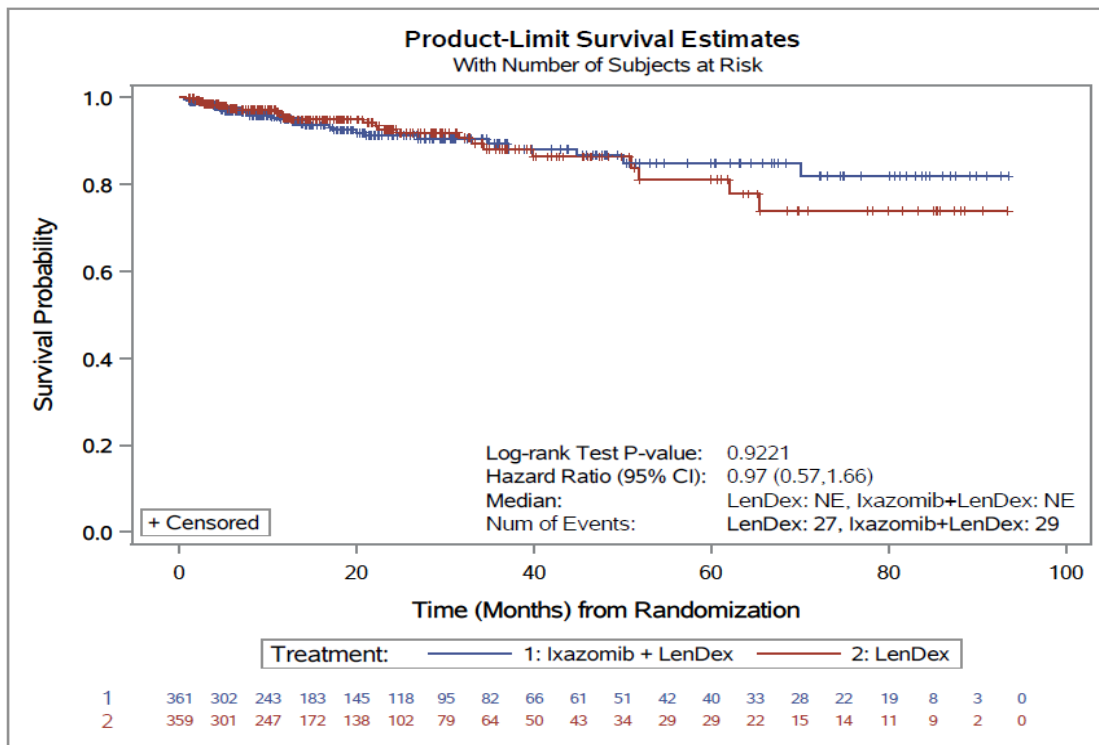


Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Hypertonie

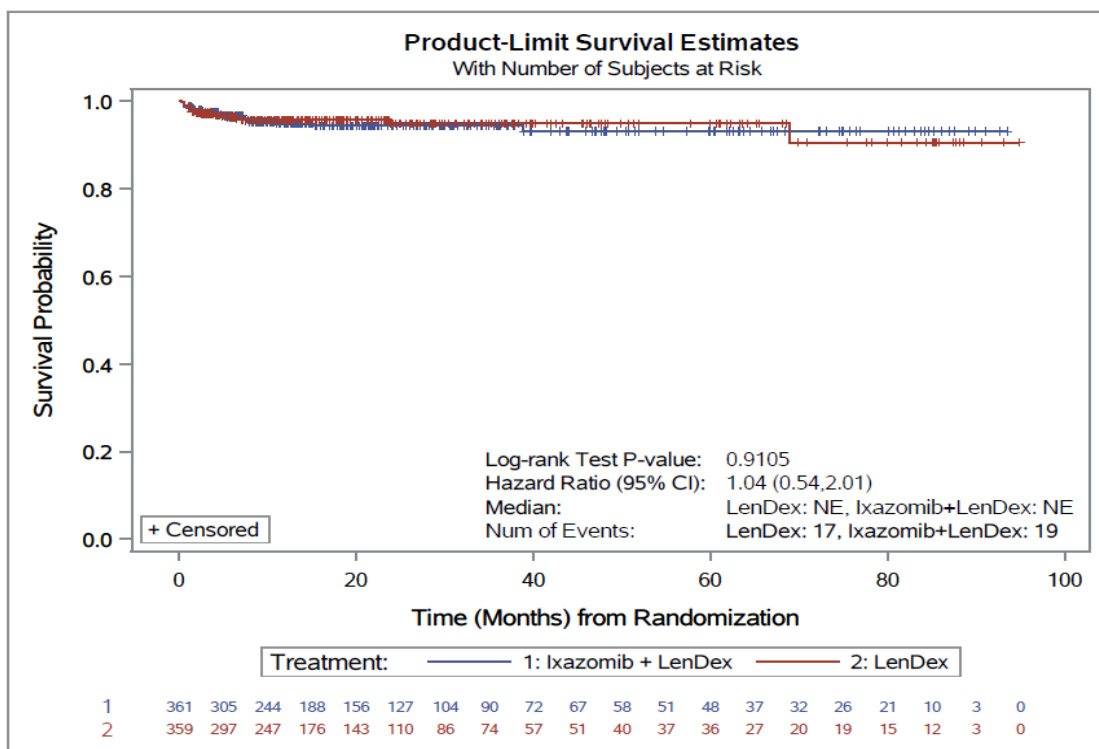


Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Hypotonie

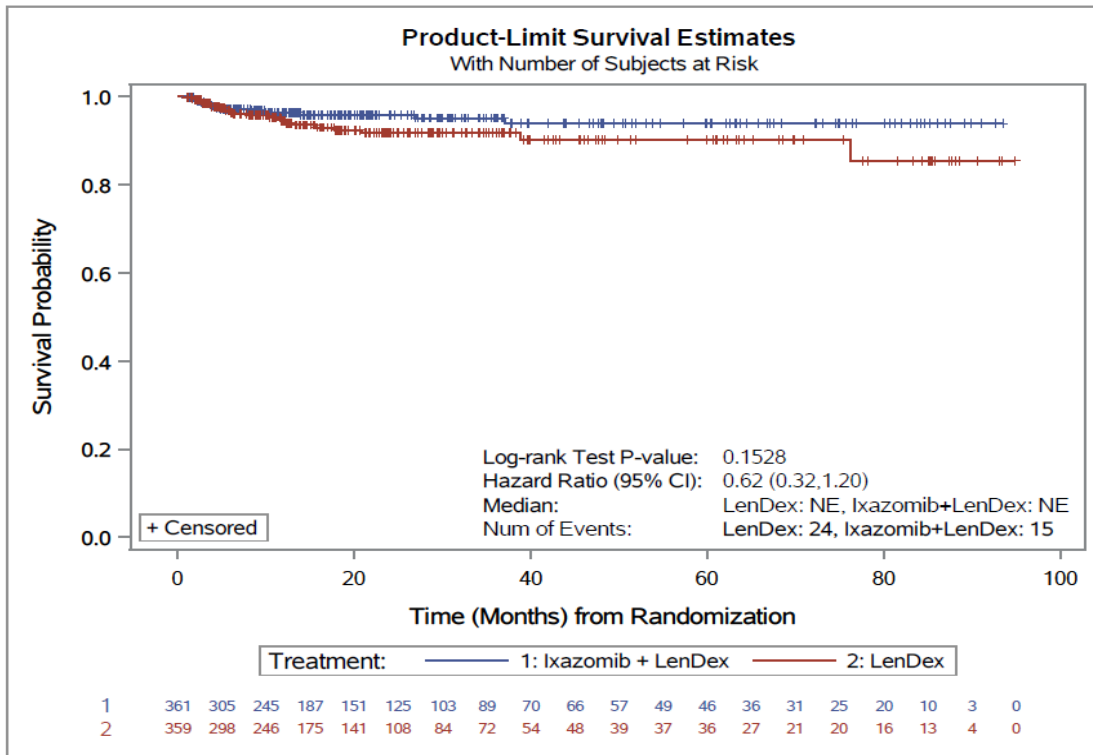


Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Tiefe Venenthrombose

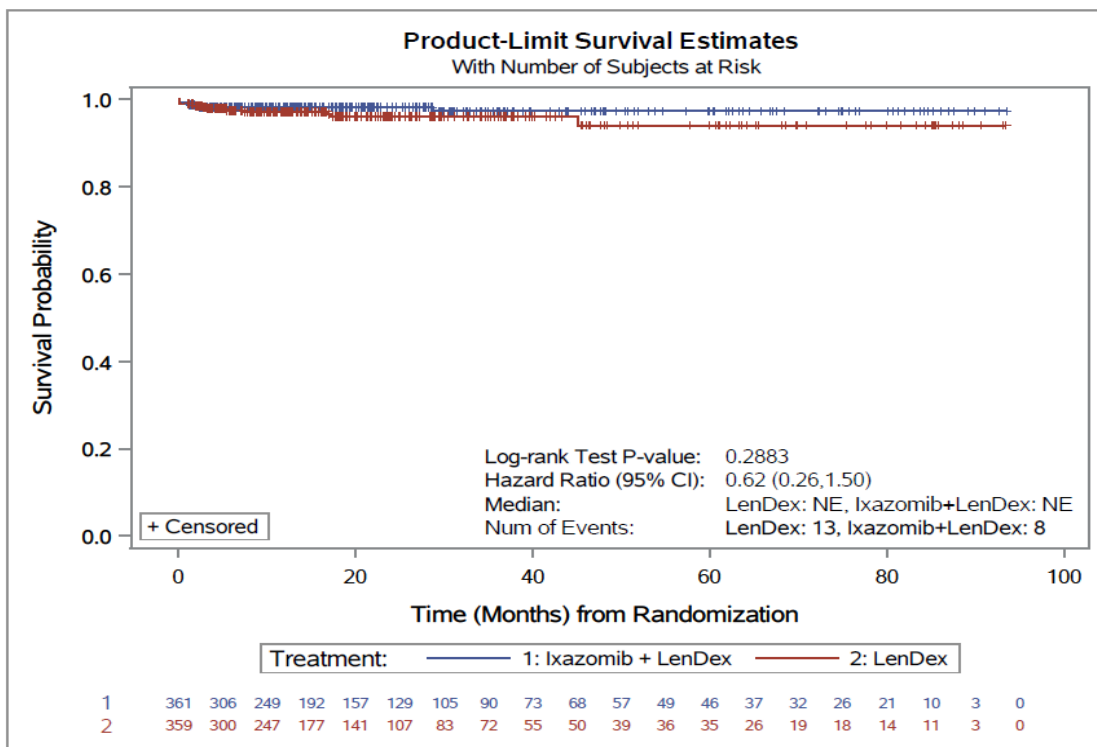


Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Hitzewallungen

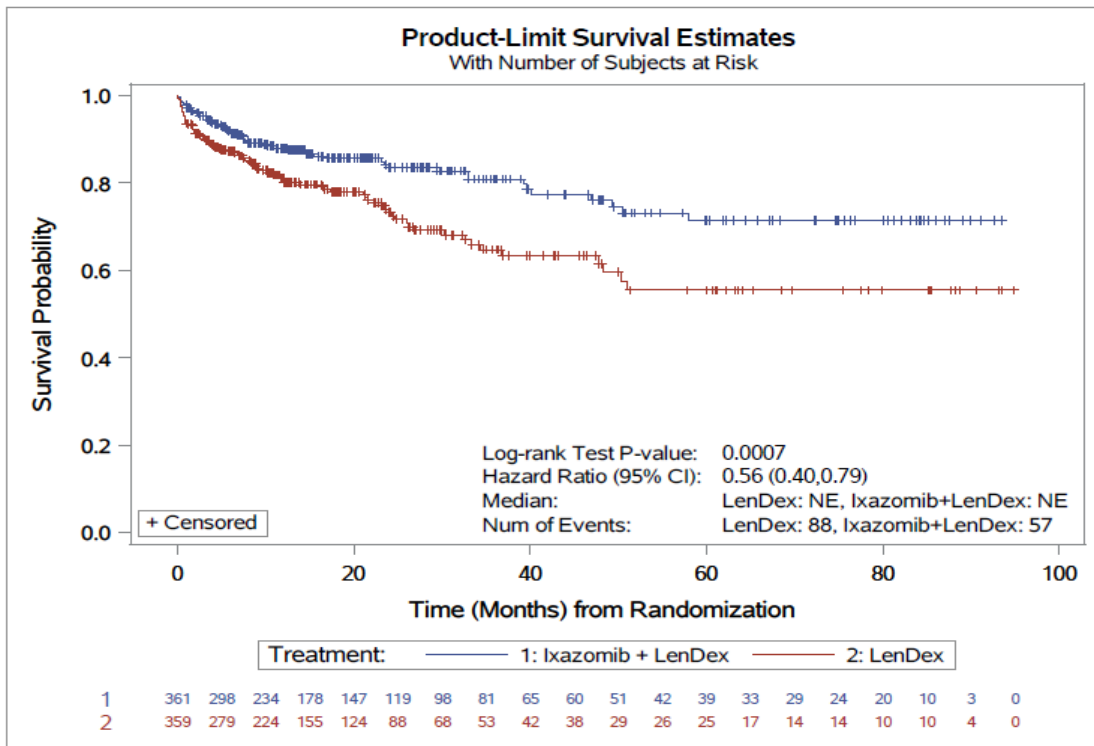


Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Nieren und Harnwege

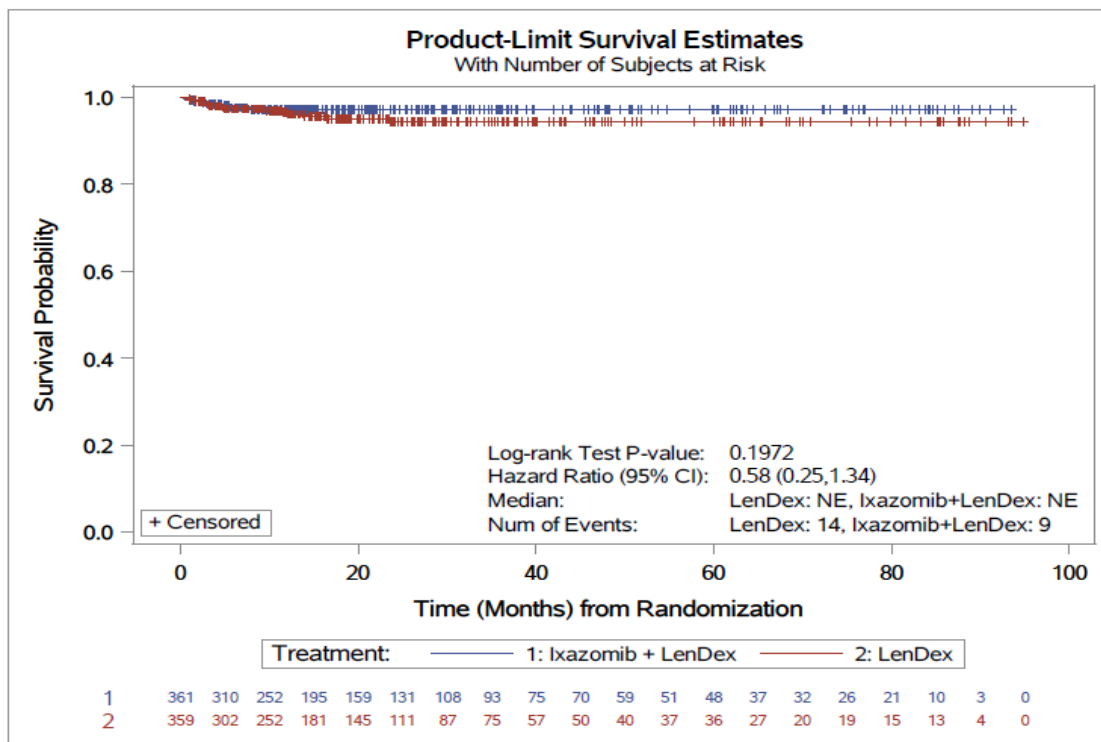


Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Akute Nierenschädigung



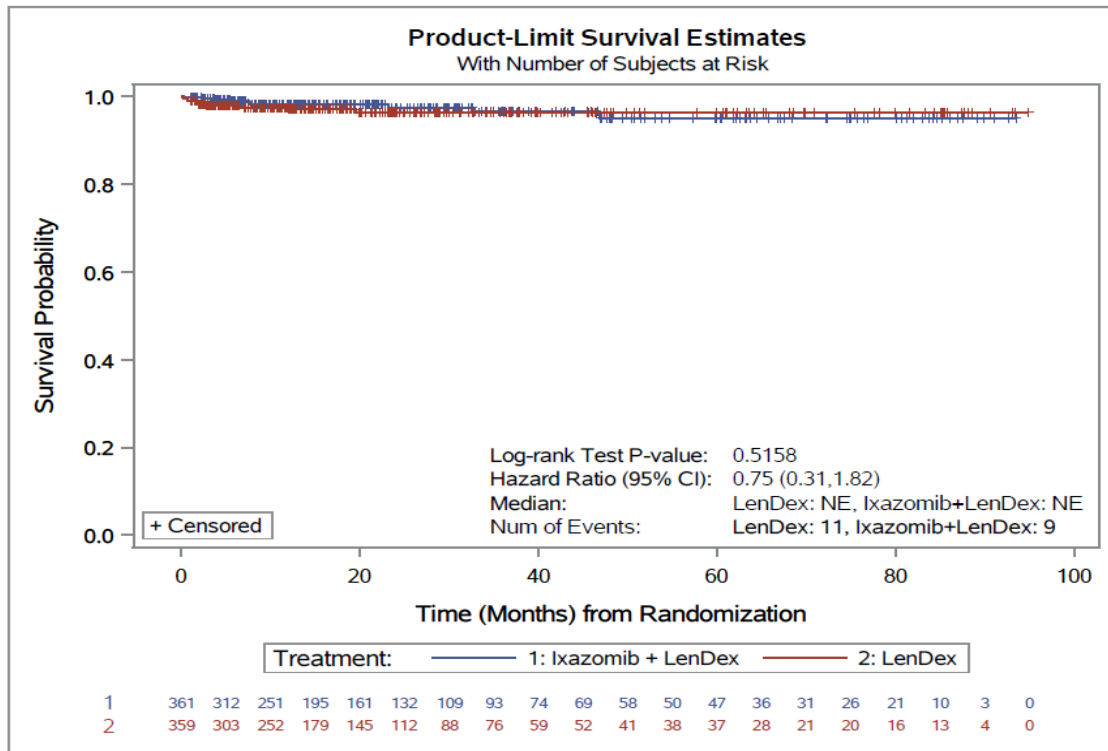


Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Nierenversagen

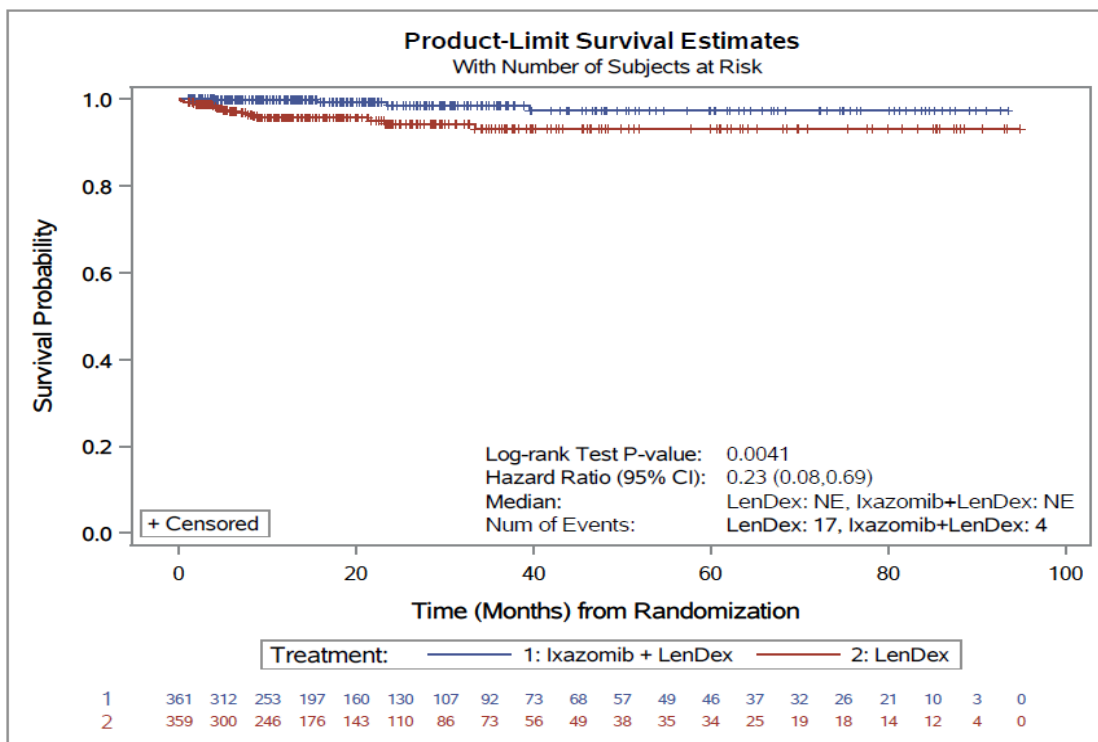


Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Chronische Nierenerkrankung

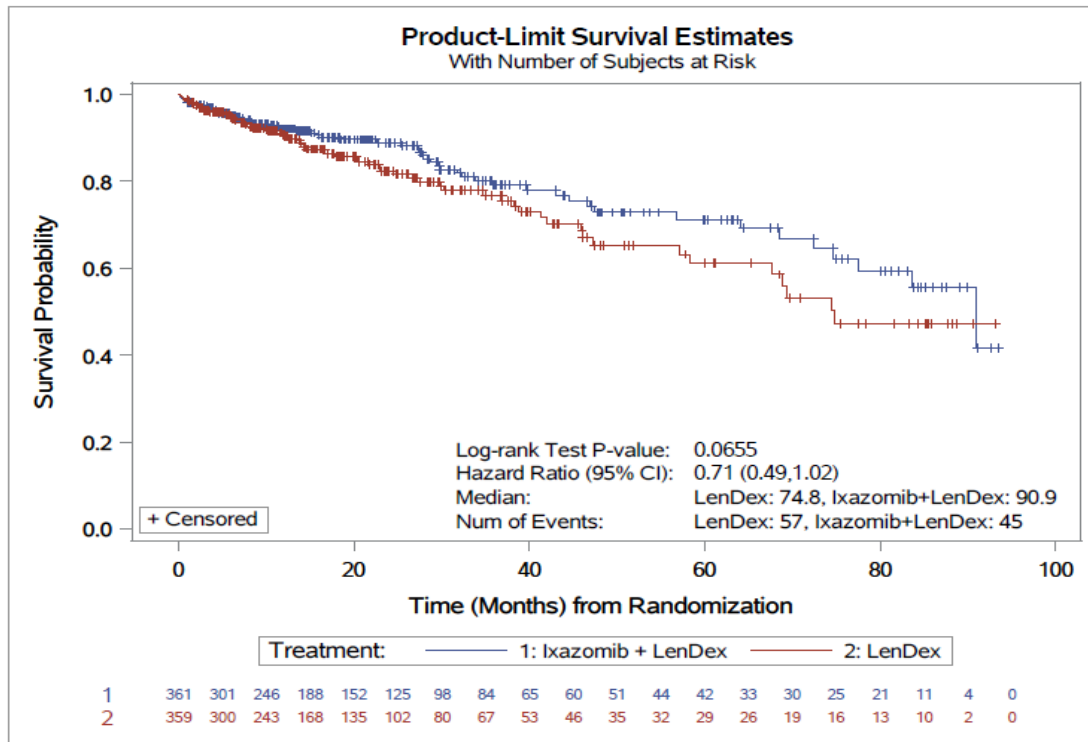


Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Gutartige, bösartige und unspezifische Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen)

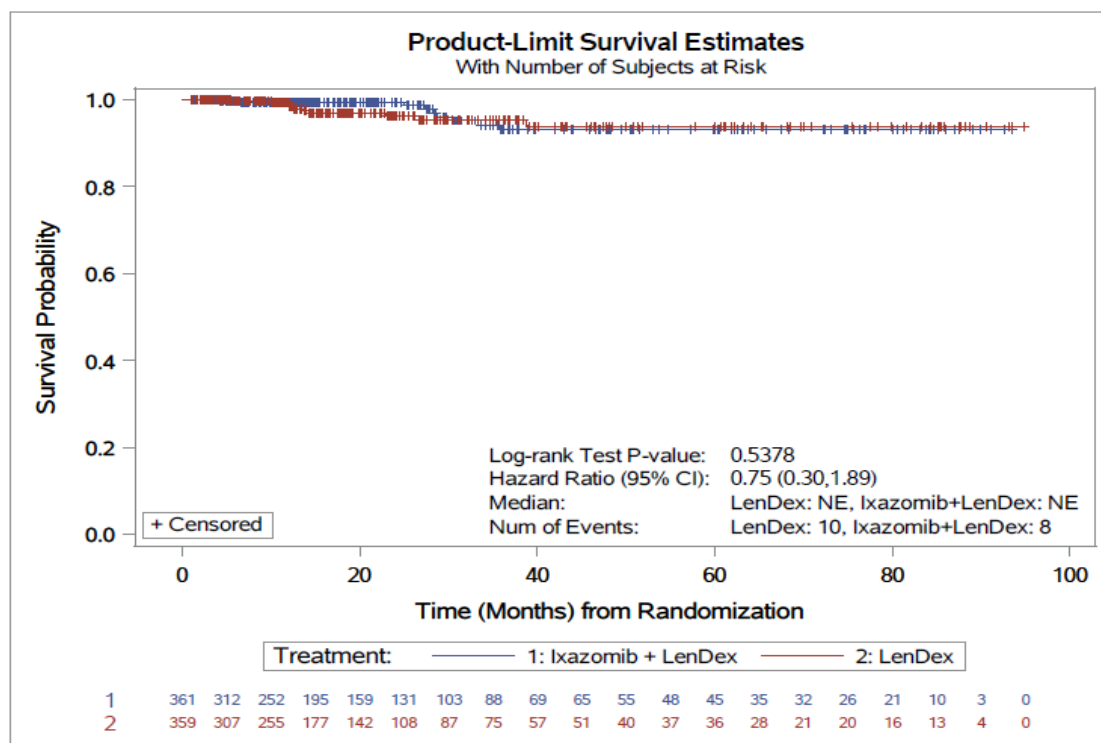


Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Plattenepithelkarzinom der Haut

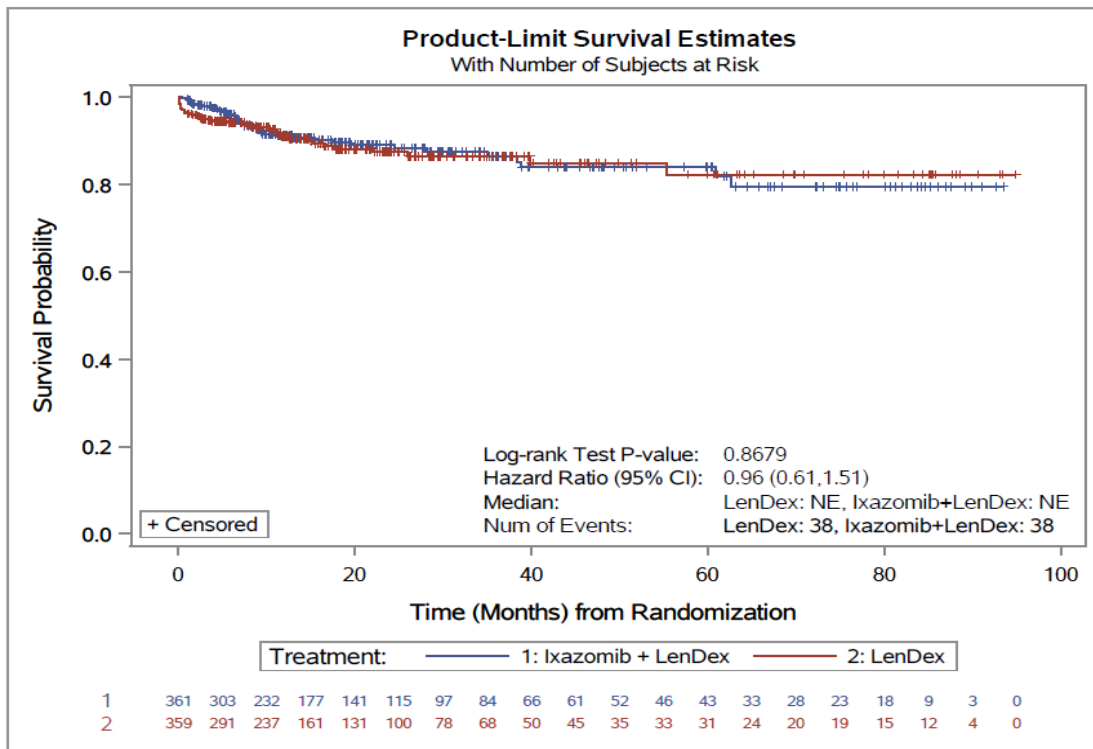


Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

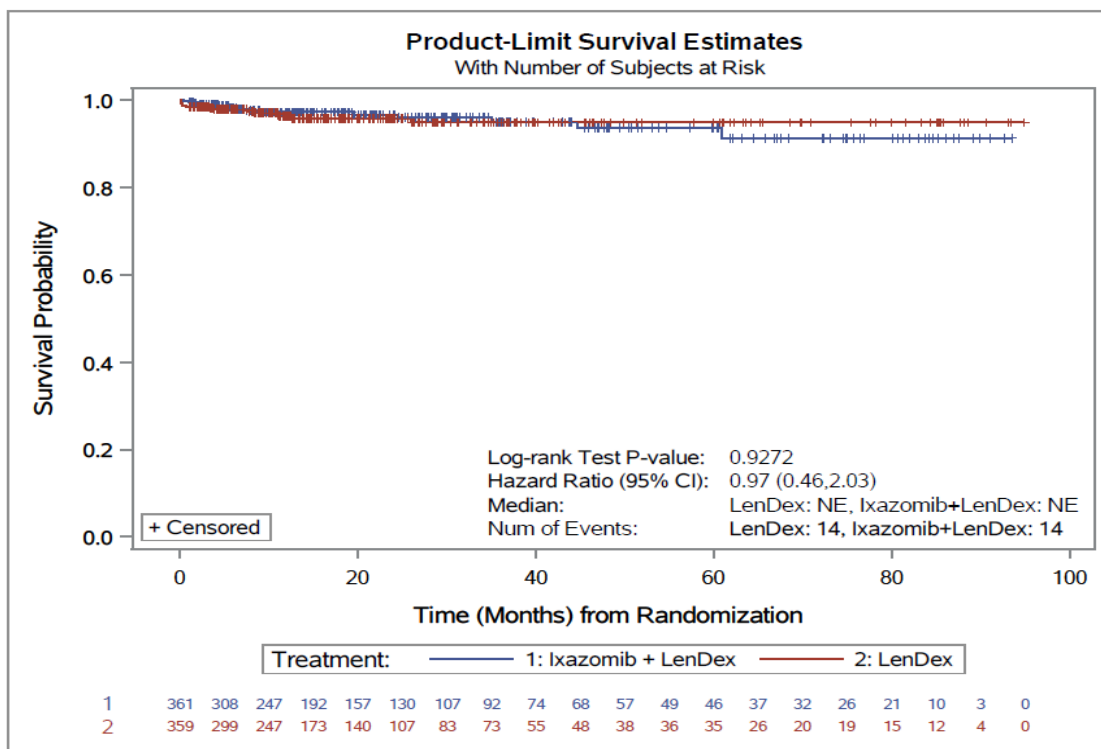


Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Vertigo

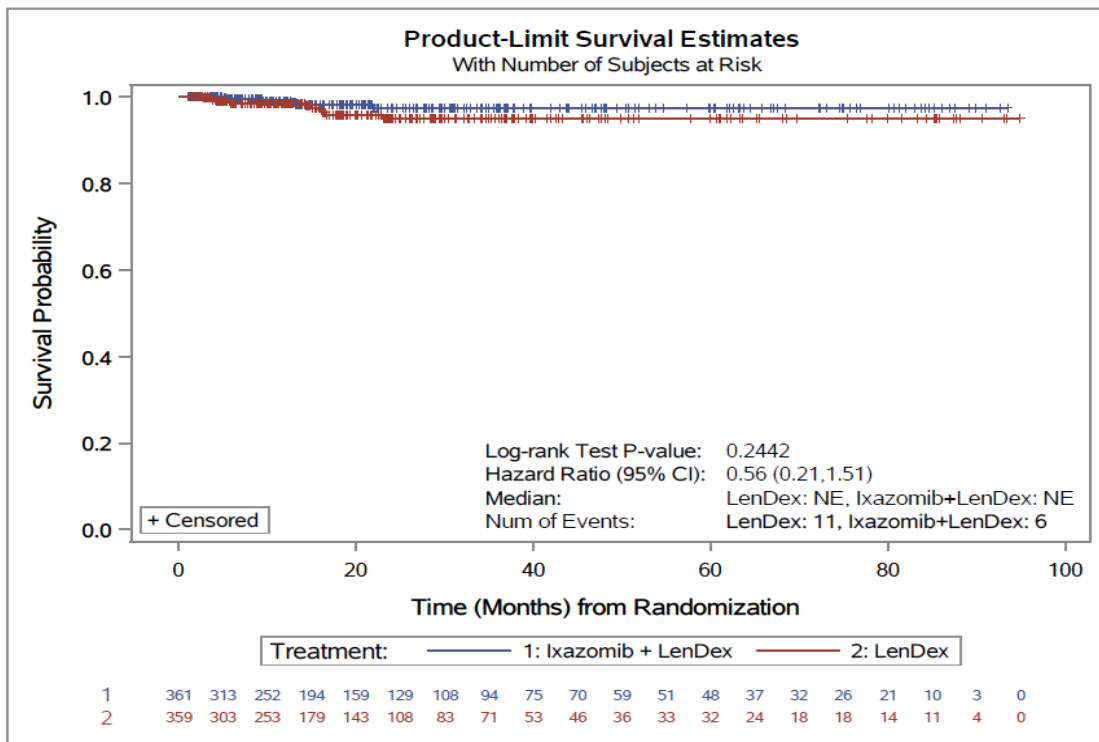


Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Pseudo-Cushing-Syndrom

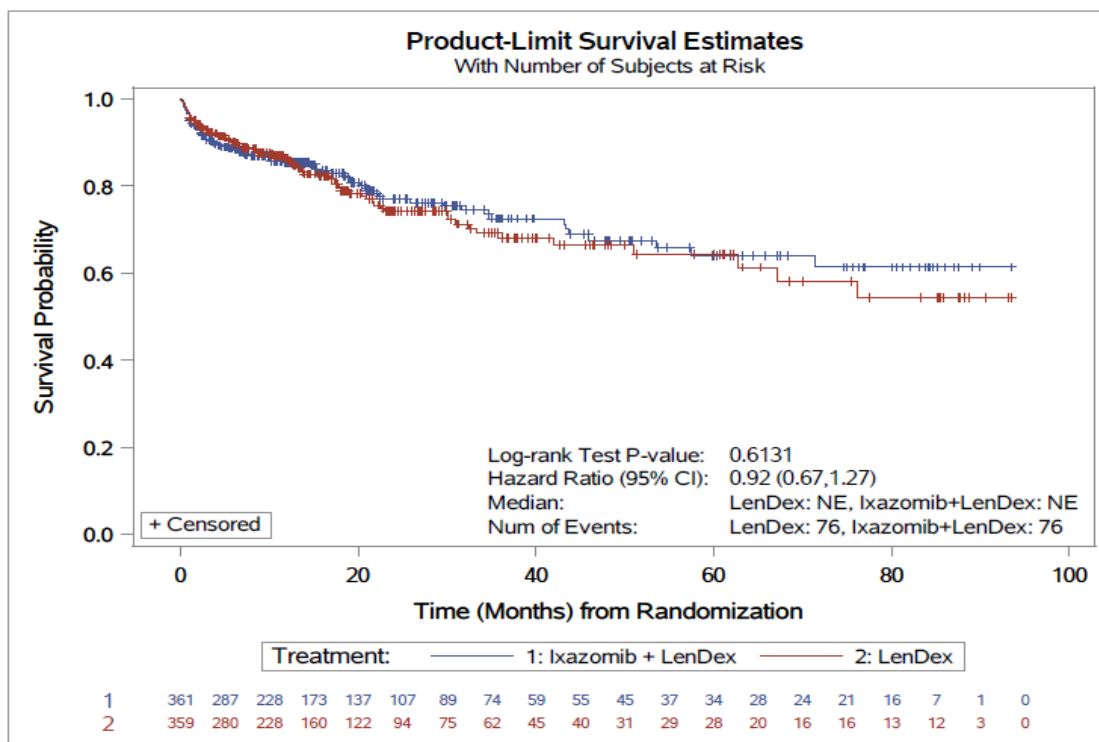


Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Herzerkrankungen

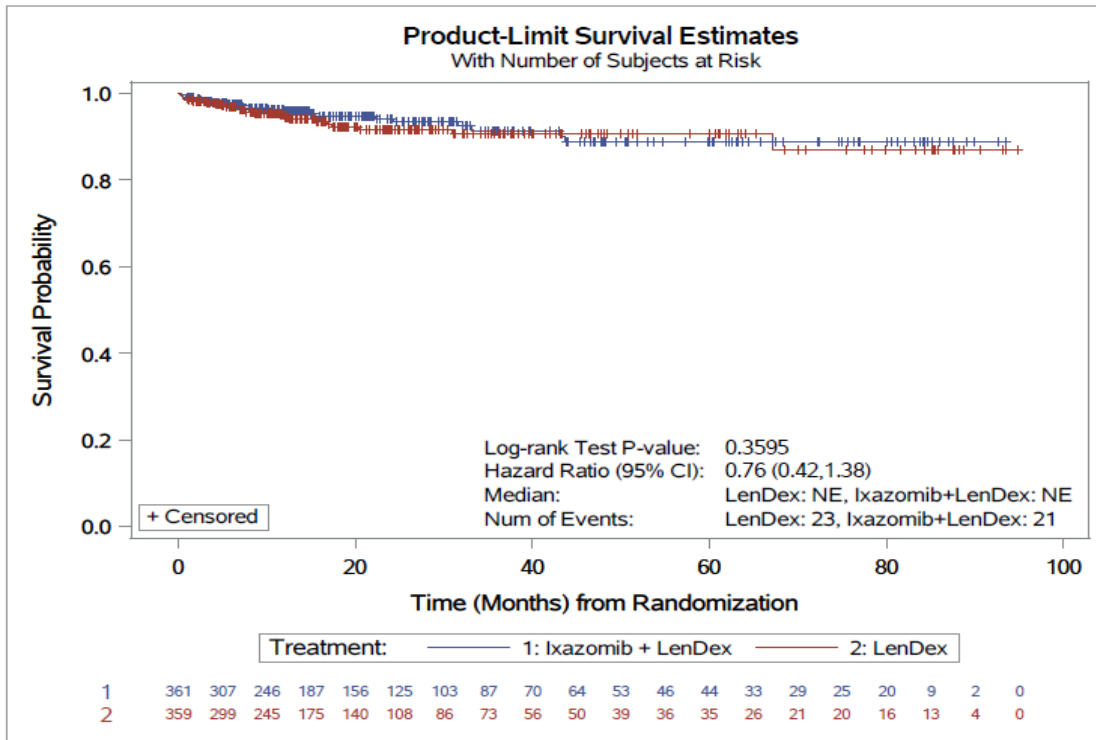


Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Vorhofflimmern

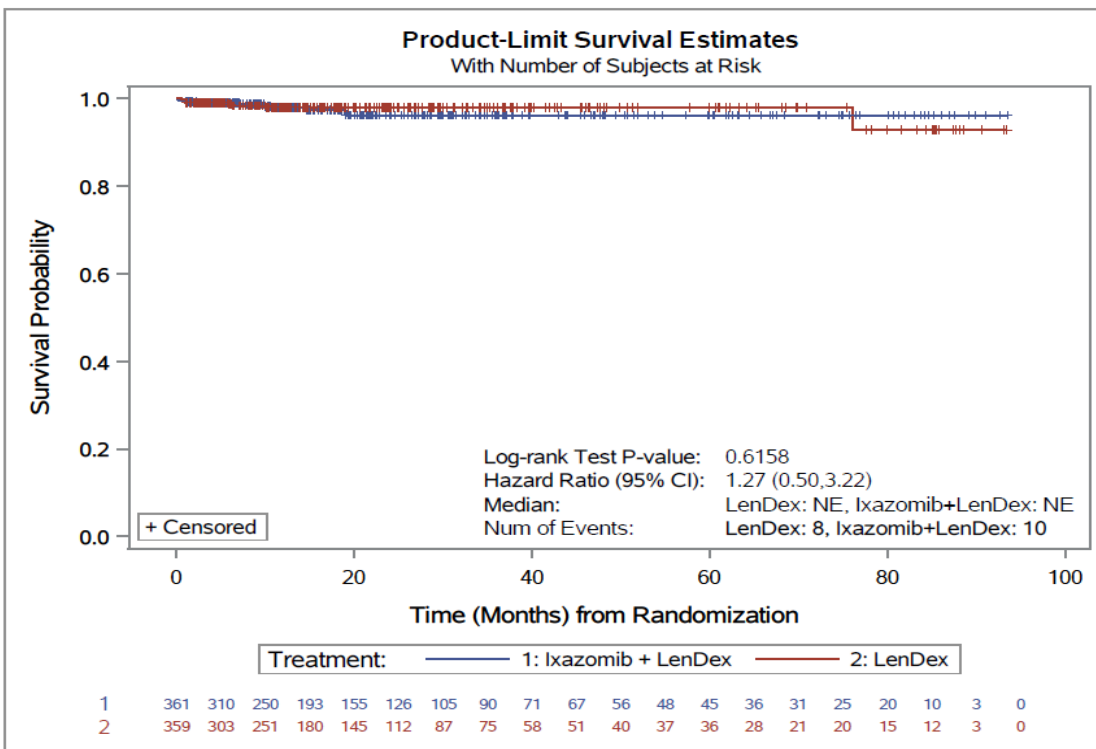


Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Palpitationen

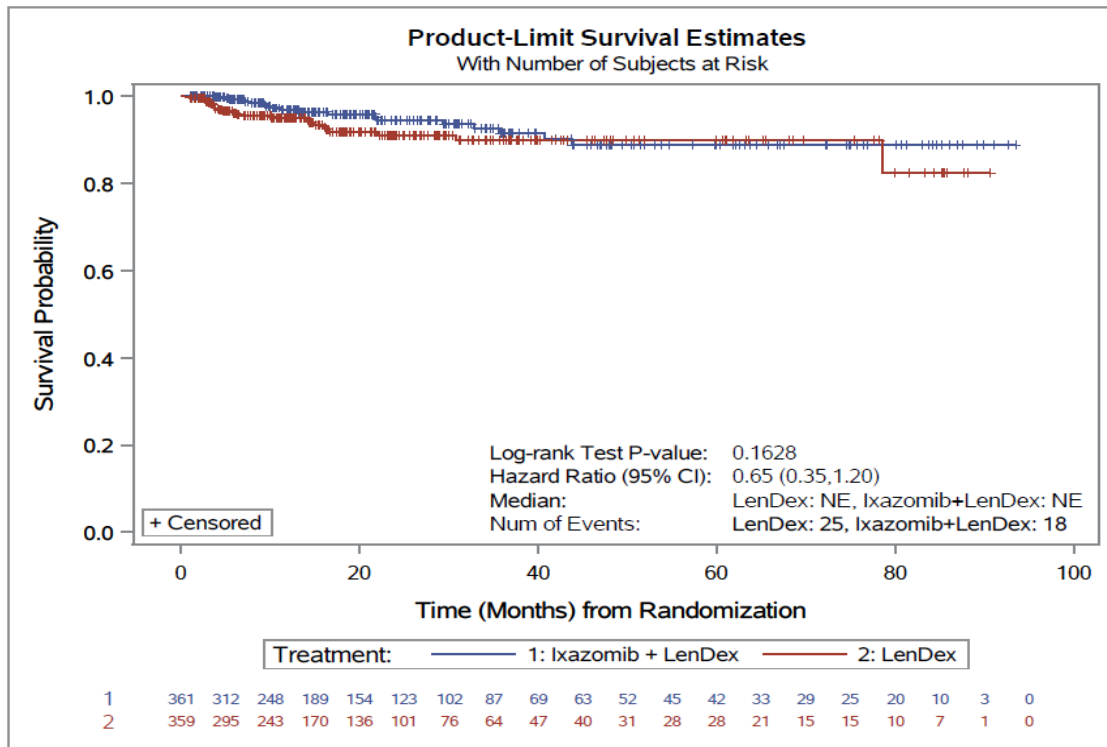


Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Endokrine Erkrankungen

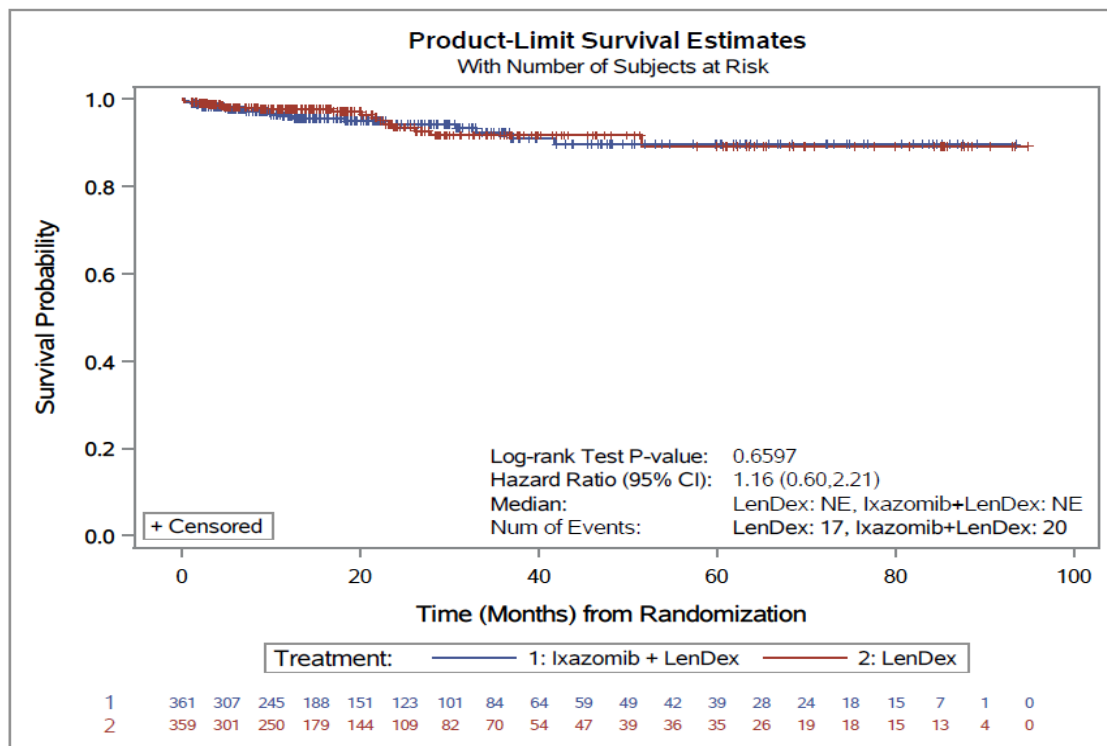


Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Leber- und Gallenerkrankungen

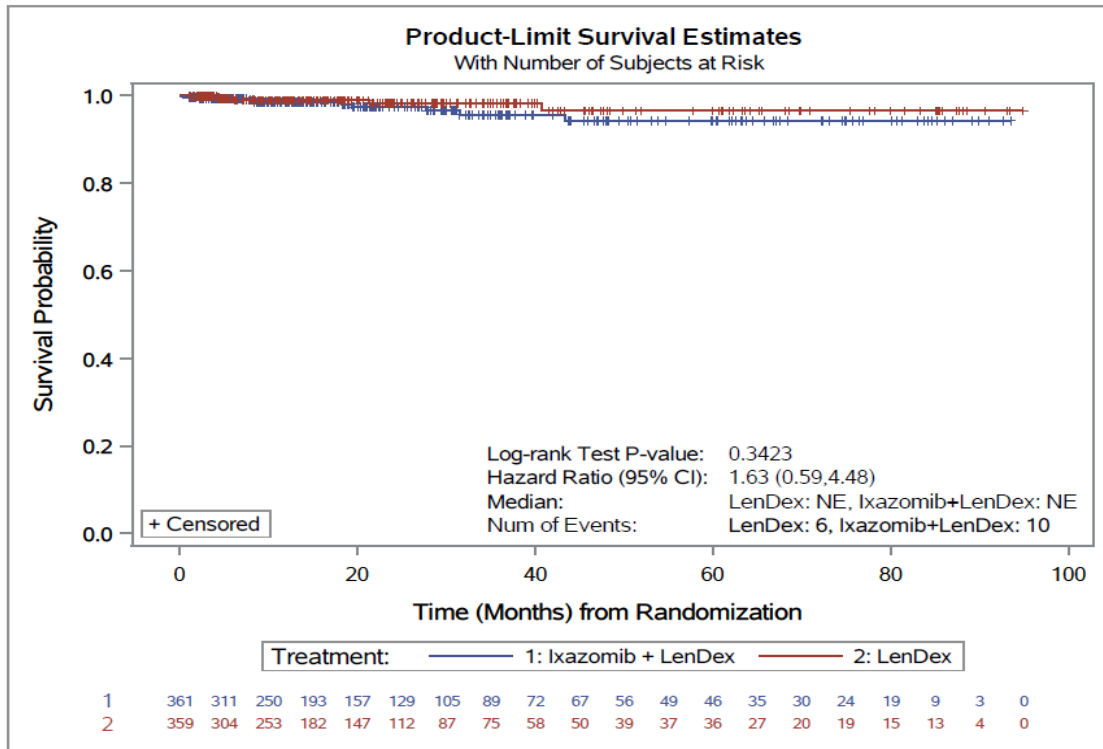


Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen des Immunsystems

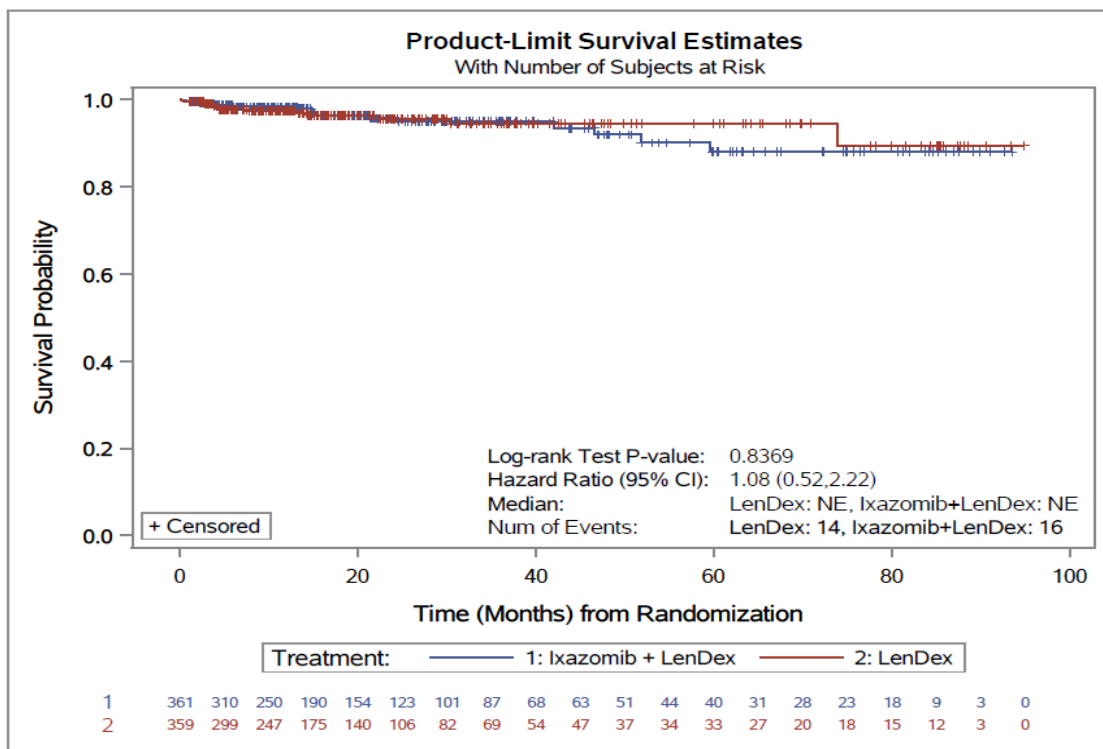


Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

### Leichte und moderate unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE-Grad $\leq 2$ )

#### *Alle leichten und moderaten unerwünschten Ereignisse (NCI CTCAE-Grad $\leq 2$ )*

Das mittlere Risiko für das erstmalige Auftreten eines leichten und moderaten unerwünschten Ereignisses über die Zeit war zwischen den Behandlungen nicht statistisch signifikant unterschiedlich (HR [95 %]: 1,08 [0,92; 1,26]; p=0,252) (Tabelle 4-65 und Abbildung 4-201).

#### *Leichte und moderate unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE-Grad $\leq 2$ ) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse*

Das mittlere Risiko für das erstmalige Auftreten eines leichten und moderaten unerwünschten Ereignisses über die Zeit war zwischen den Behandlungen nicht statistisch signifikant unterschiedlich (HR [95 %]: 1,08 [0,92; 1,26]; p=0,252) (Tabelle 4-66, Abbildung 4-202).

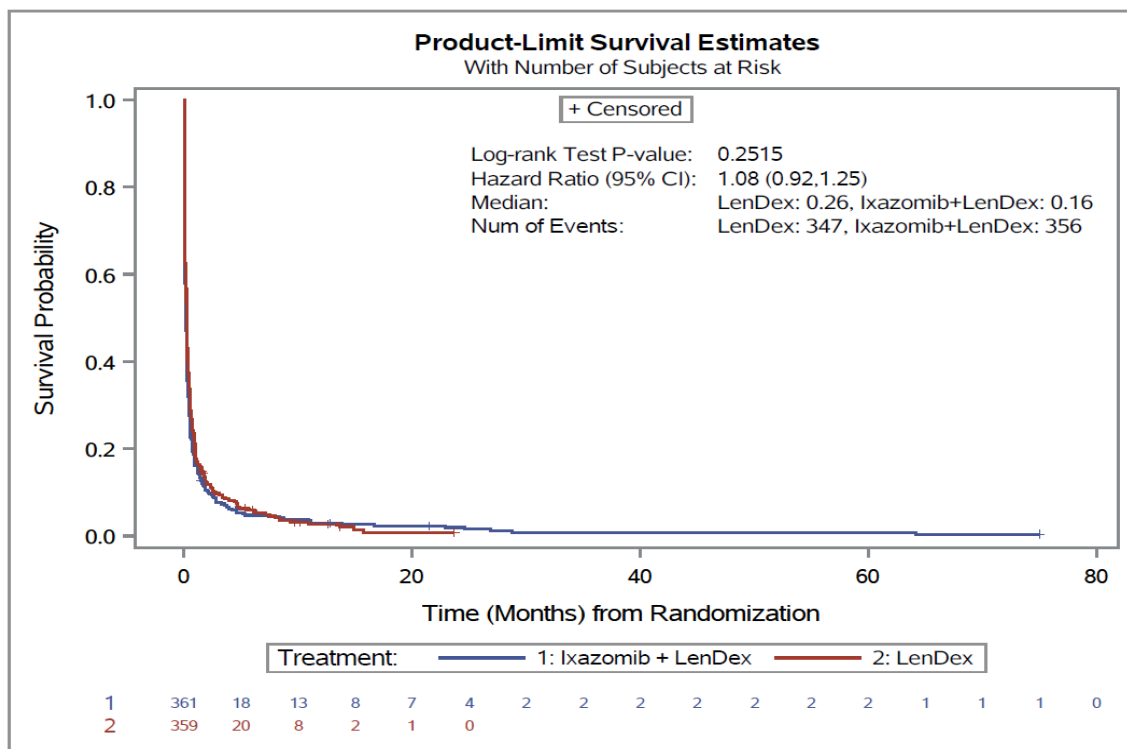


Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines leichten und moderaten unerwünschten Ereignisses

Ref.: Analysen C16010 (23)



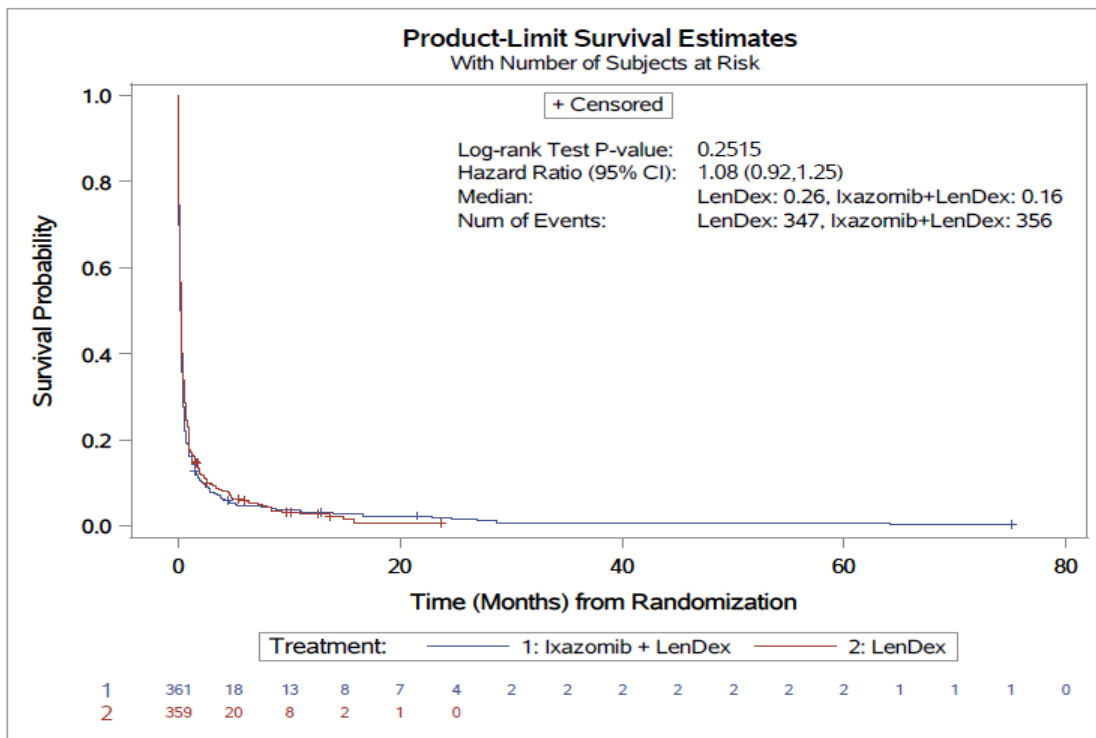


Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines leichten und moderaten unerwünschten Ereignisses ohne erkrankungsbezogene Ereignisse  
Ref.: Analysen C16010 (23)

### Schwere unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE-Grad $\geq 3$ )

#### Alle schweren unerwünschten Ereignisse (NCI CTCAE-Grad $\geq 3$ )

Das mittlere Risiko für das erstmalige Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses über die Zeit war zwischen den Behandlungen nicht statistisch signifikant unterschiedlich (HR [95 %-KI]: 1,17 [0,99; 1,39];  $p=0,061$ ) (Tabelle 4-65, Abbildung 4-203).

#### Schwere unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE- Grad $\geq 3$ ) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse

Das mittlere Risiko für das erstmalige Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses über die Zeit war für Patienten im Ixazomib-Arm im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm statistisch signifikant reduziert, sofern erkrankungsbezogene Ereignisse nicht berücksichtigt wurden (HR [95 %-KI]: 1,17 [0,99; 1,39];  $p=0,061$ ) (Tabelle 4-66, Abbildung 4-204).

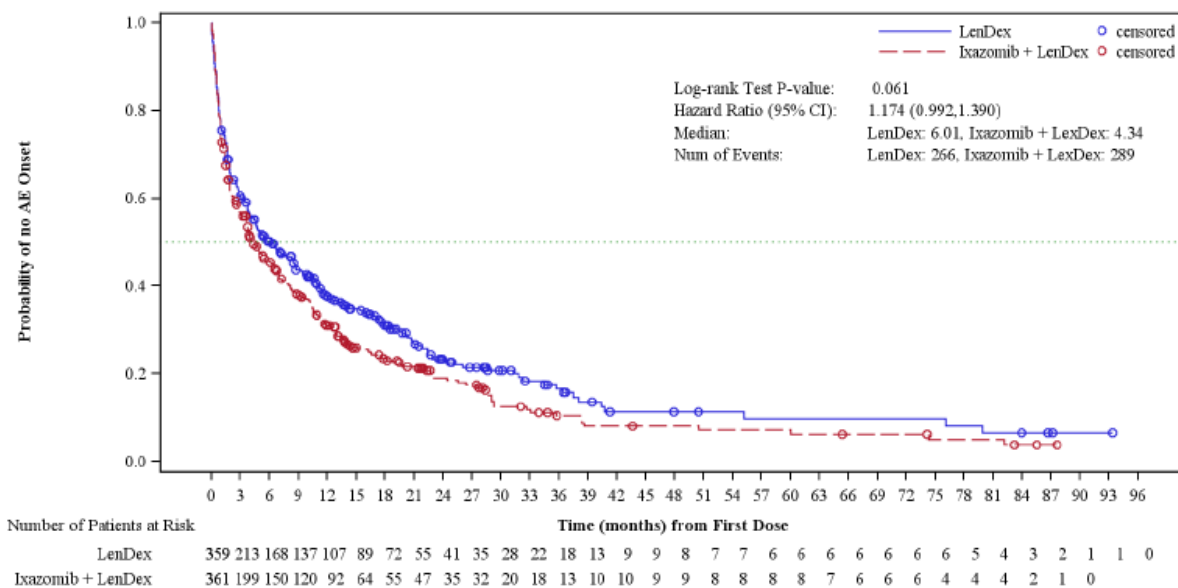


Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses

Ref.: Analysen C16010 (23)

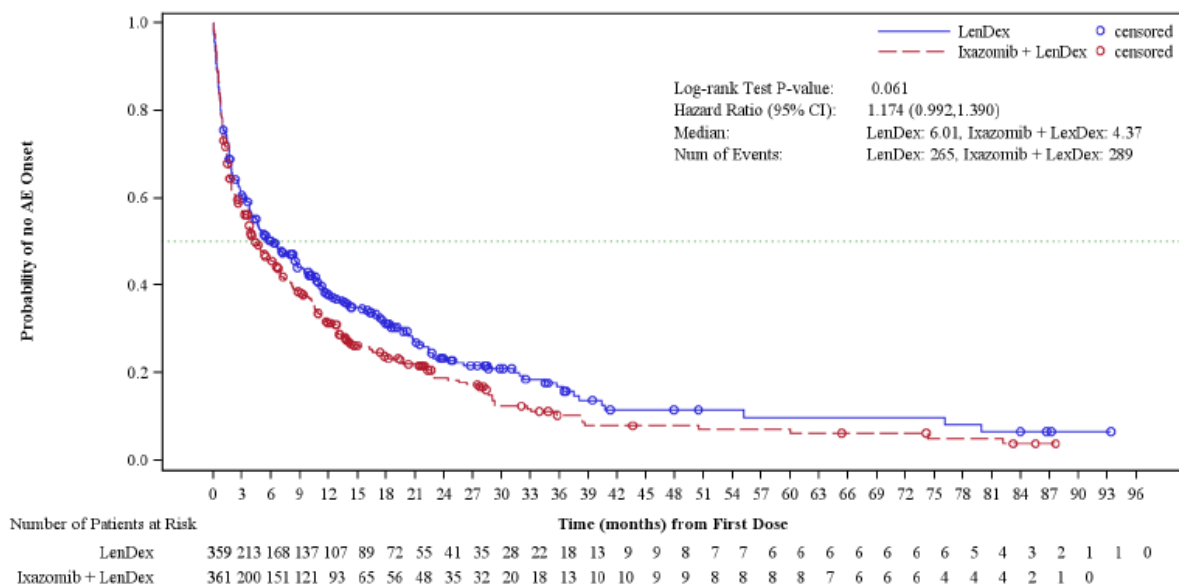


Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses ohne erkrankungsbezogene Ereignisse

Ref.: Analysen C16010 (23)

Die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse des NCI CTCAE-Grades  $\geq 3$  auf SOC- und PT-Ebene, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten, sind in Tabelle 4-68 aufgeführt.

Patienten im Ixazomib-Arm hatten gegenüber Patienten im Placebo-Arm ein statistisch signifikant reduziertes mittleres Risiko über die Zeit für das erstmalige Auftreten der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege.

Statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil der Ixazomib-Kombination zeigten sich für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sowie die PTs Diarrhoe, Thrombozytopenie, Leukopenie und Hypokalämie.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Schwere unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) auf SOC- und PT-Ebene bei  $\geq 5$  % der Patienten in einem Behandlungsarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: C16010 Population: Sicherheitspopulation Hauptanalyse	Placebo + LenDex N=359	Ixazomib + LenDex N=361	Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex	
	n (%)	n (%)	Median [Monate]	HR [95 %-KI]* p-Wert <sup>†</sup>
<b>Patienten mit <math>\geq 1</math> unerwünschten Ereignis</b>	266 (74,1)	289 (80,1)	6,01 vs. 4,34	1,17 [0,99; 1,39] 0,061
<b>Endpunkt nach MedDRA SOC/PT</b>				
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	130 (36,2)	138 (38,2)	40,0 vs. 51,9	1,03 [0,81; 1,31] 0,8057
Neutropenie	81 (22,6)	87 (24,1)	NE vs. 86,6	1,04 [0,77; 1,41] 0,7980
Thrombozytopenie	26 (7,2)	58 (16,1)	NE vs. NE	2,22 [1,40; 3,53] 0,0005
Anämie	53 (14,8)	41 (11,4)	NE vs. 69,2	0,67 [0,44; 1,02] 0,0577
Leukopenie	8 (2,2)	18 (5,0)	NE vs. NE	2,35 [1,03; 5,37] 0,0371
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	111 (3,1)	110 (30,5)	50,8 vs. 54,2	0,88 [0,68; 1,16] 0,3842
Pneumonie	43 (12,0)	52 (14,4)	NE vs. NE	1,17 [0,78; 1,75] 0,4547
<b>Untersuchungen</b>	45 (12,5)	55 (15,2)	NE vs. NE	1,11 [0,75; 1,64] 0,6027
Verringerte Neutrophilenzahl	21 (5,8)	15 (4,2)	NE vs. NE	0,62 [0,32; 1,22] 0,1652
Verringerte Thrombozytenzahl	12 (3,3)	20 (5,5)	NE vs. NE	1,61 [0,79; 3,30] 0,1888
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	21 (5,8)	55 (15,2)	NE vs. NE	2,63 [1,58; 4,35] 0,0001
Diarrhoe	11 (3,1)	36 (10,0)	27,7 vs. 19,9	3,23 [1,64; 6,37] 0,0003
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	41 (11,4)	48 (13,3)	NE vs. NE	1,07 [0,70; 1,63] 0,7472
Hypokalämie	9 (2,5)	26 (7,2)	NE vs. NE	2,48 [1,15; 5,34] 0,0168
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	34 (9,5)	46 (12,7)	NE vs. NE	1,28 [0,82; 1,99] 0,2821

Studie: C16010 Population: Sicherheitspopulation Hauptanalyse	Placebo + LenDex N=359	Ixazomib + LenDex N=361	Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex	
	n (%)	n (%)	Median [Monate]	HR [95 %-KI]* p-Wert†
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	36 (10,0)	41 (11,4)	NE vs. NE	1,12 [0,72; 1,76] 0,6132
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	46 (12,8)	35 (9,7)	NE vs. NE	0,70 [0,45; 1,09] 0,1150
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	28 (7,8)	31 (8,6)	NE vs. NE	1,12 [0,67; 1,89] 0,6573
Herzerkrankungen	23 (6,4)	30 (8,3)	NE vs. NE	1,15 [0,67; 1,70] 0,6207
Gefäßerkrankungen	19 (5,3)	25 (6,9)	NE vs. NE	1,30 [0,72; 2,38] 0,3849
Augenerkrankungen	29 (8,1)	24 (6,6)	NE vs. NE	0,71 [0,41; 1,23] 0,2209
Katarakt	28 (7,8)	19 (5,3)	NE vs. NE	0,56 [0,31; 1,02] 0,0566
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	8 (2,2)	23 (6,4)	NE vs. NE	2,82 [1,26; 6,31] 0,0084
Gutartige, bösartige und unspezifische Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen)	18 (5,0)	20 (5,5)	NE vs. NE	0,97 [0,51; 1,84] 0,9158
Psychiatrische Erkrankungen	26 (7,2)	19 (5,3)	NE vs. NE	0,66 [0,36; 1,20] 0,1707
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	20 (5,6)	17 (4,7)	NE vs. NE	0,80 [0,42; 1,53] 0,5058
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	28 (7,8)	12 (3,3)	NE vs. NE	0,40 [0,20; 0,79] 0,0063

\*geschätzt mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) als Stratifizierungsfaktoren

†berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III)

Dex: Dexamethason; HR.: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Len: Lenalidomid; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse

Ref.: Analysen C16010 (23)

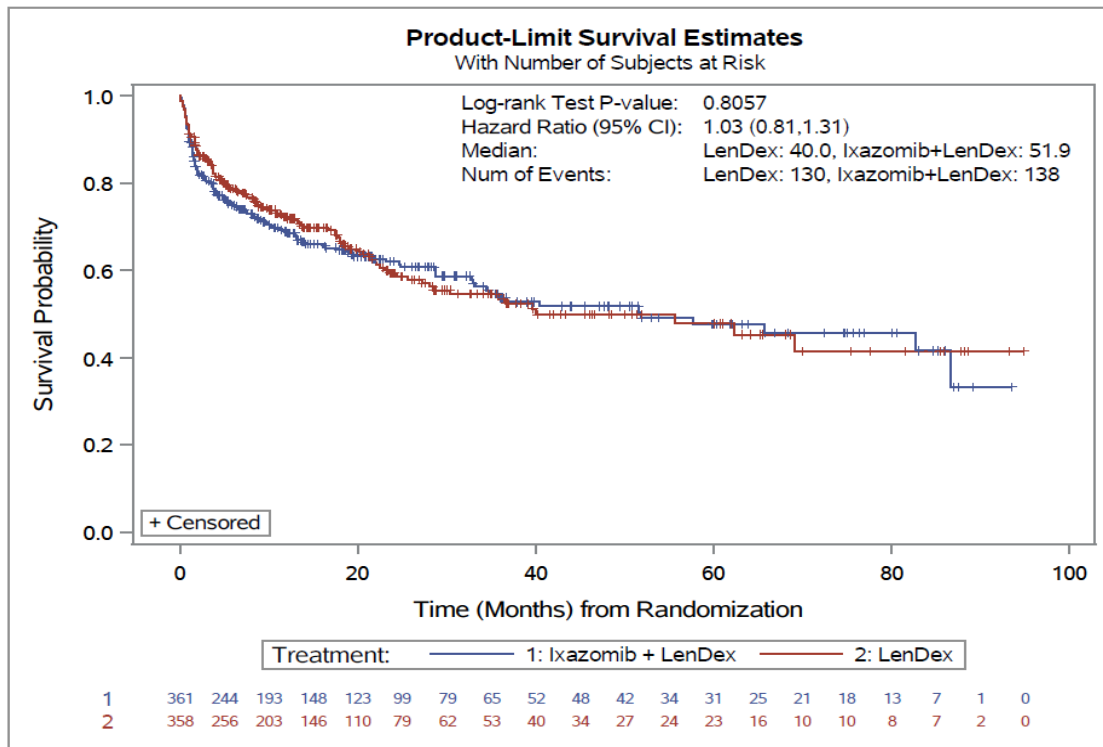


Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ( $\geq$ Grad 3)

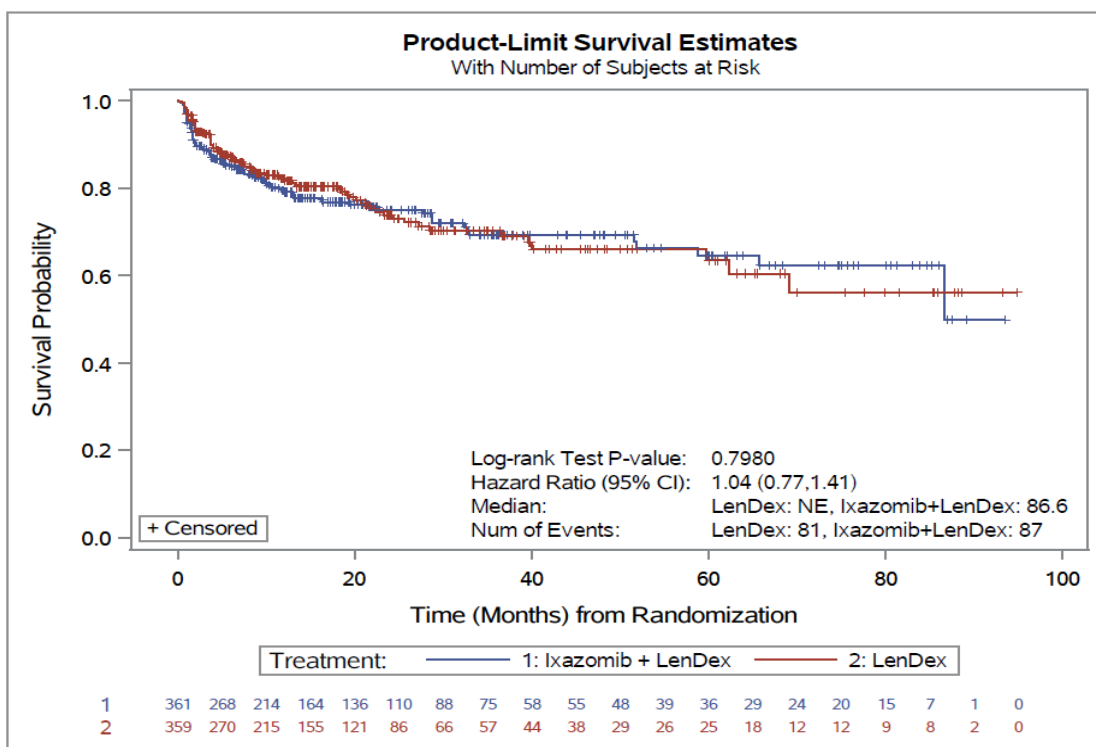


Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Neutropenie ( $\geq$ Grad 3)

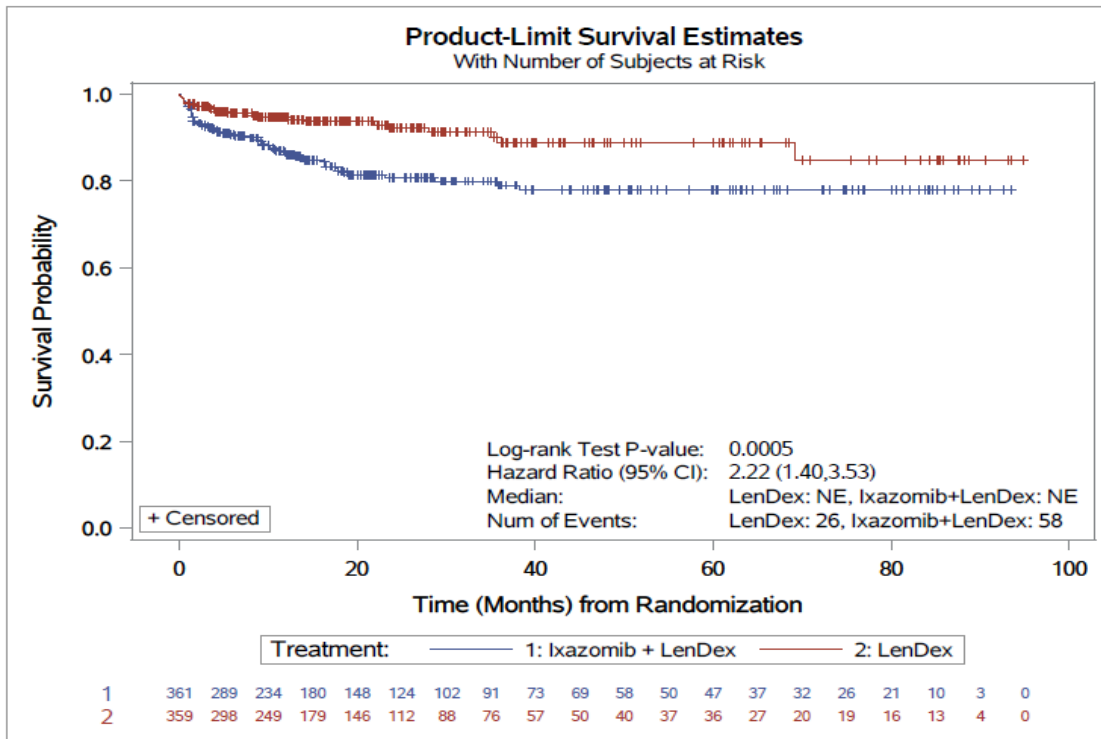


Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Thrombozytopenie ( $\geq$ Grad 3)

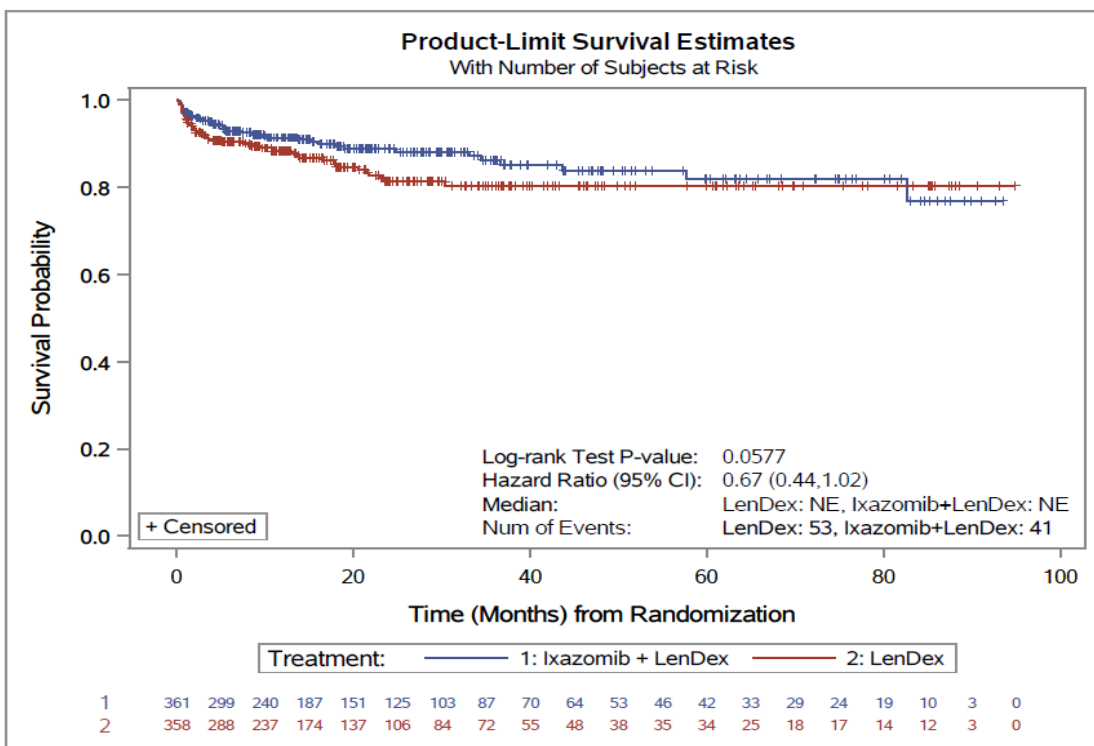


Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Anämie ( $\geq$ Grad 3)

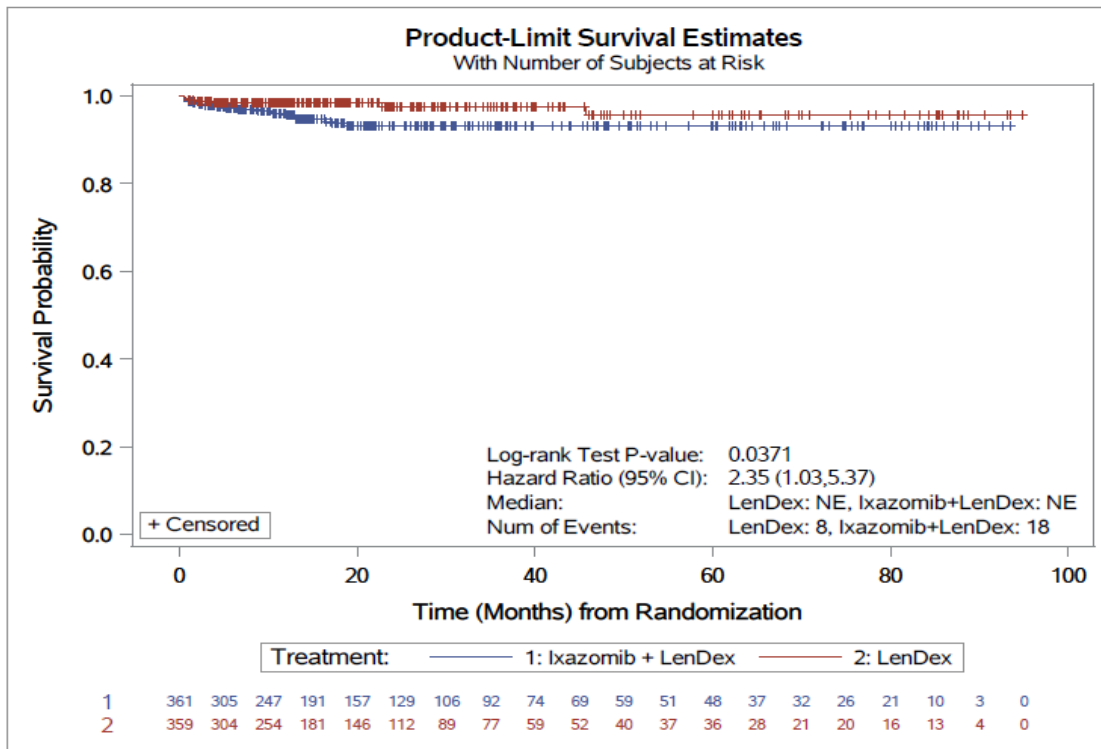


Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Leukopenie ( $\geq$ Grad 3)

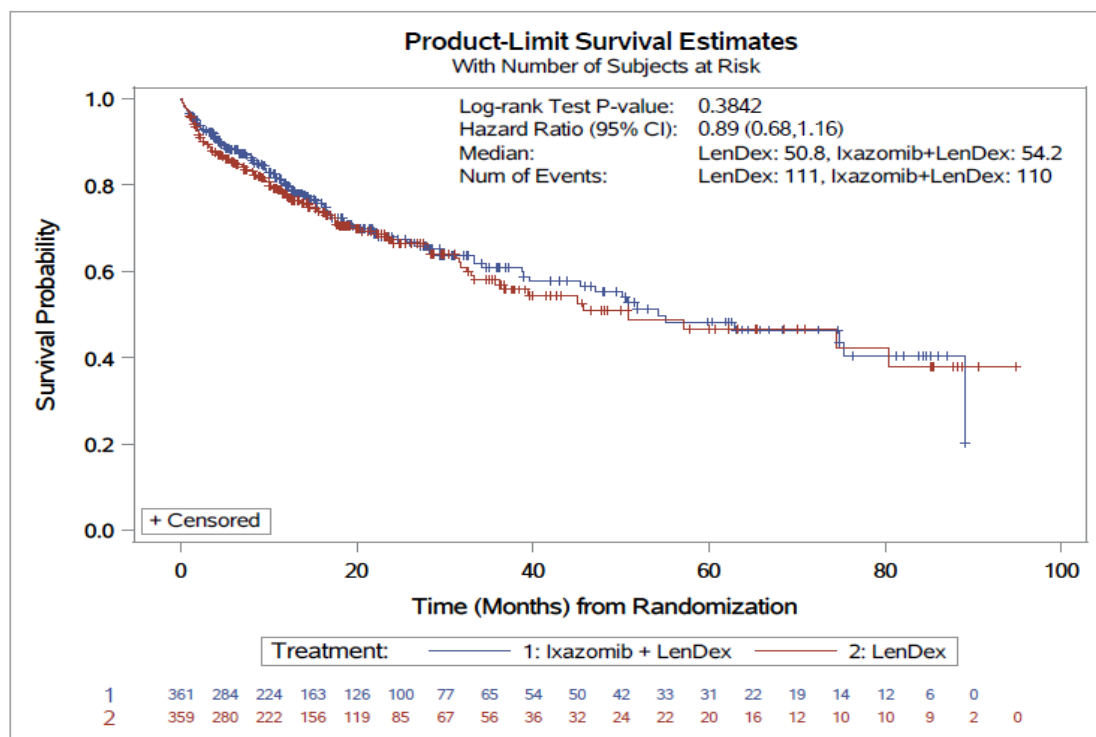


Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Infektionen und parasitäre Erkrankungen ( $\geq$ Grad 3)



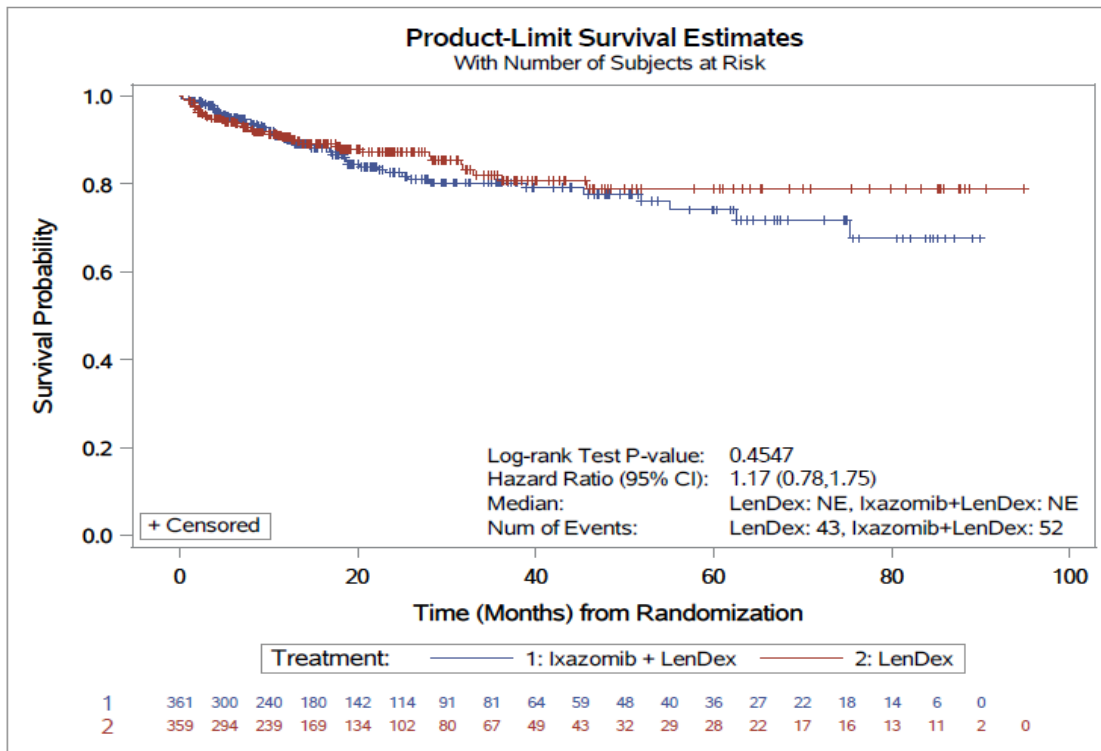


Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Pneumonie (≥Grad 3)

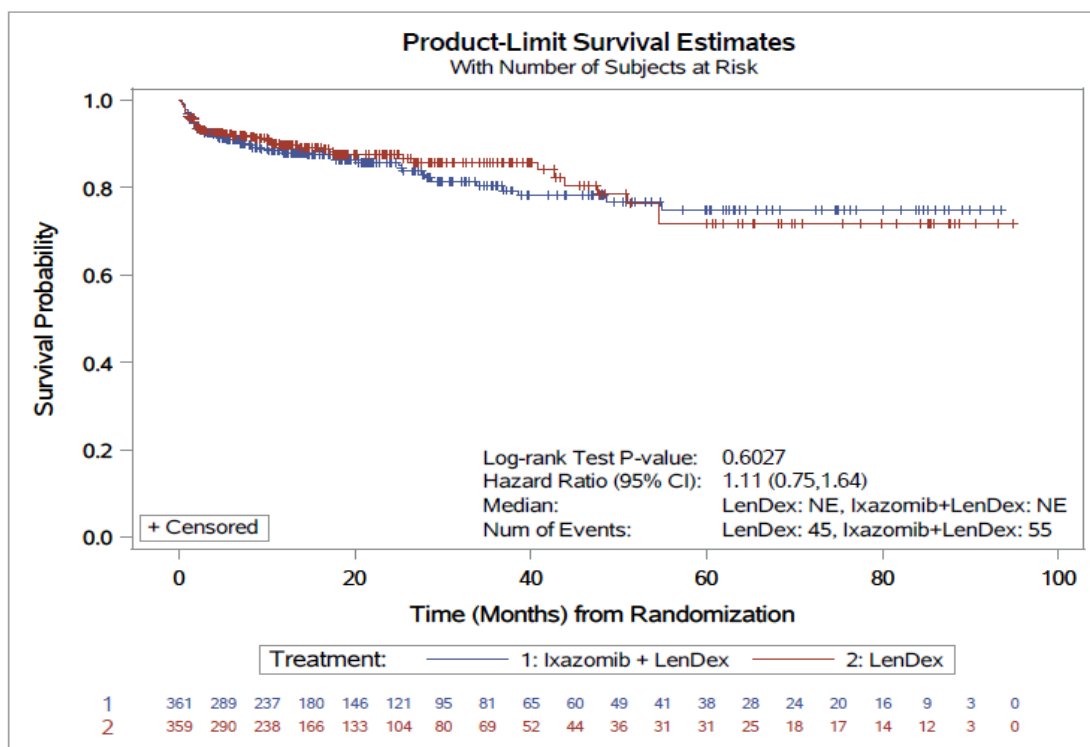


Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Untersuchungen (≥Grad 3)

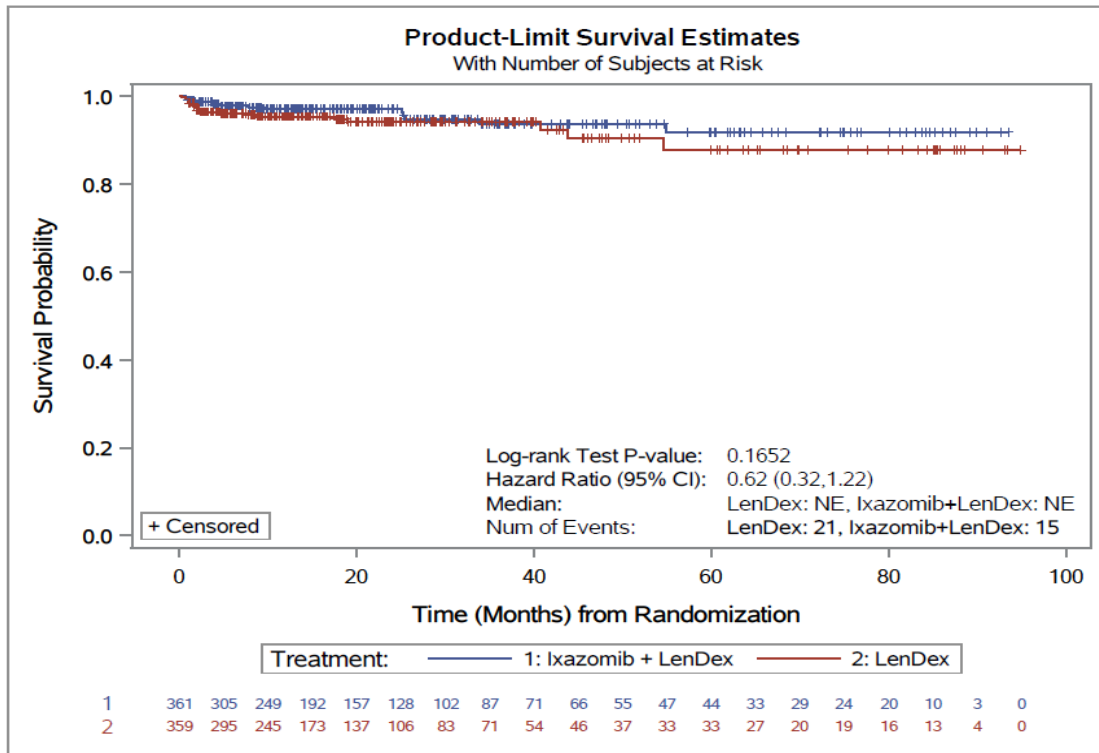


Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Verringerte Neutrophilenzahl ( $\geq$ Grad 3)

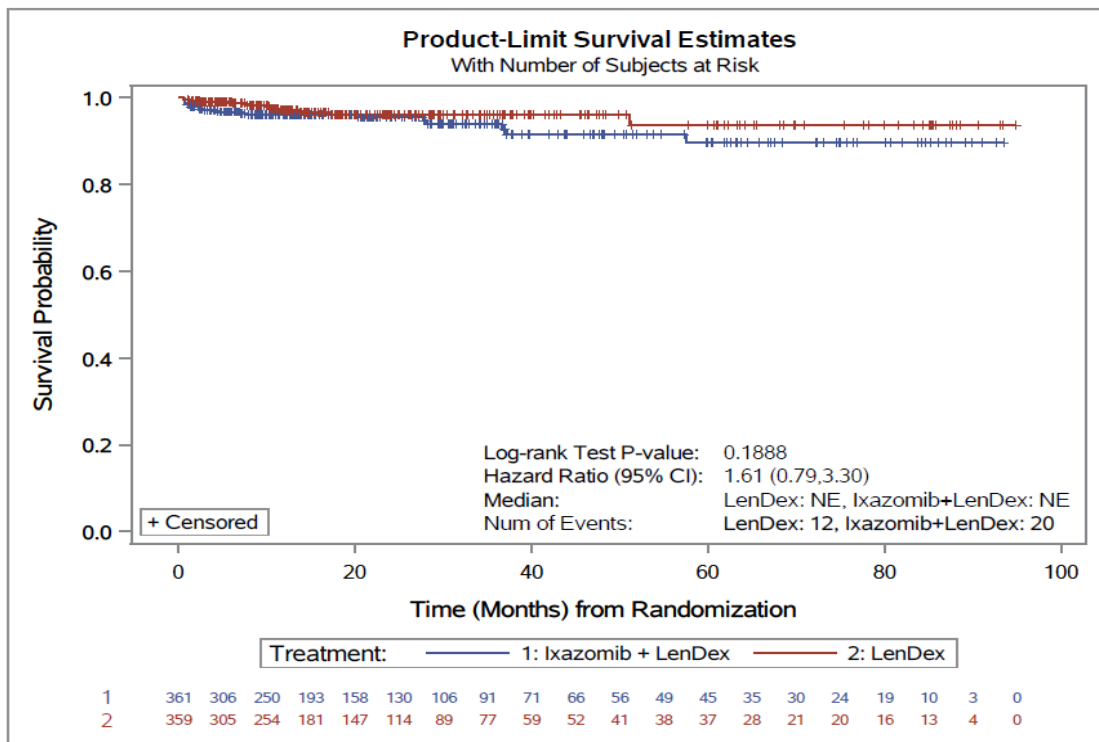


Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Verringerte Thromozytenzahl ( $\geq$ Grad 3)

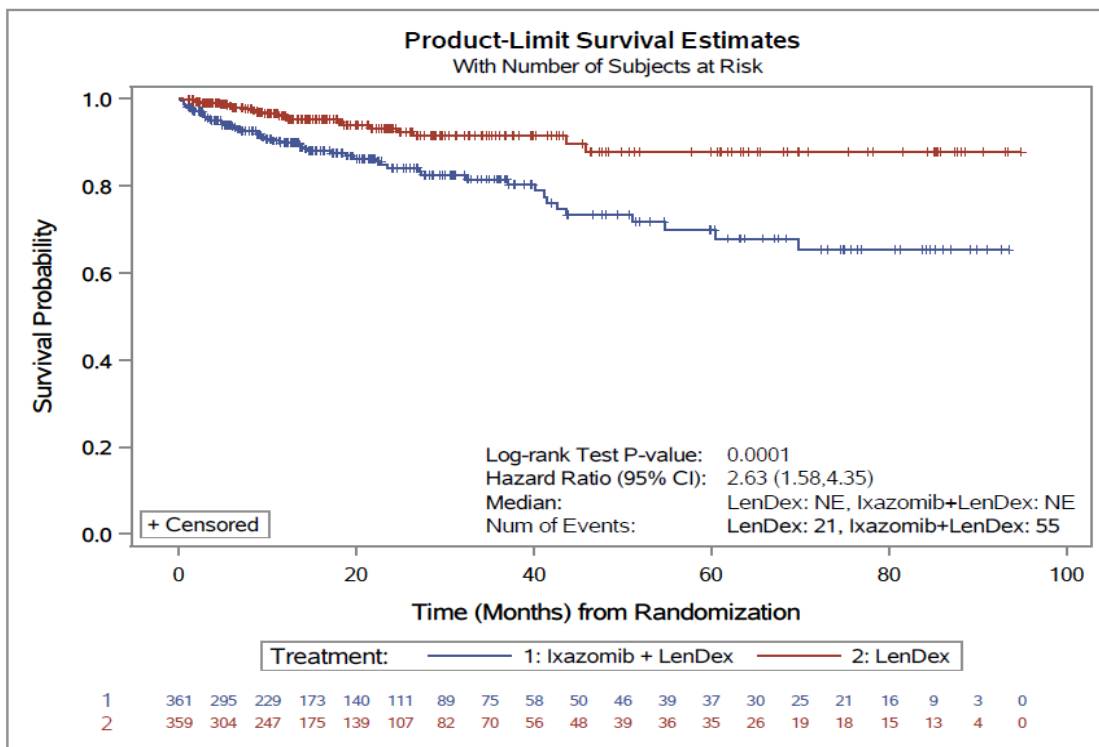


Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Gastrointestinale Erkrankungen ( $\geq$ Grad 3)

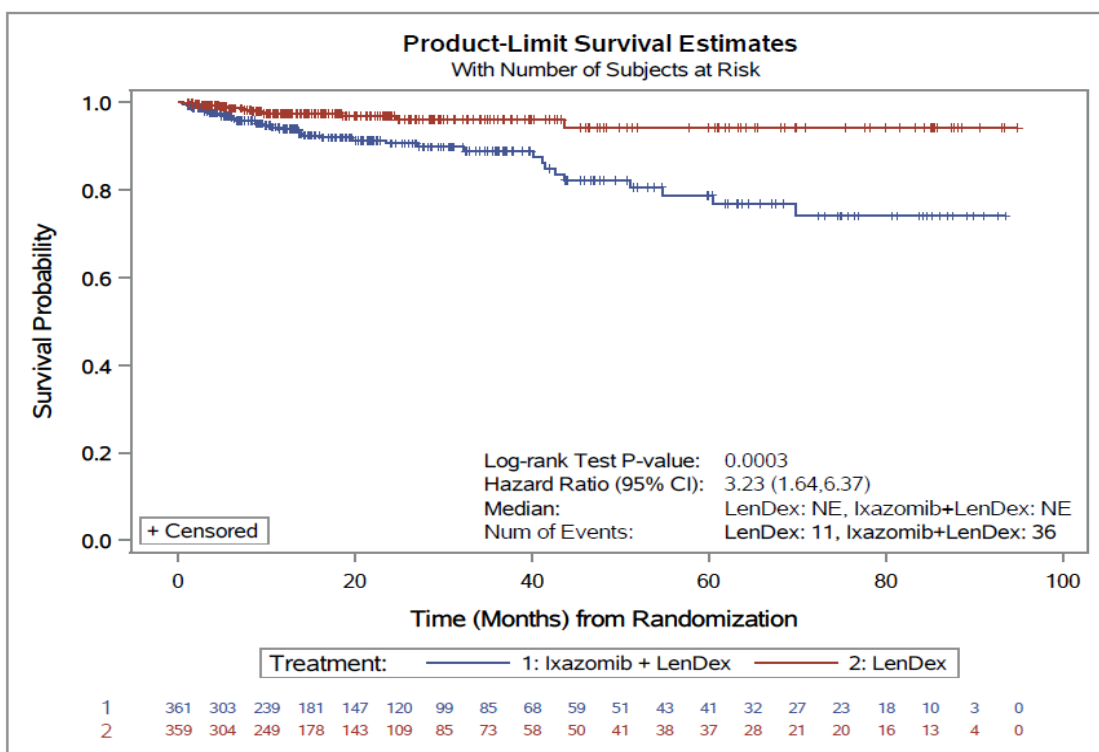


Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Diarrhoe ( $\geq$ Grad 3)

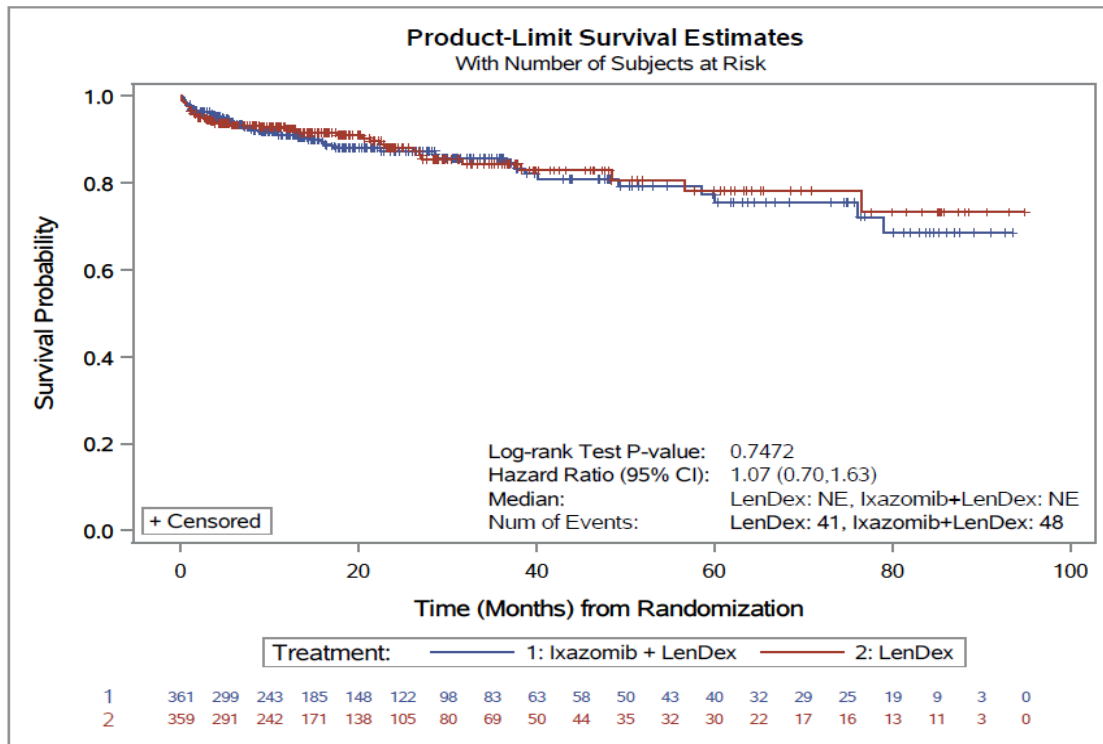


Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (≥Grad 3)

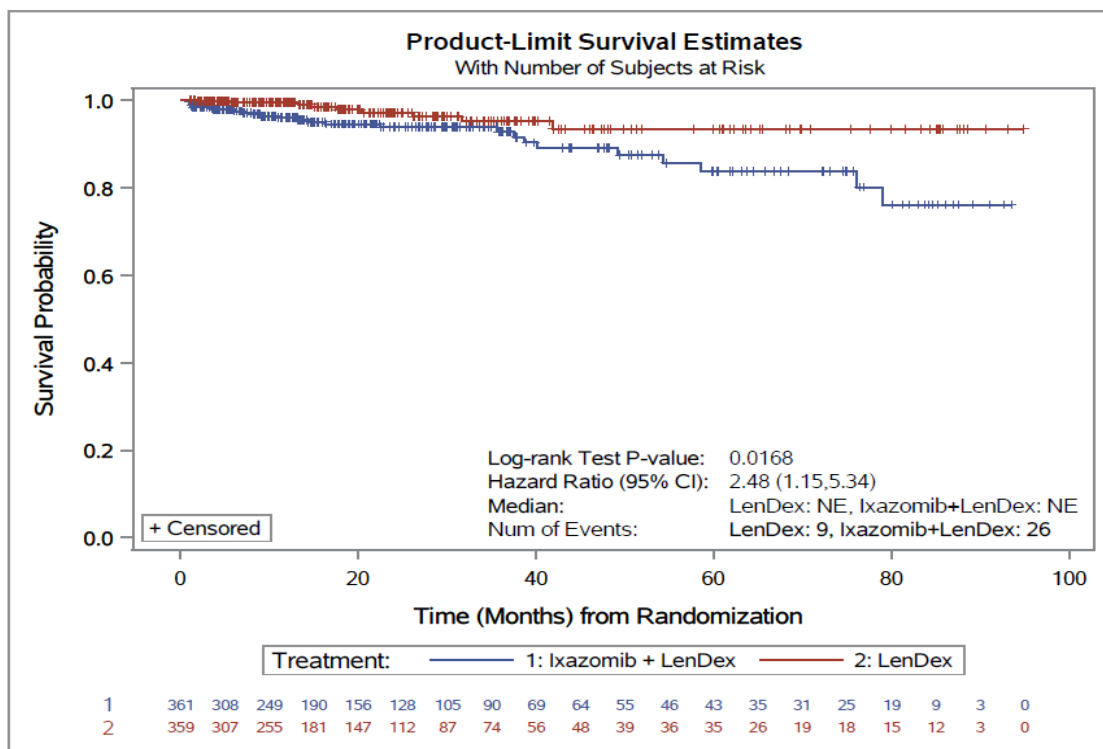


Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Hypokalämie (≥Grad 3)

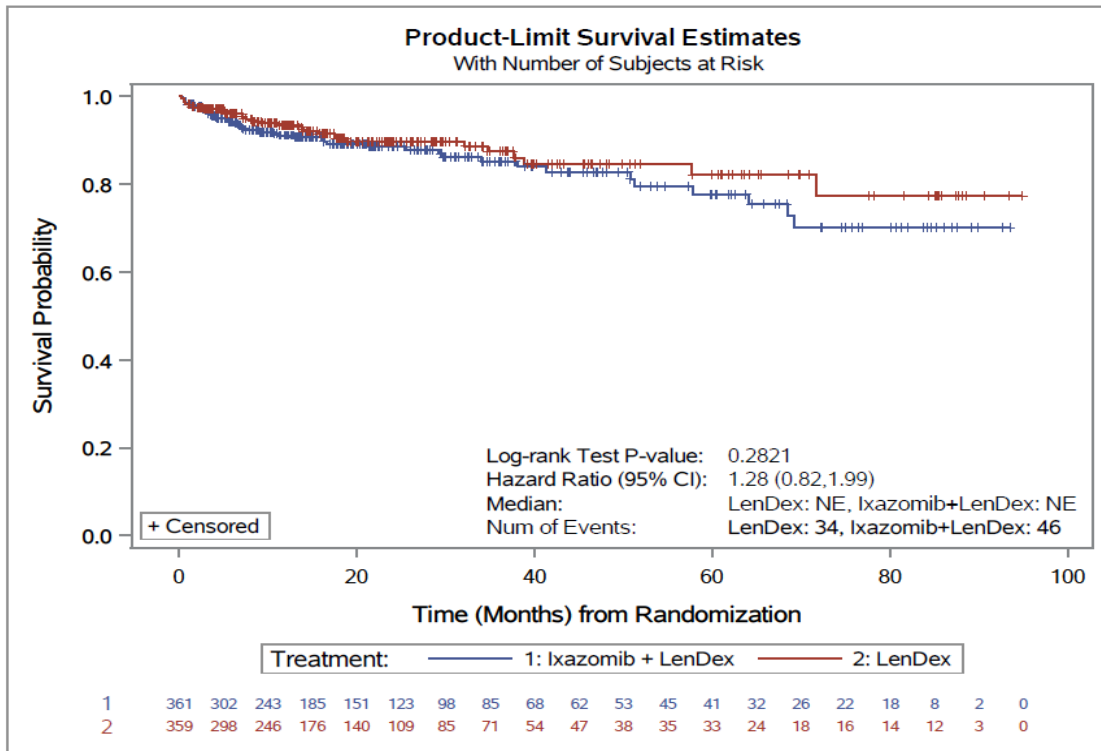


Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen des Nervensystems (≥ Grad 3)

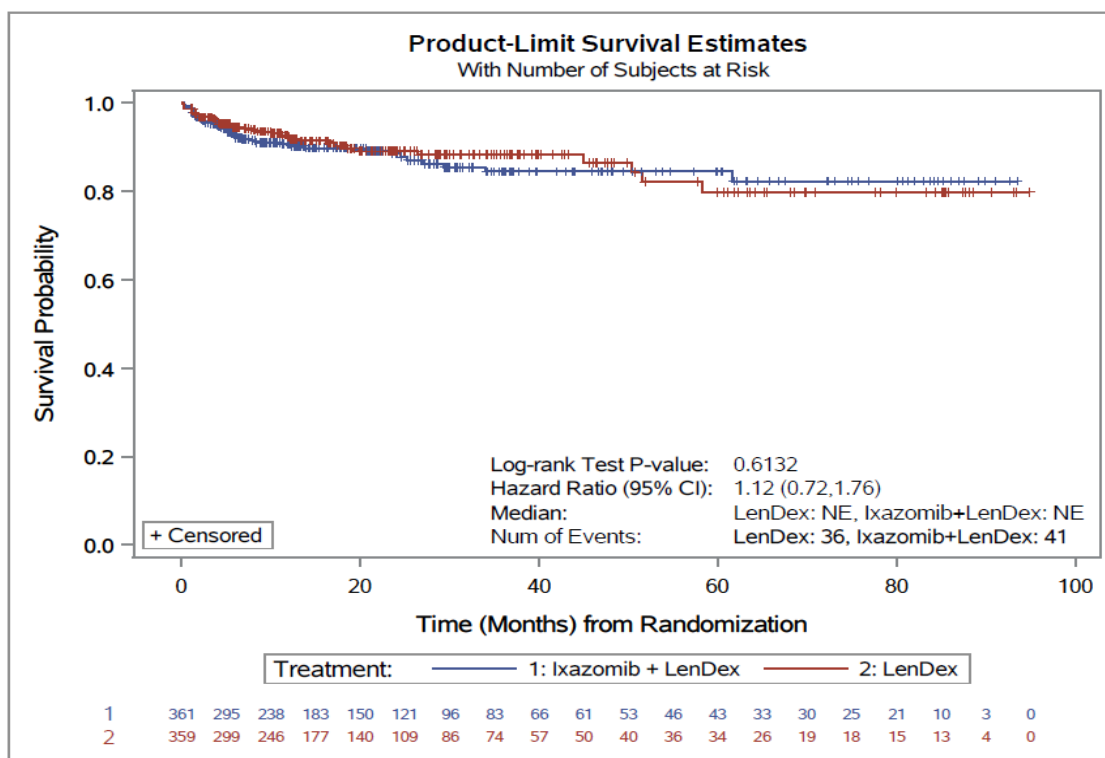


Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (≥ Grad 3)

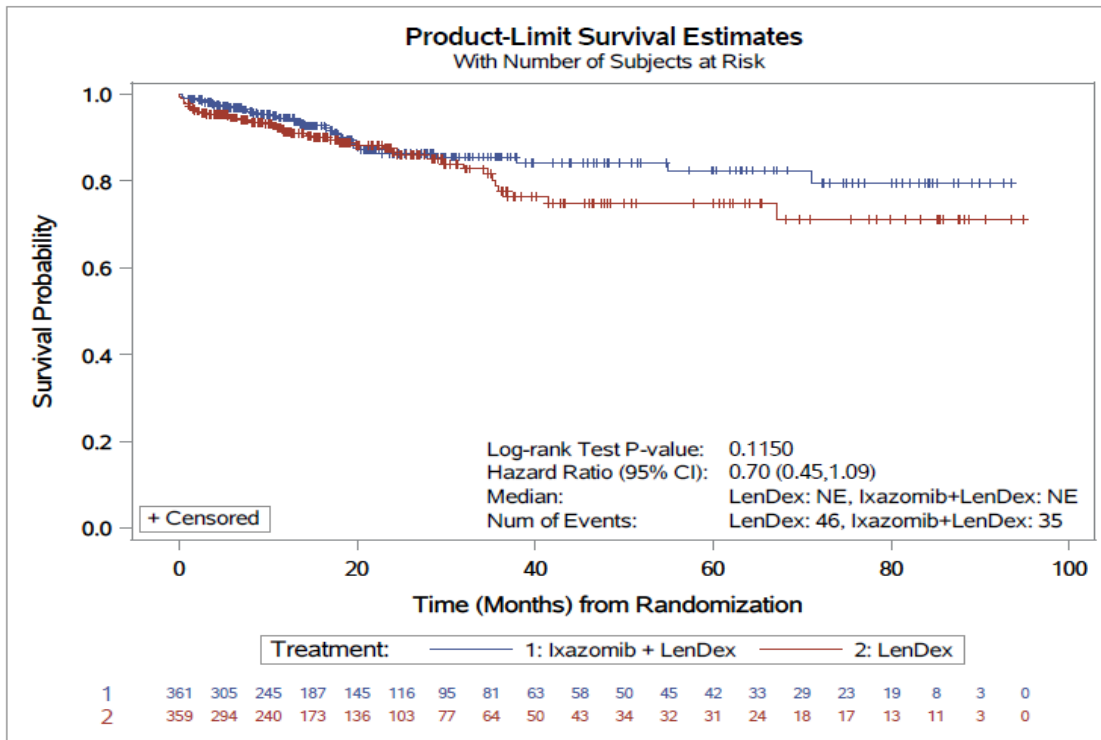


Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen ( $\geq$ Grad 3)

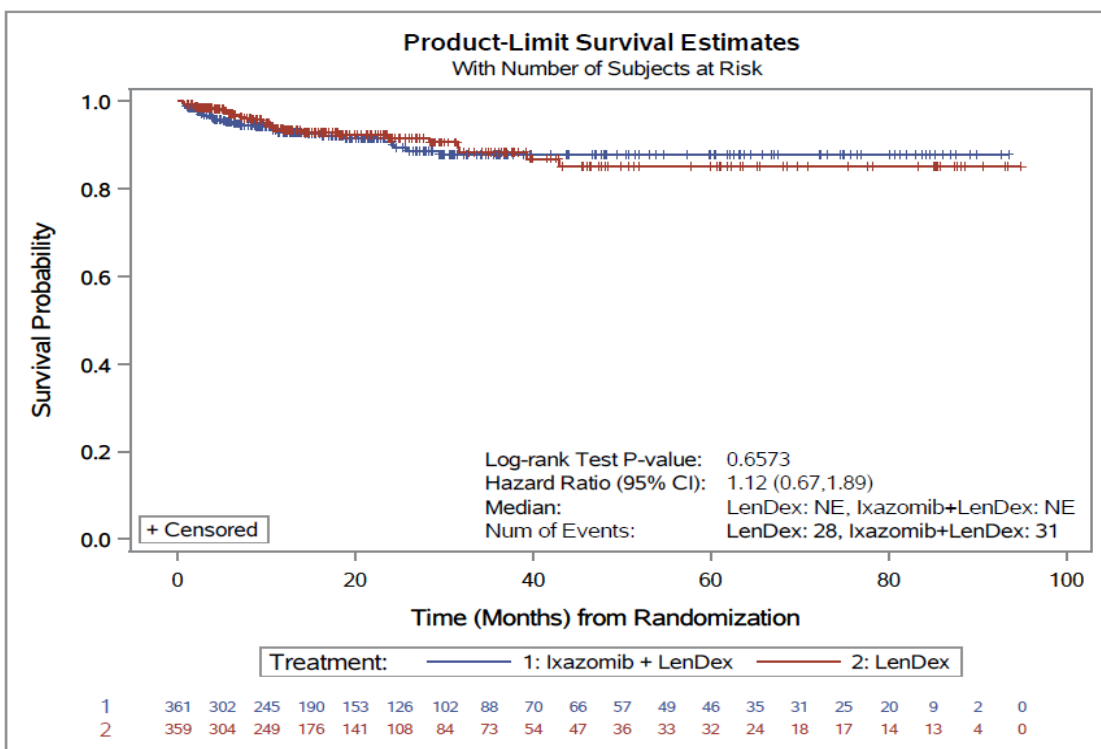


Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums ( $\geq$ Grad 3)

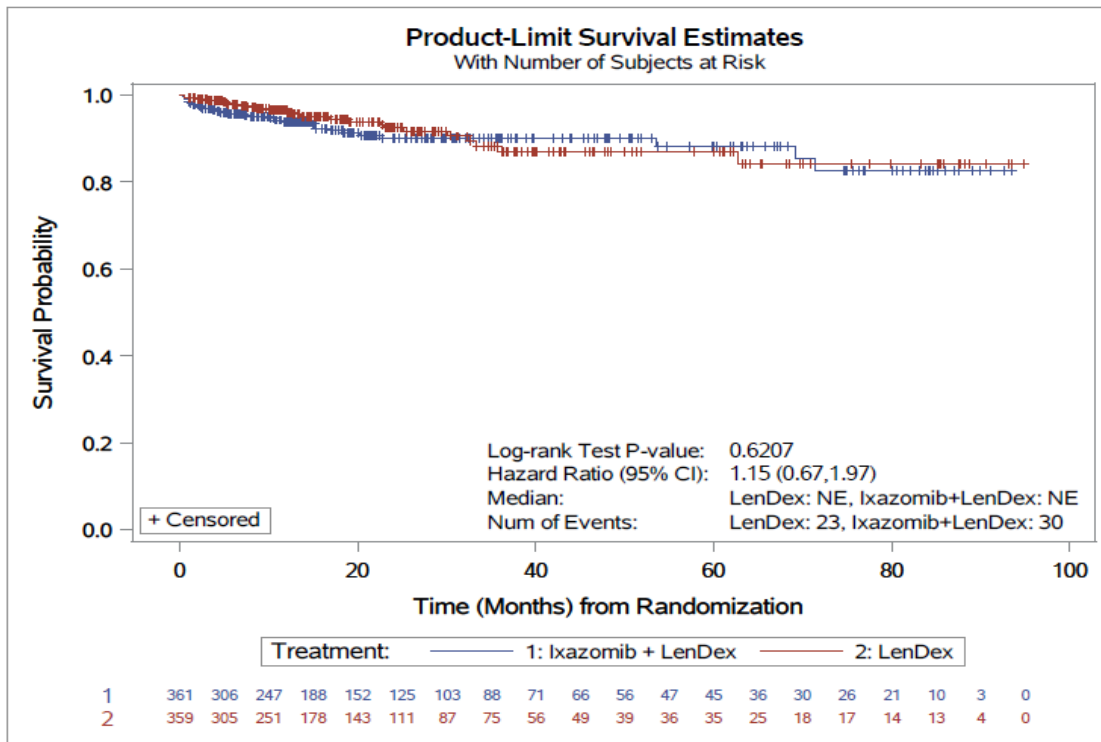


Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Herzerkrankungen (≥ Grad 3)

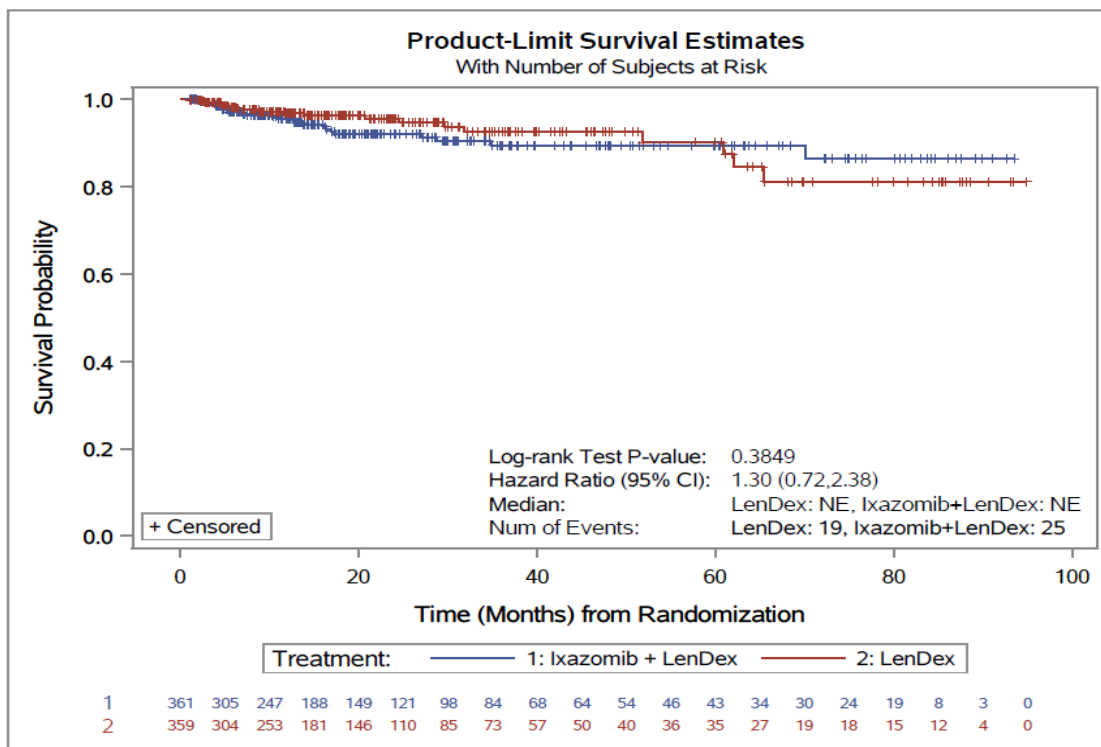


Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Gefäßerkrankungen (≥ Grad 3)

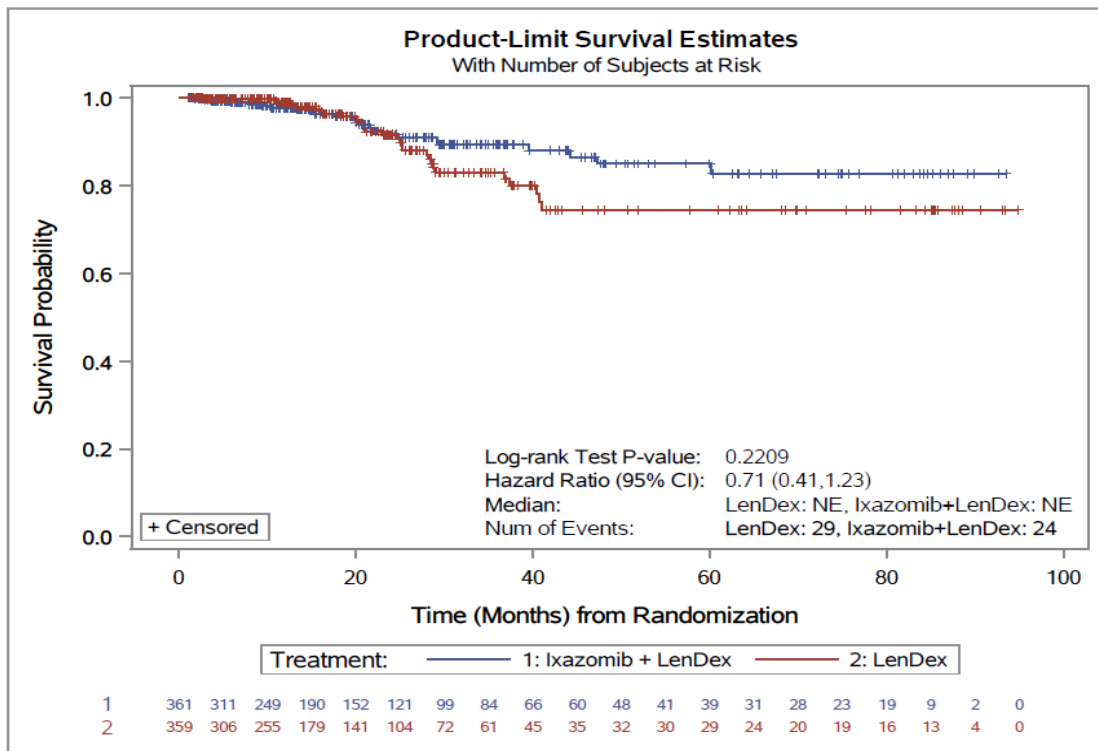


Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Augenerkrankungen (≥ Grad 3)

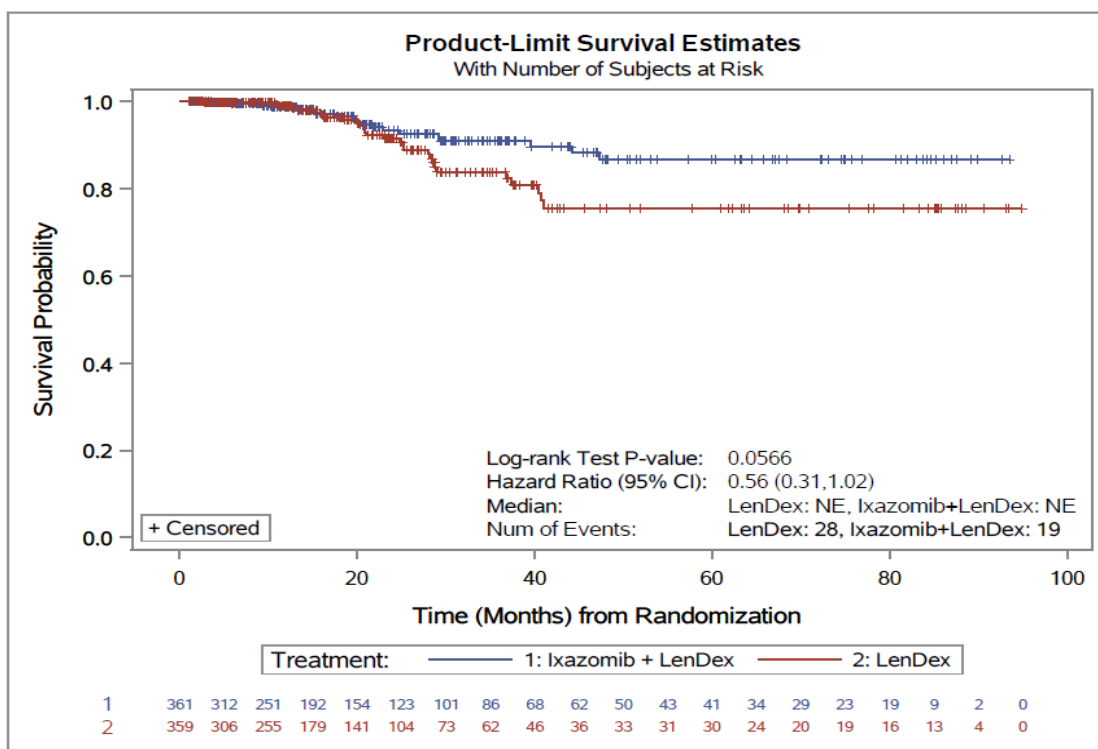


Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Katarakt (≥ Grad 3)



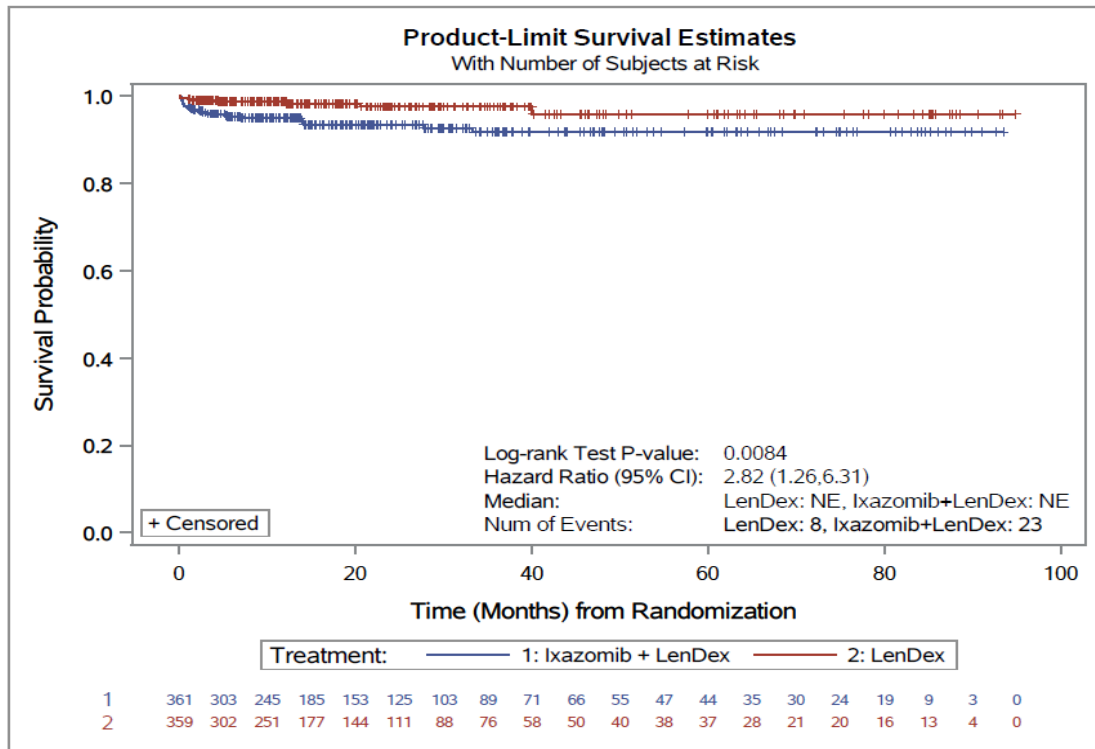


Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (≥Grad 3)

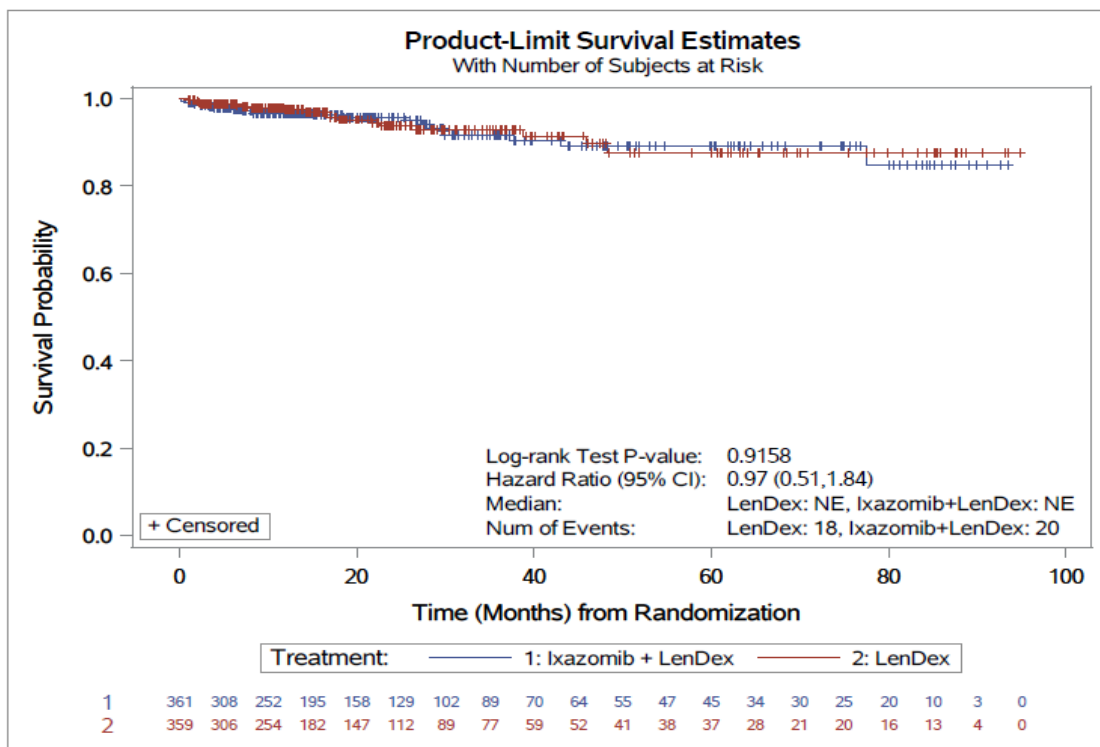


Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Gutartige, bösartige und unspezifische Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen) (≥Grad 3)

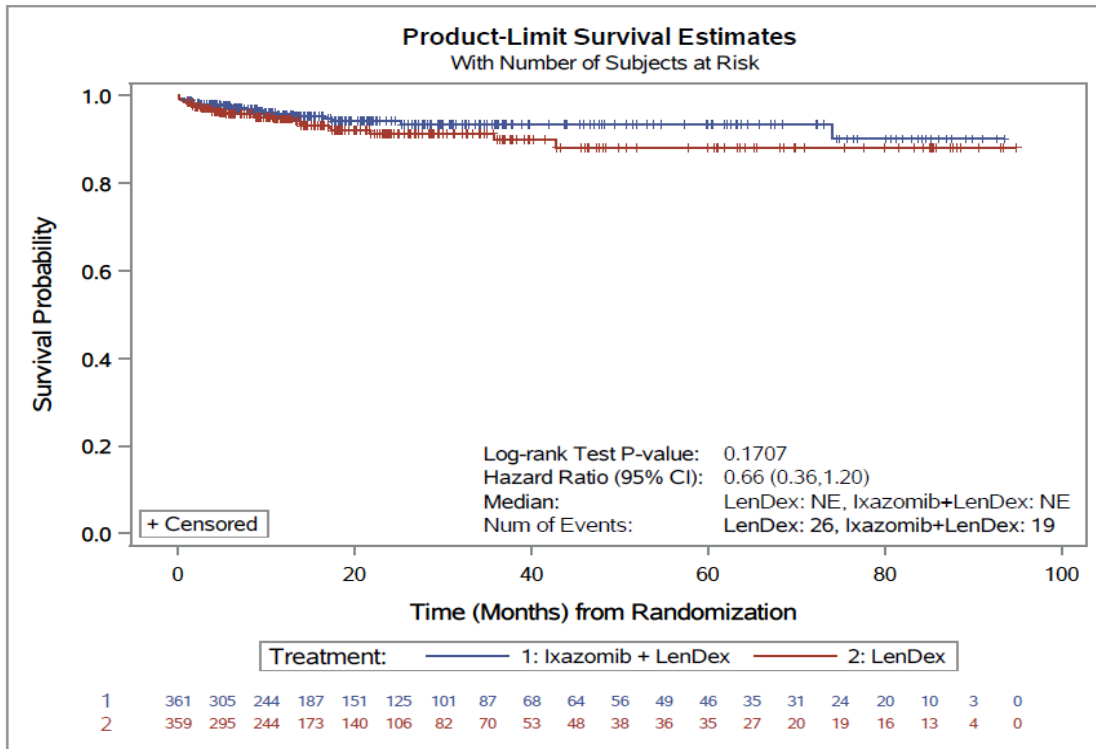


Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Psychiatrische Erkrankungen (≥Grad 3)

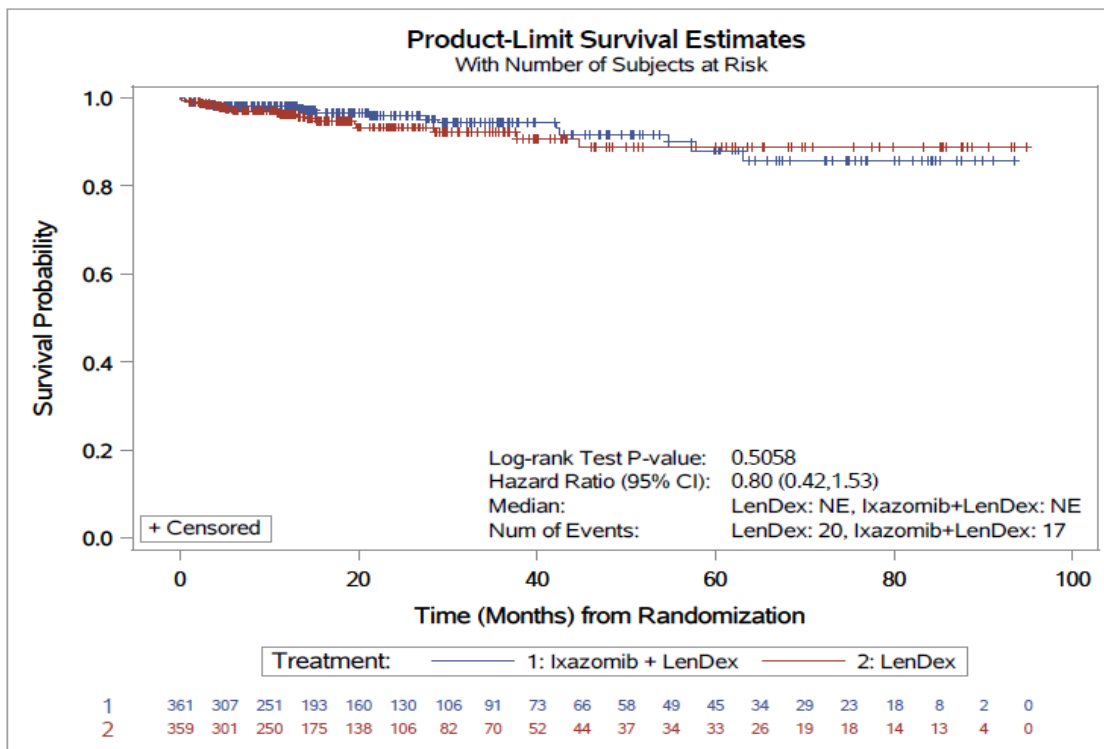


Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (≥Grad 3)

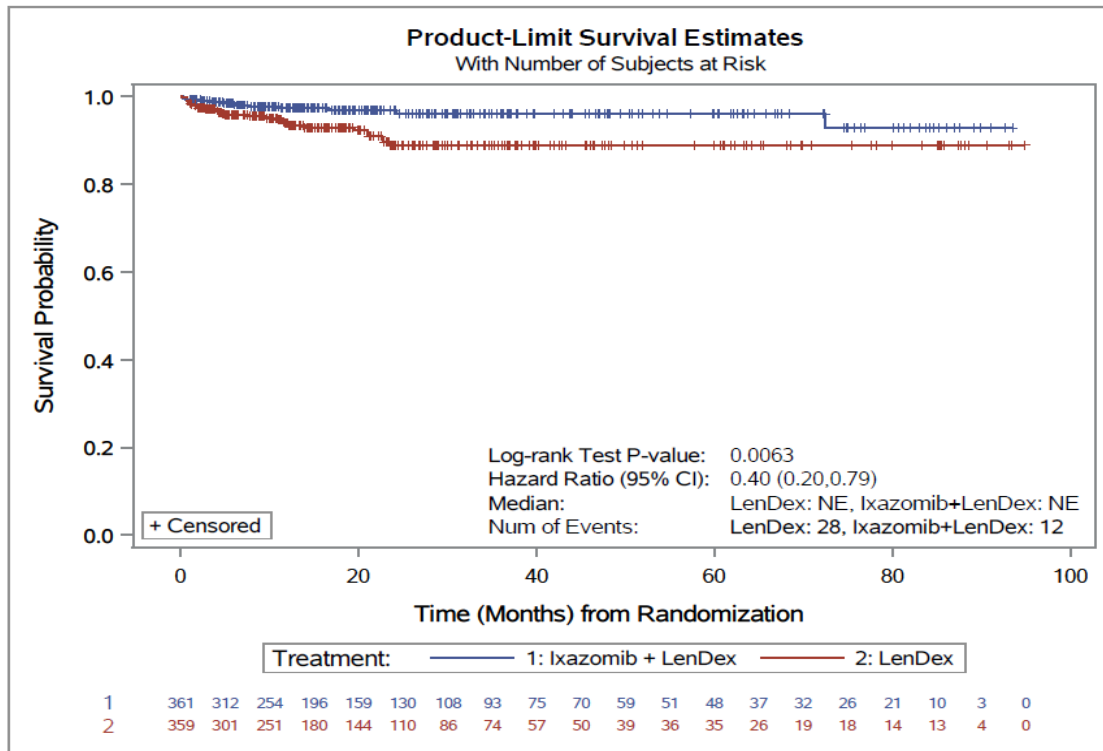


Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Nieren und Harnwege ( $\geq$ Grad 3)

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

#### *Alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse*

Das mittlere Risiko für das erstmalige Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses über die Zeit war zwischen den Behandlungen nicht statistisch signifikant unterschiedlich (HR [95 %-KI]: 0,93 [0,77; 1,14];  $p=0,484$ ) (Tabelle 4-65 und Abbildung 4-232).

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne erkrankungsbezogene Ereignisse*

Das mittlere Risiko für das erstmalige Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses über die Zeit war für Patienten im Ixazomib-Arm im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm statistisch signifikant reduziert, sofern erkrankungsbezogene Ereignisse nicht berücksichtigt wurden (HR [95 %-KI]: 0,93 [0,76; 1,13];  $p=0,438$ ) (Tabelle 4-66, Abbildung 4-233).

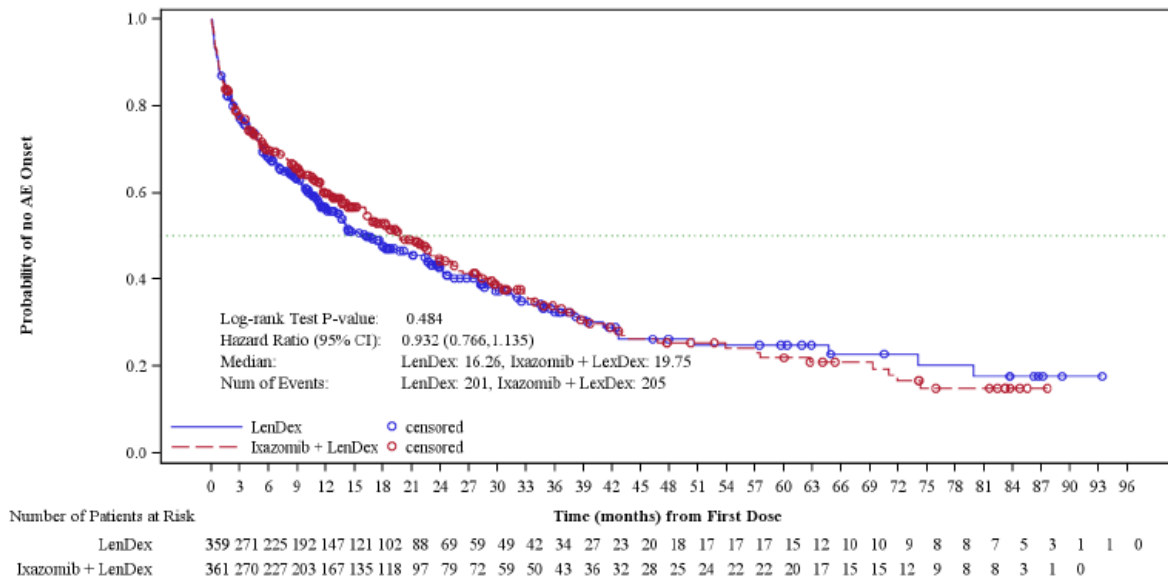


Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses

Ref.: Analysen C16010 (23)

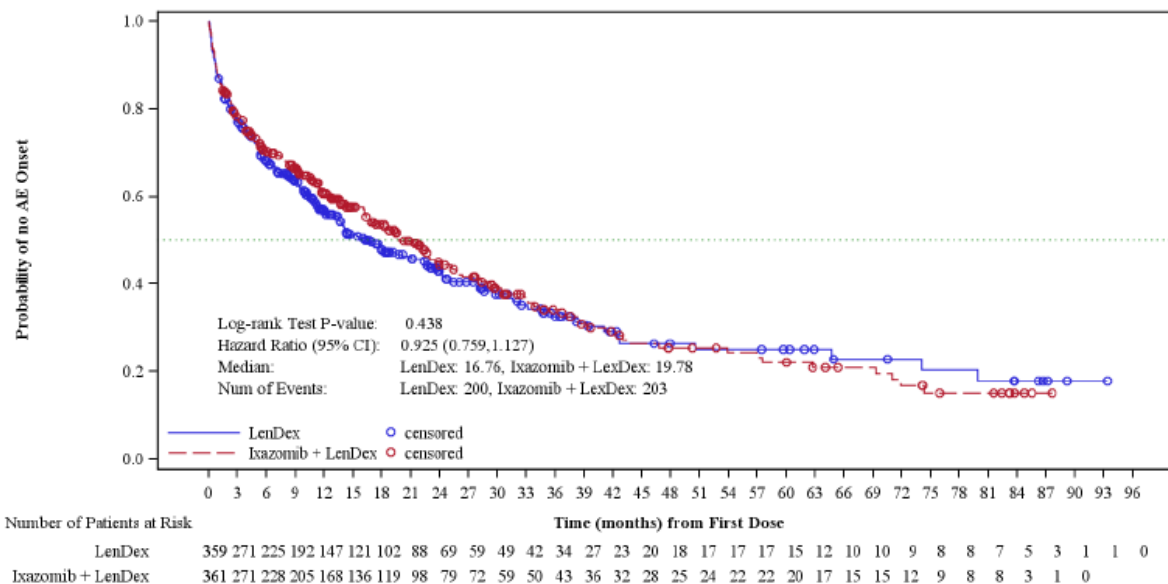


Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ohne erkrankungsbezogene Ereignisse

Ref.: Analysen C16010 (23)

Die Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten, sind in

Tabelle 4-69 aufgeführt. Hierbei zeigte sich für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ixazomib in Bezug auf das mittlere Risiko über die Zeit für das erstmalige Auftreten des Ereignisses.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene bei  $\geq 5$  % der Patienten in einem Behandlungsarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: C16010 Population: Sicherheitspopulation Hauptanalyse	Placebo + LenDex N=359	Ixazomib + LenDex N=361	Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex	
	n (%)	n (%)	Median [Monate]	HR [95 %-KI]* p-Wert†
Patienten mit $\geq 1$ unerwünschten Ereignis	201 (56,0)	205 (56,8)	16,3 vs. 19,8	0,93 [0,77; 1,14] 0,484
<b>Endpunkt nach MedDRA SOC/PT</b>				
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	109 (30,4)	102 (28,3)	57,1 vs. 74,8	0,84 [0,64; 1,11] 0,2204
Pneumonie	46 (12,8)	47 (13,0)	NE vs. NE	0,96 [0,64; 1,44] 0,8462
<b>Herzerkrankungen</b>	27 (7,5)	31 (8,6)	NE vs. NE	1,04 [0,62; 1,76] 0,8755
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	11 (3,1)	28 (7,8)	NE vs. NE	2,46 [1,22; 4,96] 0,0092
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	28 (7,8)	25 (6,9)	NE vs. NE	0,87 [0,50; 1,50] 0,6065
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	28 (7,8)	24 (6,6)	NE vs. NE	0,81 [0,47; 1,40] 0,4491
Fieber	18 (5,0)	12 (3,3)	NE vs. NE	0,64 [0,31; 1,33] 0,2295
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen)</b>	24 (6,7)	23 (6,4)	NE vs. NE	0,86 [0,48; 1,54] 0,6139
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	20 (5,6)	19 (5,3)	NE vs. NE	0,88 [0,47; 1,66] 0,6916
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	16 (4,5)	19 (5,3)	NE vs. NE	1,03 [0,52; 2,03] 0,9318
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	24 (6,7)	18 (5,0)	NE vs. NE	0,68 [0,37; 1,26] 0,2129

Studie: C16010 Population: Sicherheitspopulation Hauptanalyse	Placebo + LenDex N=359	Ixazomib + LenDex N=361	Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex	
	n (%)	n (%)	Median [Monate]	HR [95 %-KI]* p-Wert†
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	24 (6,7)	16 (4,4)	NE vs. NE	0,58 [0,31; 1,09] 0,0872
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	19 (5,3)	10 (2,8)	NE vs. NE	0,49 [0,23; 1,04] 0,0588

\*geschätzt mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) als Stratifizierungsfaktoren  
†berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III)

Dex: Dexamethason; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Len: Lenalidomid; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse

Ref.: Analysen C16010 (23)

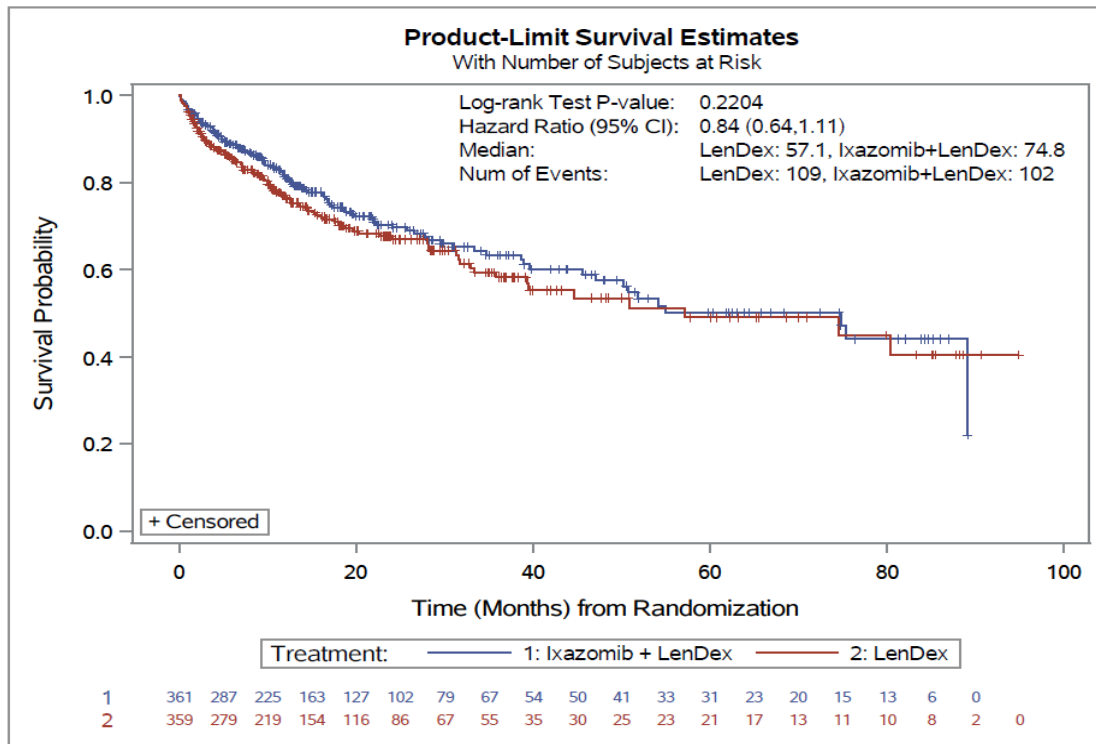


Abbildung 4-234: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwerwiegend)

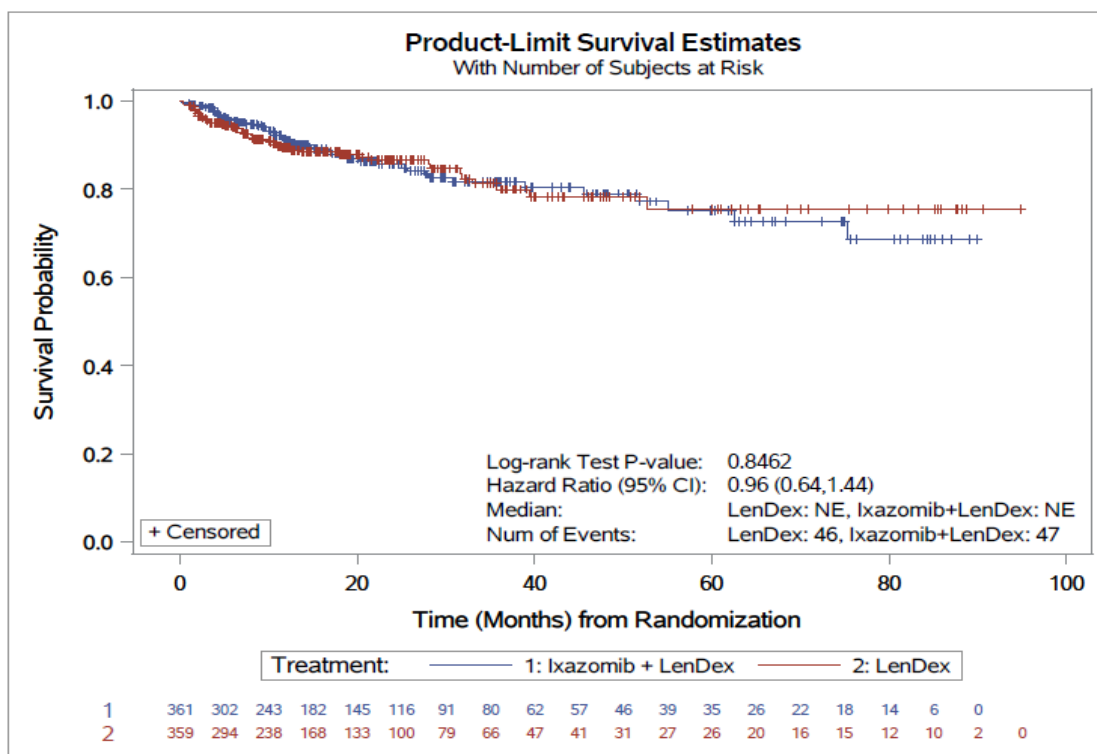


Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Pneumonie (schwerwiegend)

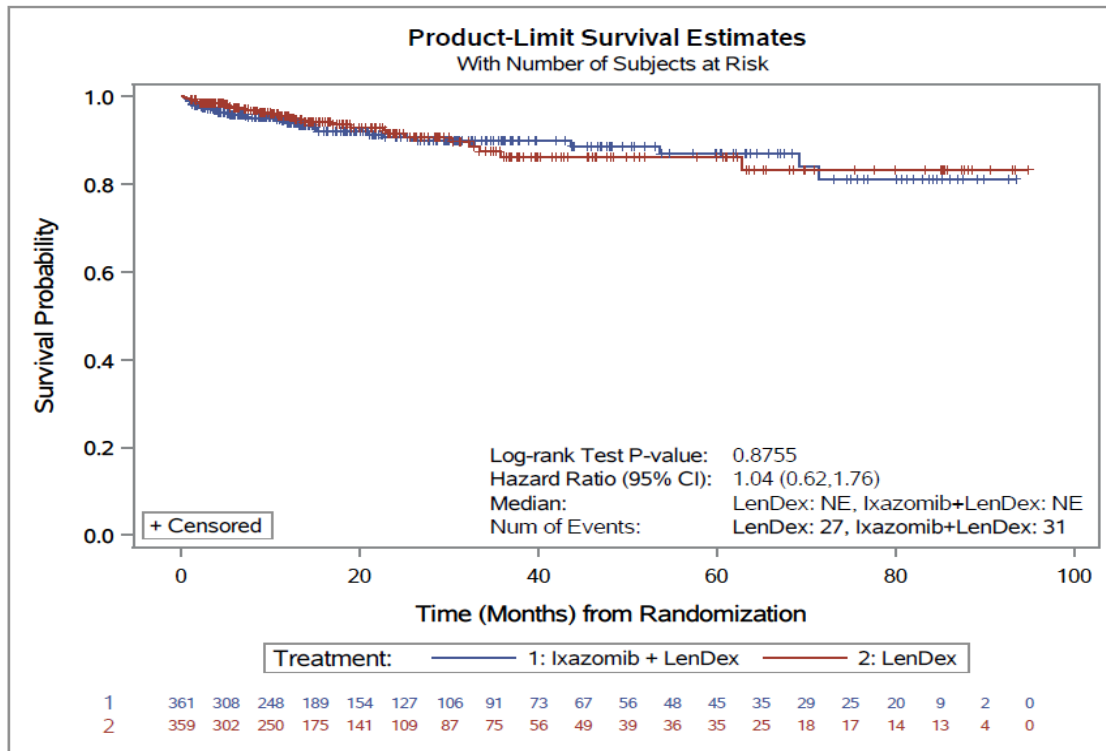


Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Herzerkrankungen (schwerwiegend)

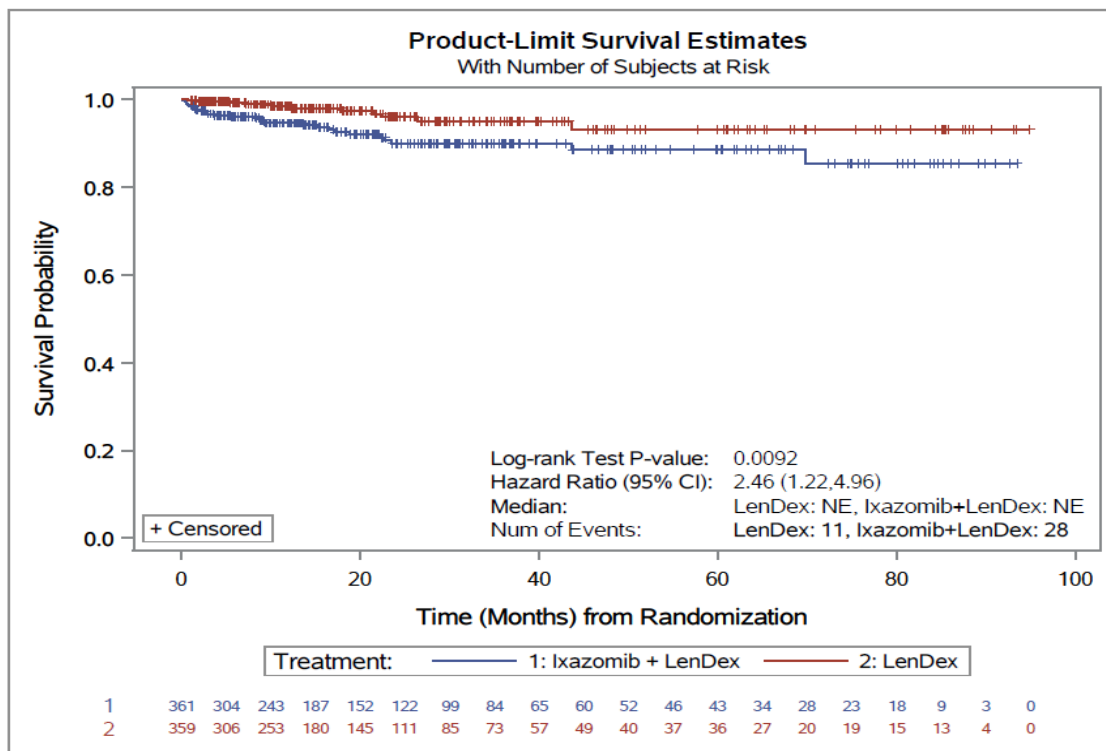


Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwerwiegend)



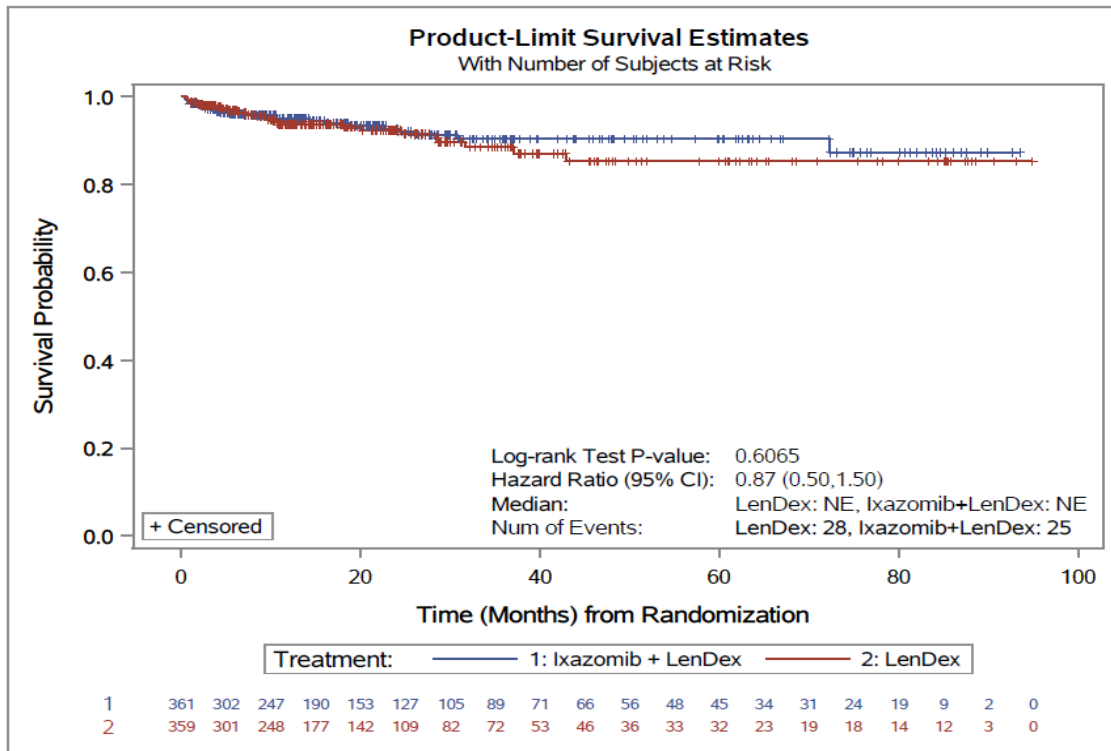


Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwerwiegend)

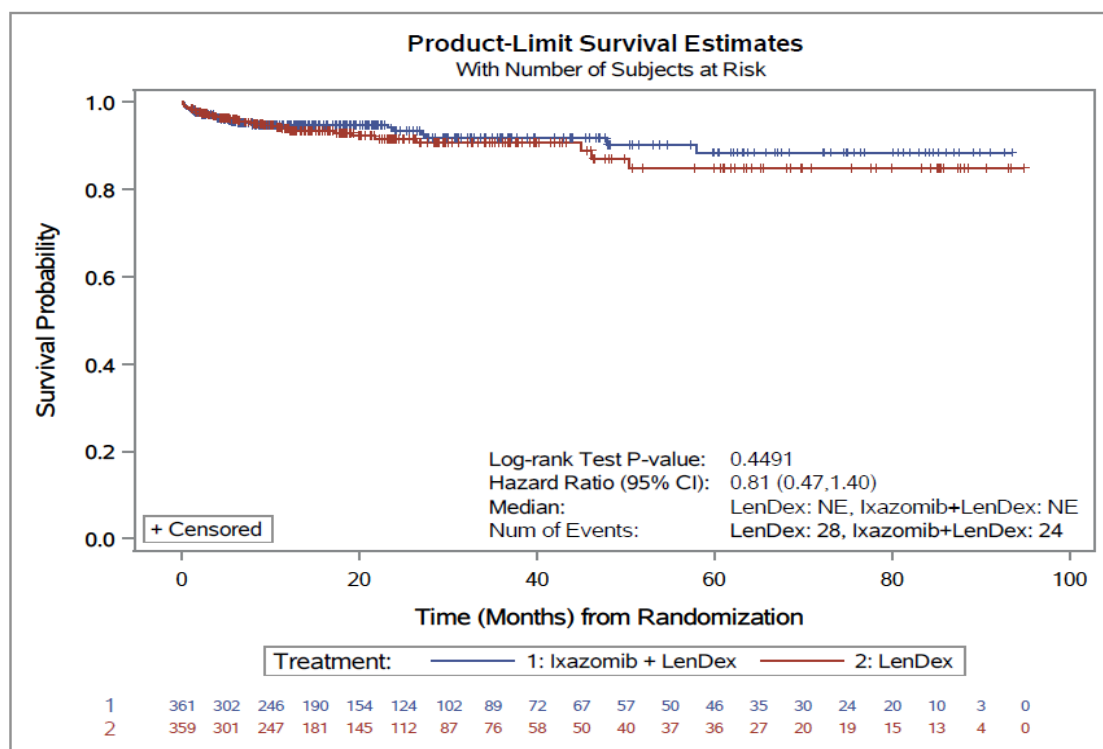


Abbildung 4-239: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwerwiegend)

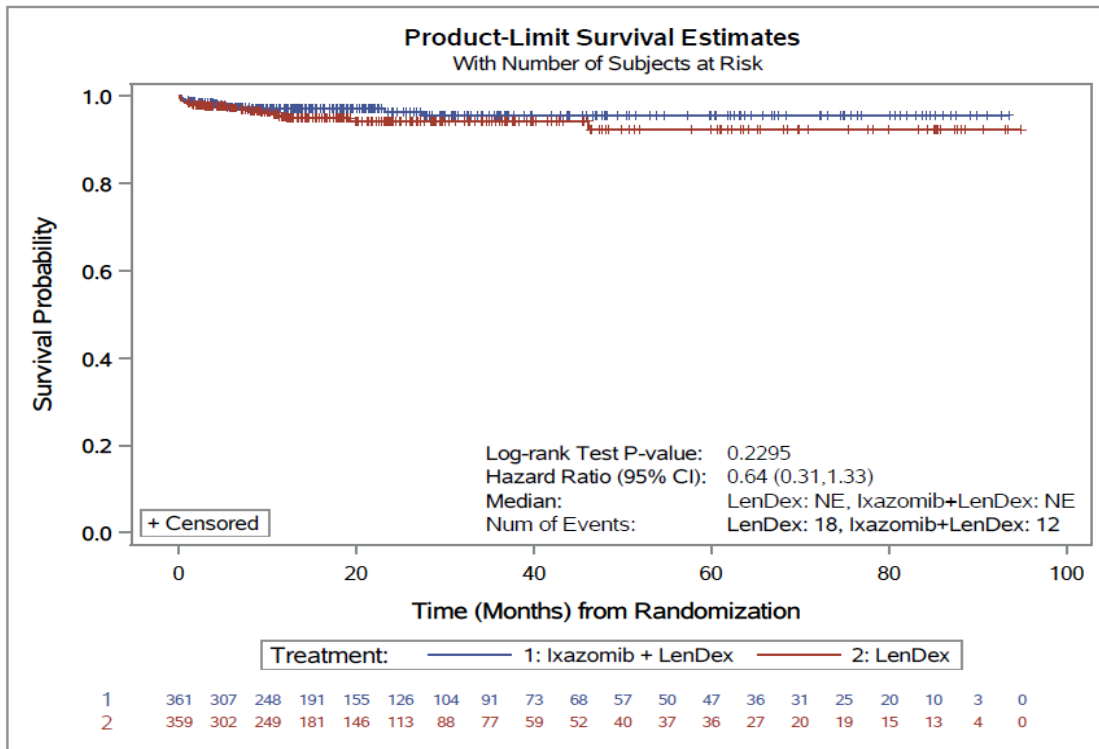


Abbildung 4-240: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Fieber (schwerwiegend)

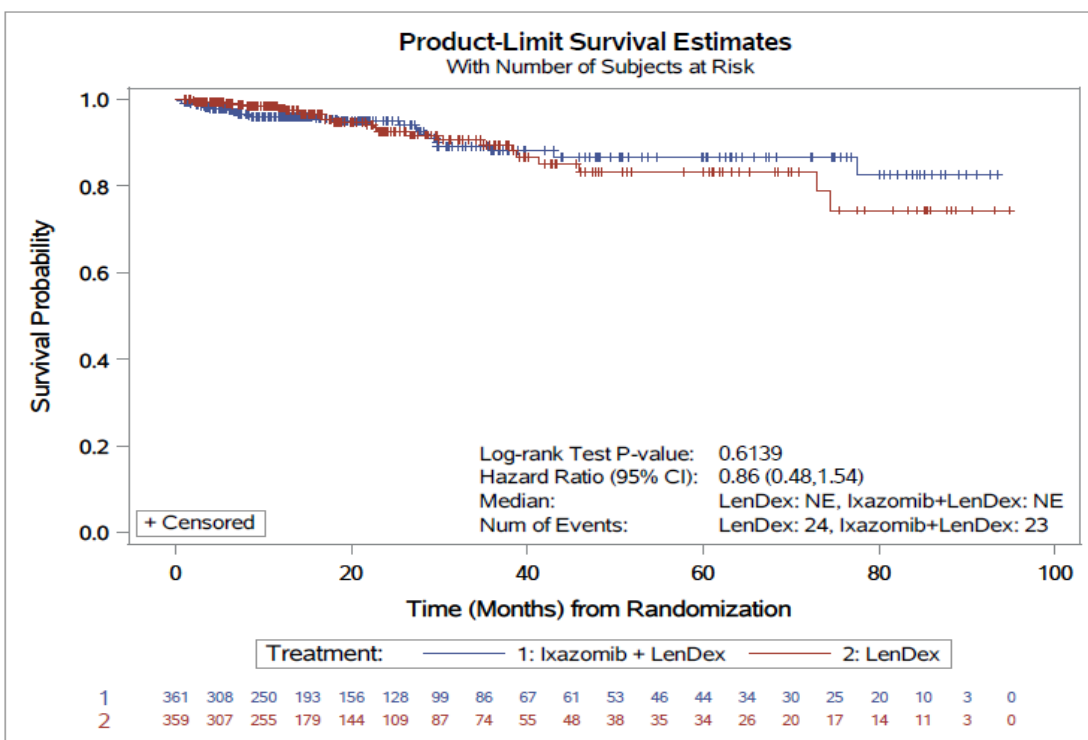


Abbildung 4-241: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Gutartige, bösartige und unspezifische Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen) (schwerwiegend)

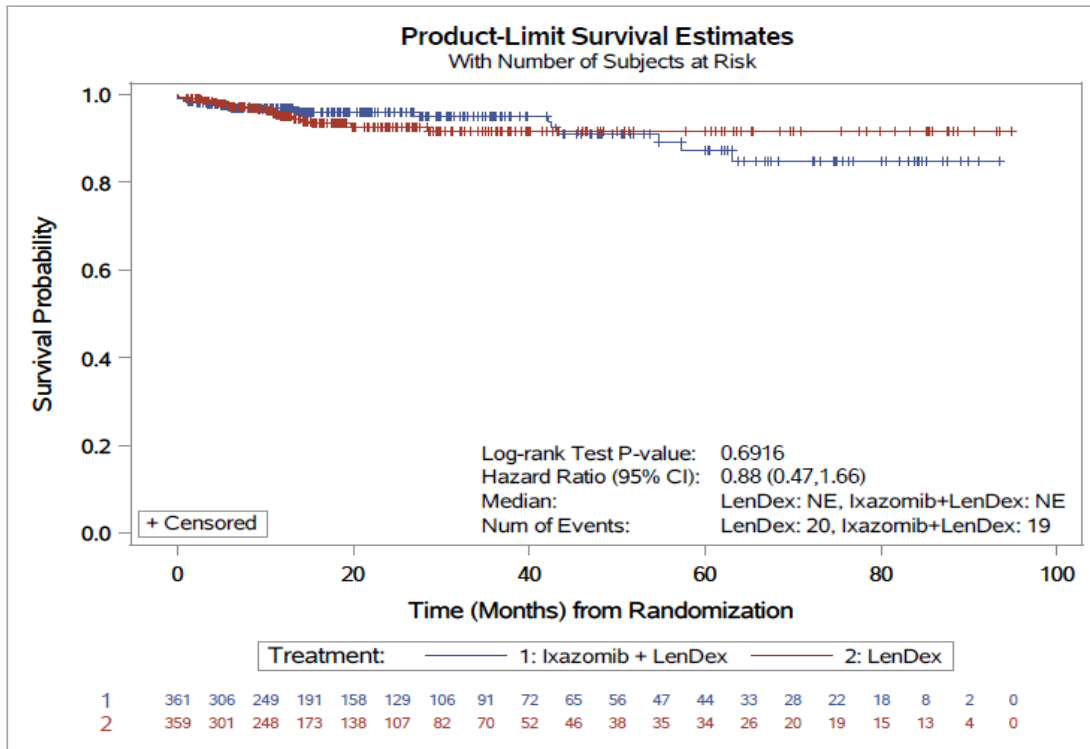


Abbildung 4-242: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (schwerwiegend)

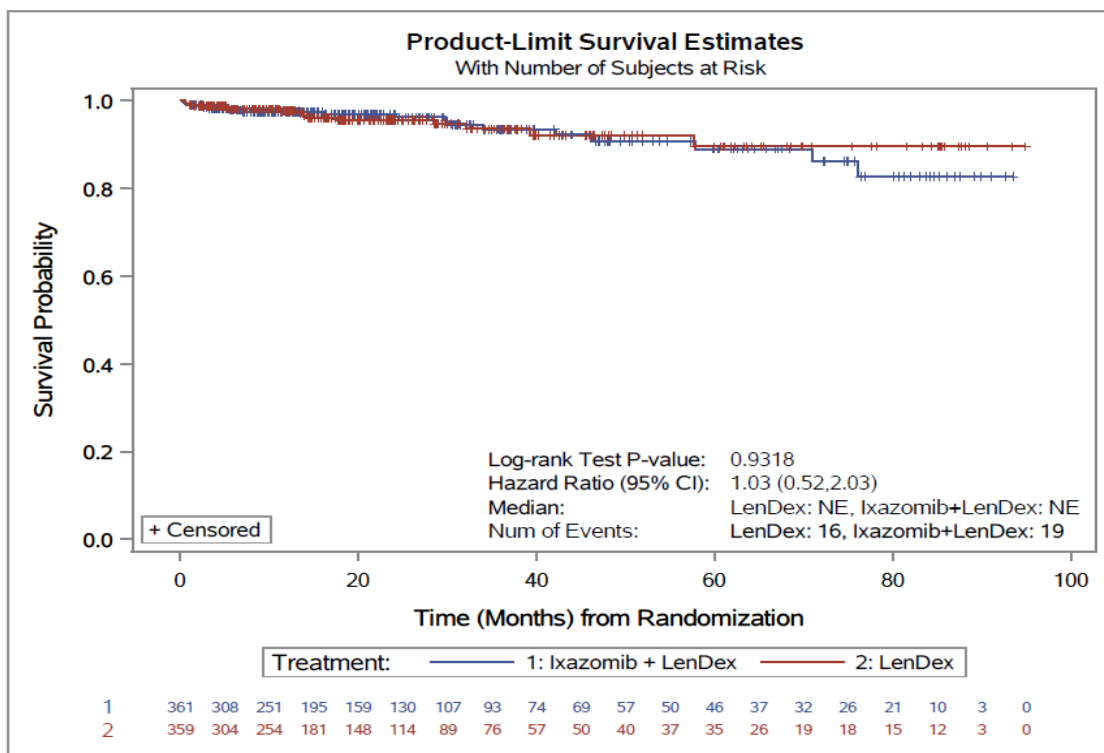


Abbildung 4-243: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen des Nervensystems (schwerwiegend)

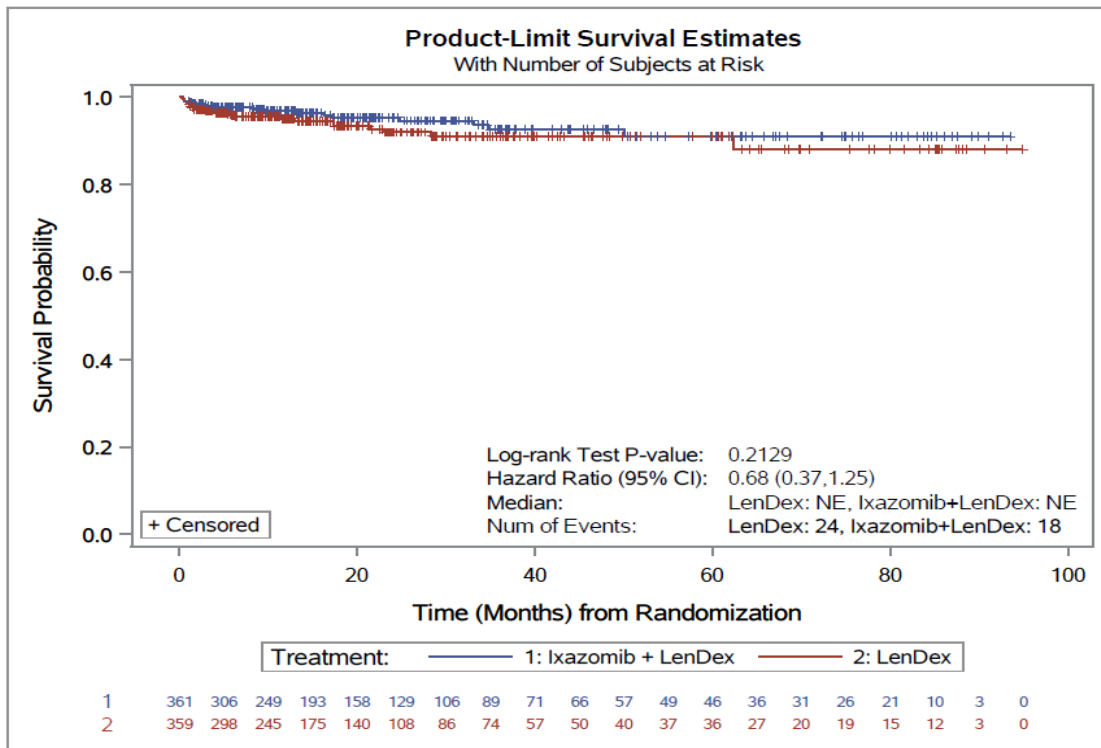


Abbildung 4-244: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwerwiegend)

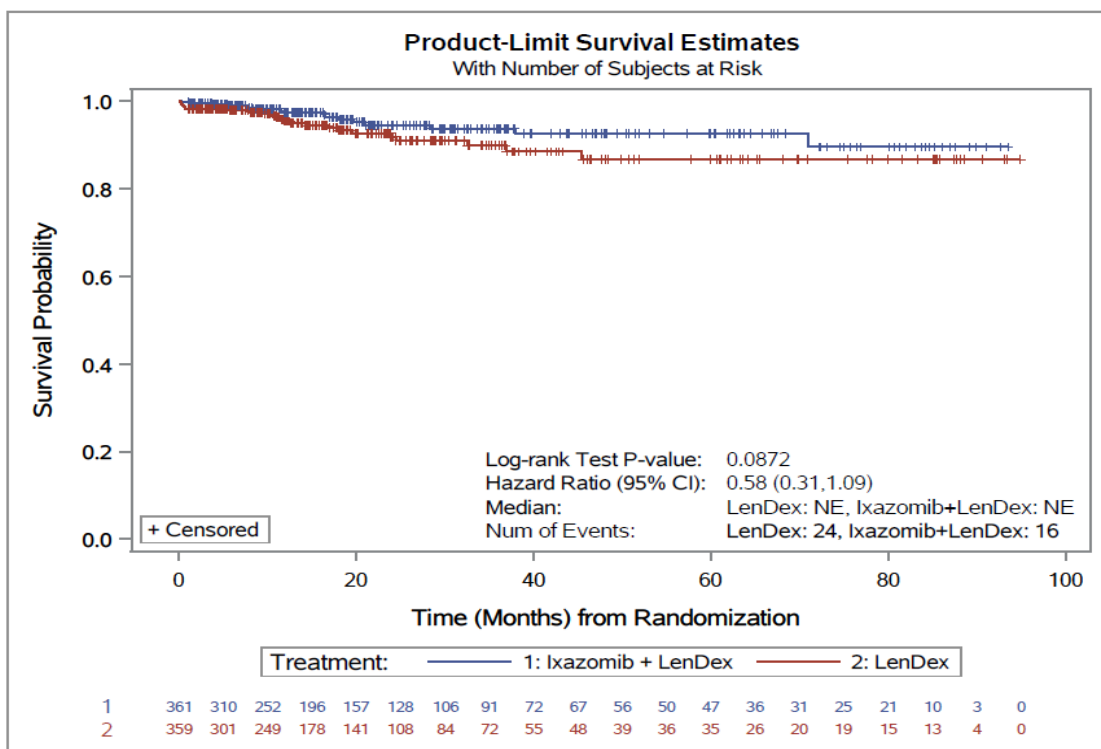


Abbildung 4-245: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (schwerwiegend)

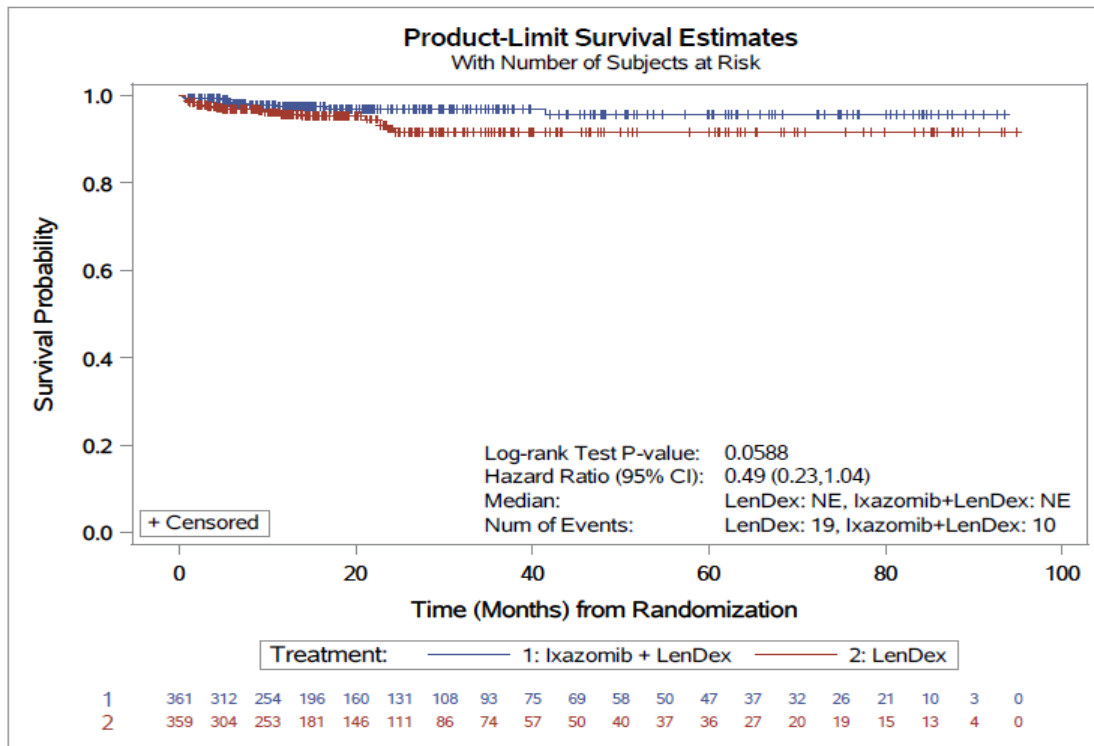


Abbildung 4-246: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten von Erkrankungen der Nieren und Harnwege (schwerwiegend)

### Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

#### *Alle unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten*

Das mittlere Risiko über die Zeit für das erstmalige Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führte, war zwischen den Behandlungen nicht statistisch signifikant unterschiedlich (HR [95 %-KI]: 1,13 [0,88; 1,46];  $p=0,319$ ) (Tabelle 4-65, Abbildung 4-247).

#### *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, ohne erkrankungsbezogene Ereignisse*

Das mittlere Risiko über die Zeit für das erstmalige Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führte, war zwischen den Behandlungen nicht statistisch signifikant unterschiedlich (HR [95 %-KI]: 1,15 [0,89; 1,48];  $p=0,280$ ) (Tabelle 4-66, Abbildung 4-248).

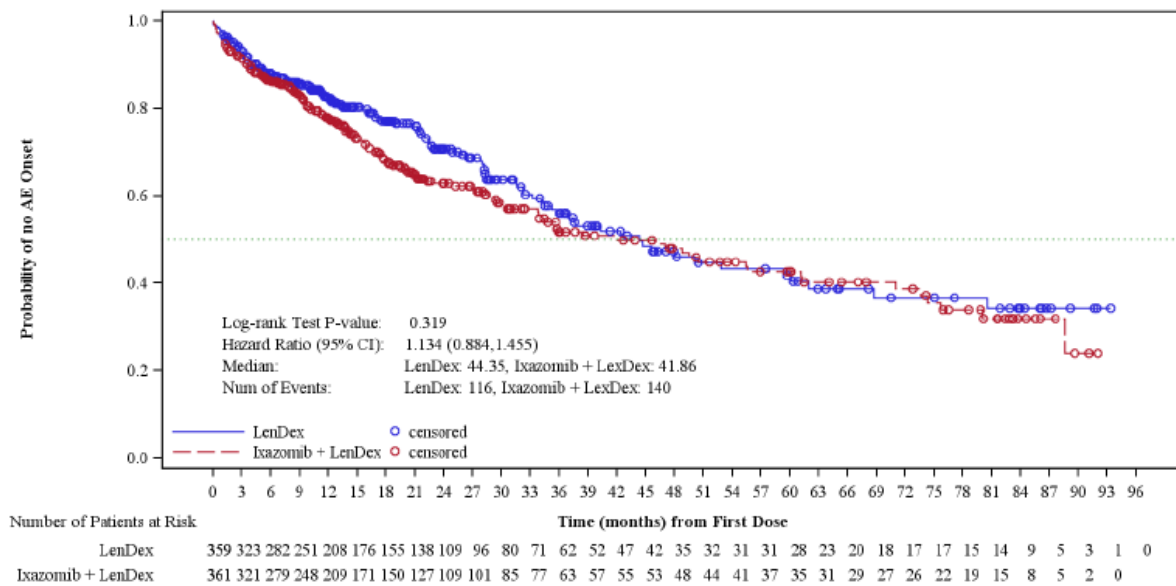


Abbildung 4-247: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führte  
 Ref.: Analysen CI6010 (23)

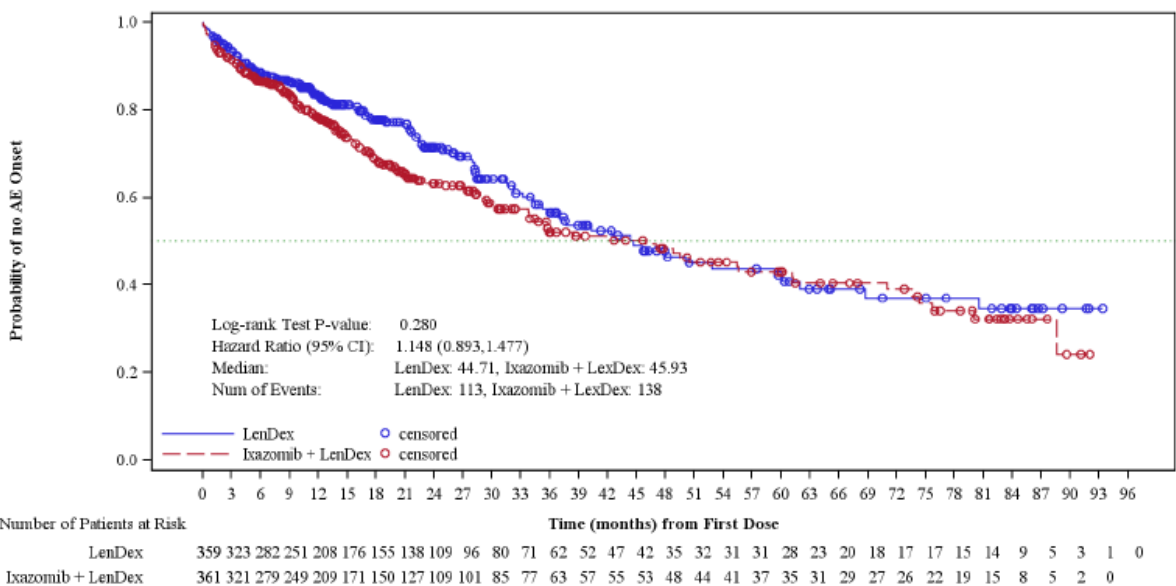


Abbildung 4-248: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führte, ohne erkrankungsbezogene Ereignisse  
 Ref.: Analysen CI6010 (23)

Die unerwünschten Ereignisse, die bei den Studienteilnehmern zum Absetzen von mindestens einem Wirkstoff des Therapieregimes führten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten, sind in Tabelle 4-71 aufgeführt. In Tabelle 4-71 sind unerwünschte Ereignisse dargestellt, die zum Absetzen einzelner Wirkstoffe des Therapieregimes führten und bei mindestens 1 % der Patienten in Bezug auf mindestens einen Wirkstoff auftraten.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene, die zum Absetzen von  $\geq 1$  Wirkstoff des Therapieregimes führten und bei  $\geq 1$  % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie: C16010</b> <b>Population: Sicherheitspopulation</b> <b>Hauptanalyse</b>	<b>Placebo + LenDex</b> <b>N=359</b>	<b>Ixazomib + LenDex</b> <b>N=361</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Patienten mit <math>\geq 1</math> unerwünschten Ereignis</b>	116 (32,3)	140 (38,8)
<b>Endpunkt nach MedDRA SOC/PT<sup>†</sup></b>		
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	12 (3,3)	30 (8,3)
Periphere sensorische Neuropathie	2 (0,6)	11 (3,0)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	13 (3,6)	21 (5,8)
Fatigue	3 (0,8)	8 (2,2)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	20 (5,6)	20 (5,5)
Septischer Schock	2 (0,6)	4 (1,1)
Pneumonie	5 (1,4)	4 (1,1)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	15 (4,2)	16 (4,4)
Thrombozytopenie	8 (2,2)	7 (1,9)
Neutropenie	4 (1,1)	3 (0,8)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	8 (2,2)	14 (3,9)
Diarrhoe	6 (1,7)	10 (2,8)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	13 (3,6)	8 (2,2)
Schlafstörung	5 (1,4)	1 (0,3)
<sup>†</sup> Ein Patient mit mehr als 1 TEAE, die zum Abbruch führten, wurde innerhalb jeder SOC/jedem PT einmal gezählt. Dex: Dexamethason; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Len: Lenalidomid; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse Ref.: Analysen C16010 (23)		

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

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene, die zum Absetzen einzelner Wirkstoffe des Therapieregimes führten und bei  $\geq 1$  % der Patienten in Bezug auf  $\geq 1$  Wirkstoff in mindestens einem Behandlungsarm auftraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: C16010 Population: Sicherheitspopulation Hauptanalyse	Placebo + LenDex N=359			Ixazomib + LenDex N=361		
	Placebo	Len	Dex	Ixazomib	Len	Dex
Patienten mit $\geq 1$ unerwünschten Ereignis	78 (21,7)	84 (23,4)	97 (27,0)	104 (28,8)	104 (28,8)	109 (30,2)
<b>Endpunkt nach MedDRA SOC/PT<sup>†</sup></b>						
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	9 (2,5)	9 (2,5)	12 (3,3)	27 (7,5)	23 (6,4)	20 (5,4)
Periphere sensorische Neuropathie	2 (0,6)	2 (0,6)	2 (0,6)	11 (3,0)	9 (2,5)	9 (2,5)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	8 (2,2)	9 (2,5)	10 (2,8)	14 (3,9)	15 (4,2)	17 (4,7)
Fatigue	2 (0,6)	2 (0,6)	3 (0,8)	6 (1,7)	7 (1,9)	7 (1,9)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	14 (3,9)	14 (3,9)	13 (3,6)	14 (3,9)	17 (4,7)	15 (4,2)
Pneumonie	4 (1,1)	4 (1,1)	4 (1,1)	2 (0,6)	3 (0,8)	2 (0,6)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	13 (3,6)	14	12 (3,3)	13 (3,6)	16 (4,4)	14 (3,9)
Thrombozytopenie	5 (1,4)	6 (1,7)	5 (1,4)	6 (1,7)	7 (1,9)	7 (1,9)
Neutropenie	4 (1,1)	4 (1,1)	4 (1,1)	3 (0,8)	3 (0,8)	3 (0,8)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	5 (1,4)	5 (1,4)	8 (2,2)	12 (3,3)	11 (3,0)	13 (3,6)
Diarrhoe	4 (1,1)	4 (1,1)	6 (1,7)	8 (2,2)	8 (2,2)	9 (2,5)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	2 (0,6)	3 (0,8)	12 (3,3)	4 (1,1)	5 (1,4)	8 (2,2)
Schlafstörung	1 (0,3)	1 (0,3)	5 (1,4)	0	0	1 (0,3)
<sup>†</sup> Ein Patient mit mehr als 1 TEAE, die zum Abbruch führten, wurde innerhalb jeder SOC/jedem PT einmal gezählt. Dex: Dexamethason; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Len: Lenalidomid; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse Ref.: Analysen C16010 (23)						



### Tod unter Behandlung

Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts vom 28. September 2020 waren 244 Patienten im Placebo-Arm (68,0 %) und 240 Patienten im Ixazomib-Arm (66,5 %) verstorben. Insgesamt starben 51 Patienten unter der Behandlung (Applikation der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum 30. Tag nach Applikation der letzten Dosis der Studienmedikation), darunter 30 Patienten im Placebo-Arm (8,4 %) und 21 Patienten im Ixazomib-Arm (5,8 %). 15 Todesfälle im Placebo-Regime (4,2 %) bzw. 12 Todesfälle im Ixazomib-Regime (3,3 %) waren auf die zugrundeliegende Erkrankung zurückzuführen, und 15 Patienten (Placebo; 4,2 %) bzw. 9 Patienten (Ixazomib; 2,5 %) verstarben aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (Tabelle 4-72). Die unerwünschten Ereignisse, die zum Tod führten sind in Tabelle 4-73 aufgeführt.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Tod unter Behandlung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie: C16010</b> <b>Population: Sicherheitspopulation</b> <b>Hauptanalyse</b>	<b>Placebo + LenDex</b> <b>N=359</b>	<b>Ixazomib + LenDex</b> <b>N=361</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Todesfälle gesamt</b>	244 (68,0)	240 (66,5)
Bedingt durch Multiples Myelom	187 (52,1)	195 (54,0)
Unerwünschtes Ereignis	15 (4,2)	10 (2,8)
Andere	42 (11,7)	35 (9,7)
<b>Tod unter Behandlung</b>	30 (8,4)	21 (5,8)
Bedingt durch Multiples Myelom	15 (4,2)	12 (3,3)
Unerwünschtes Ereignis	15 (4,2)	9 (2,5)
Andere	0	0
<b>Todesfälle während der Nachbeobachtung</b>	214 (59,6)	219 (60,7)
Bedingt durch Multiples Myelom	172 (47,9)	183 (50,7)
Unerwünschtes Ereignis	0	1 (0,3)
Andere	42 (11,7)	35 (9,7)
Dex: Dexamethason; Len: Lenalidomid Ref.: Analysen C16010 (23)		

Tabelle 4-73: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie: C16010</b> <b>Population: Sicherheitspopulation</b> <b>Hauptanalyse</b>	<b>Placebo + LenDex</b> <b>N=359</b>	<b>Ixazomib + LenDex</b> <b>N=361</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten</b>	15 (4,2)	9 (2,5)
<b>Endpunkt nach MedDRA PT</b>		
Herzversagen	1 (0,3)	0
Herzstillstand	2 (0,6)	2 (0,6)
Herzinfarkt	1 (0,3)	1 (0,3)
Akuter Herzinfarkt	0	1 (0,3)
Hirinfarkt	1 (0,3)	0
Covid-19-Pneumonie	1 (0,3)	1 (0,3)
Lungenembolie	1 (0,3)	1 (0,3)
Pneumokokken-Pneumonie	1 (0,3)	0
Septischer Schock	0	1 (0,3)
Kardiogener Schock	1 (0,3)	0
Atemversagen	1 (0,3)	0
Aortendissektion	1 (0,3)	0
Tod	1 (0,3)	0
Vollendeter Suizid	2 (0,6)	0
Hypovolämischer Schock	1 (0,3)	0
Pneumonie	0	1 (0,3)
Koma/Schlaganfall*	0	1 (0,3)
*Bei einem Patienten wurden die PTs <i>Koma</i> und <i>Schlaganfall</i> als Todesursache dokumentiert. Dex: Dexamethason; Len: Lenalidomid; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term Ref.: Analysen C16010 (23)		

*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.*

Nicht zutreffend.

#### 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.
- 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.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

*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.*

Um mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken, wurden Subgruppenanalysen der Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben, Zeit bis zur Progression, Vollständiges Ansprechen und Tiefes Ansprechen für die in Tabelle 4-74 aufgeführten Subgruppenmerkmale durchgeführt.

Die Wahl der Subgruppen und der jeweiligen Trennpunkte wurde ausführlich in Abschnitt 4.2.5.5 begründet.

Tabelle 4-74: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen in der Studie C16010

Subgruppenmerkmal	Kategorien	PFS	OS	TTP	CR	Tiefes Ansprechen
Anzahl der vorherigen Therapielinien	1 vs. 2 oder 3	●	●	○	○	○
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie	ja vs. nein	●	●	○	○	○
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss	I oder II vs. III	●	●	○	○	○
Geschlecht	männlich vs. weiblich	●	●	○	○	○
Ethnie	kaukasisch vs. nicht kaukasisch*	●	●	○	○	○
Alter	≤65 vs. 66-74 vs. ≥75	●	●	○	○	○
Bortezomib-Vortherapie	ja vs. nein	●	●	○	○	○
Region	Europa vs. Nicht-Europa <sup>#</sup>	●	●	○	○	○
Zytogenetisches Risiko	Hochrisiko vs. Nicht-Hochrisiko	●	●	○	○	○
IMiD-Vortherapie	ja vs. nein	●	●	○	○	○
Therapierefraktär gegenüber Thalidomid	ja vs. nein	●	●	○	○	○
Refraktär gegenüber der letzten Vortherapie	ja vs. nein	●	●	○	○	○
Refraktär gegenüber einer Vortherapie	ja vs. nein	●	●	○	○	○
Rezidiert, refraktär, rezidiert und refraktär	Rezidiert, refraktär, rezidiert und refraktär	●	●	○	○	○
Kreatinin-Clearance zu Baseline	<60 mL/min, ≥60 mL/min	●	●	○	○	○
ECOG-Performance Status	0 oder 1 vs. 2	●	●	○	○	○
Leberfunktion	normal (ALT und/oder AST <1) vs. eingeschränkt (ALT <u>und</u> AST ≥1)	●	●	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse						

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CR: Vollständiges Ansprechen; IMiD: immunmodulierende Substanz; ISS: International Staging System; OS: Gesamtüberleben;  
\*Gemäß statistischem Analyseplan (SAP) wurde das Subgruppenmerkmal Ethnie unterteilt in *weiß, afroamerikanisch, asiatisch* und *andere*. Um den bestmöglichen Bezug zum deutschen Versorgungskontext herzustellen, wurde die Ethnie in den Subgruppenanalysen für das vorliegende Dossier in die Kategorien *kaukasisch* und *nicht kaukasisch* unterteilt.  
#Gemäß SAP wurde das Subgruppenmerkmal Region unterteilt in *Nordamerika, Europa, Asien* und *andere*. Um den bestmöglichen Bezug zum deutschen Versorgungskontext herzustellen, wurde die Region in den Subgruppenanalysen für das vorliegende Dossier in die Kategorien *Europa* und *Nicht-Europa* unterteilt.  
Ref.: Analysen C16010 (23)

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-75 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.

Tabelle 4-75: Ergebnis der Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie C16010

Endpunkt Subgruppenmerkmal	Gesamtüberleben Interaktions-p-Wert*	PFS Interaktions-p-Wert*	Zeit bis zur Progression Interaktions-p-Wert*	Vollständiges Ansprechen Interaktions-p-Wert*	Tiefes Ansprechen Interaktions-p-Wert*
Anzahl der vorherigen Therapielinien	0,3230	<b>0,0282</b>	<b>0,0289</b>	<b>0,0159</b>	<b>0,0188</b>
Proteasom-Inhibitor-Vortherapie	0,3341	0,8947	0,7411	0,3504	0,4824
Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss	0,3998	0,6376	0,6448	0,6725	0,2776
Geschlecht	0,6298	0,4791	0,6110	0,3217	0,5488
Ethnie	0,2246	0,8913	0,7736	0,4525	0,4980
Alter	0,2367	0,9914	0,9212	0,7549	0,8451
Bortezomib-Vortherapie	<b>0,0424</b>	0,5579	0,4622	0,6238	0,5523
Region	0,5683	0,7989	0,6435	0,3214	0,3693
Zytogenetisches Risiko	0,3949	0,1279	0,3581	0,1063	<b>0,0302</b>
IMiD-Vortherapie	0,9659	0,4614	0,4224	0,5331	0,4220
Therapieresistent gegenüber Thalidomid	0,4622	0,6508	0,3798	0,9126	0,7347
Refraktär gegenüber der letzten Vortherapie	0,2195	0,7012	0,4976	0,3220	0,8610
Refraktär gegenüber einer Vortherapie	0,3483	0,7075	0,8757	0,9527	0,9083
Rezidiert, refraktär, rezidiert und refraktär	0,2580	0,5028	0,7076	0,5718	0,9582
Kreatinin-Clearance zu Baseline	0,6367	0,1070	0,2100	0,5876	0,2933
ECOG-Performance Status	0,3905	0,9114	0,8296	N/A	0,1057
Leberfunktion	0,8902	0,9311	0,8872	0,7801	0,8717
*berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) als Stratifizierungsfaktoren und Behandlung, Subgruppenvariable sowie dem Interaktionsterm Subgruppenvariable*Behandlung als Kovariablen					



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

<b>Endpunkt Subgruppenmerkmal</b>	<b>Gesamtüberleben Interaktions-p-Wert*</b>	<b>PFS Interaktions-p-Wert*</b>	<b>Zeit bis zur Progression Interaktions-p-Wert*</b>	<b>Vollständiges Ansprechen Interaktions-p-Wert*</b>	<b>Tiefes Ansprechen Interaktions-p-Wert*</b>
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; IMiD: immunmodulierende Substanz; N/A: nicht auswertbar; PFS: Progressionsfreies Überleben Ref.: Analysen C16010 (23)					

*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.*

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden nachfolgend separat für jeden untersuchten Endpunkt berichtet, wobei jeweils zwischen Subgruppenanalysen mit statistisch signifikanter Interaktion und Subgruppenanalysen ohne statistisch signifikante Interaktion unterschieden wird.

#### *Sensitivitätsanalysen*

Um die Robustheit der Ergebnisse der Subgruppenanalysen einzuschätzen, wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- Für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben und Zeit bis zur Progression wurde der Behandlungseffekt der Ixazomib-Kombination im Vergleich zur Placebo-Kombination für die jeweiligen Subgruppenausprägungen anhand eines separaten stratifizierten Cox-Regressionsmodells mit Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) als Stratifizierungsfaktoren und Behandlung als Kovariable geschätzt. Anschließend wurde die statistische Signifikanz des Behandlungseffekts mit einem stratifizierten Log-rank-Tests, stratifiziert nach Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III), überprüft.
- Für die dichotomen Endpunkte Vollständiges Ansprechen und Tiefes Ansprechen wurde der entsprechende Behandlungseffekt für die jeweiligen Subgruppenausprägungen anhand eines separaten logistischen Regressionsmodells mit Behandlung sowie den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-

Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) als Kovariablen geschätzt. Anschließend wurde die statistische Signifikanz des Behandlungseffekts mit einem Cochran–Mantel–Haenszel-Test, stratifiziert nach Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III), überprüft.

Sensitivitätsanalysen sind nachfolgend nur für Subgruppenmerkmale dargestellt, bei denen eine statistisch signifikante Interaktion vorliegt. Die übrigen Sensitivitätsanalysen finden sich im Dokument „Analysen C16010“ (23).

**Gesamtüberleben***Subgruppen mit statistisch signifikanter Interaktion*

Tabelle 4-76: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikanter Interaktion für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: C16010	Finale Analyse				
	Placebo + LenDex		Ixazomib + LenDex		Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex
Endpunkt: Gesamtüberleben	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert <sup>#</sup>
<b>Bortezomib-Vortherapie</b> Interaktions-p-Wert: 0,0424					
ja	165/250 (66,0)	56,9	176/248 (71,0)	52,2	1,06 [0,85; 1,31] 0,5990
nein	79/112 (70,5)	47,1	64/112 (57,1)	63,5	0,70 [0,50; 0,98] 0,0382
<b>Sensitivitätsanalyse</b>					
<b>Bortezomib-Vortherapie</b> Interaktions-p-Wert: 0,0424	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>†</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>§</sup>
ja	165/250 (66,0)	56,9	176/248 (71,0)	52,2	1,06 [0,85; 1,31] 0,6176
nein	79/112 (70,5)	47,1	64/112 (57,1)	63,5	0,74 [0,53; 1,03] 0,0759
*basierend auf einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell mit Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) als Stratifizierungsfaktoren und Behandlung, Subgruppenvariable sowie dem Interaktionsterm Subgruppenvariable*Behandlung als Kovariablen					
<sup>#</sup> basierend auf dem Wald-Test des Interaktionsmodells aus*					
<sup>†</sup> basierend auf dem für die jeweilige Subgruppenausprägung separaten stratifizierten Cox-Regressionsmodell mit Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) als Stratifizierungsfaktoren					
<sup>§</sup> basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test, stratifiziert nach Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) für die jeweilige Subgruppenausprägung					
ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht					
Ref.: Analysen C16010 (23)					

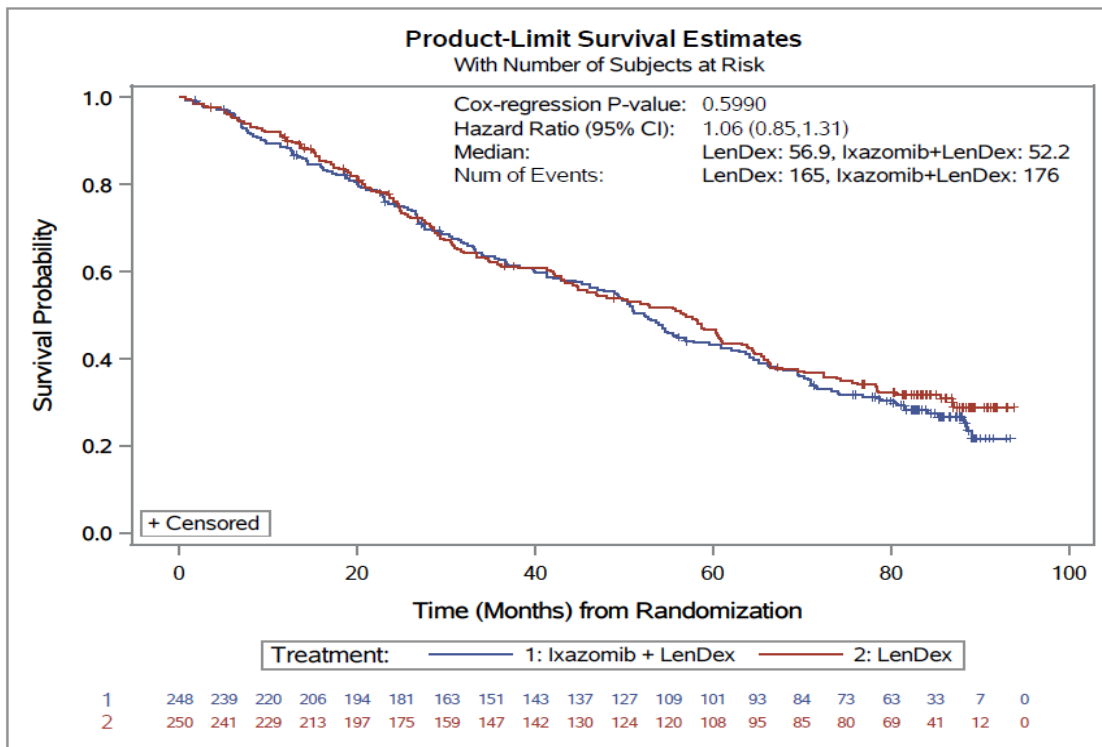


Abbildung 4-249 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten mit Bortezomib-Vortherapie

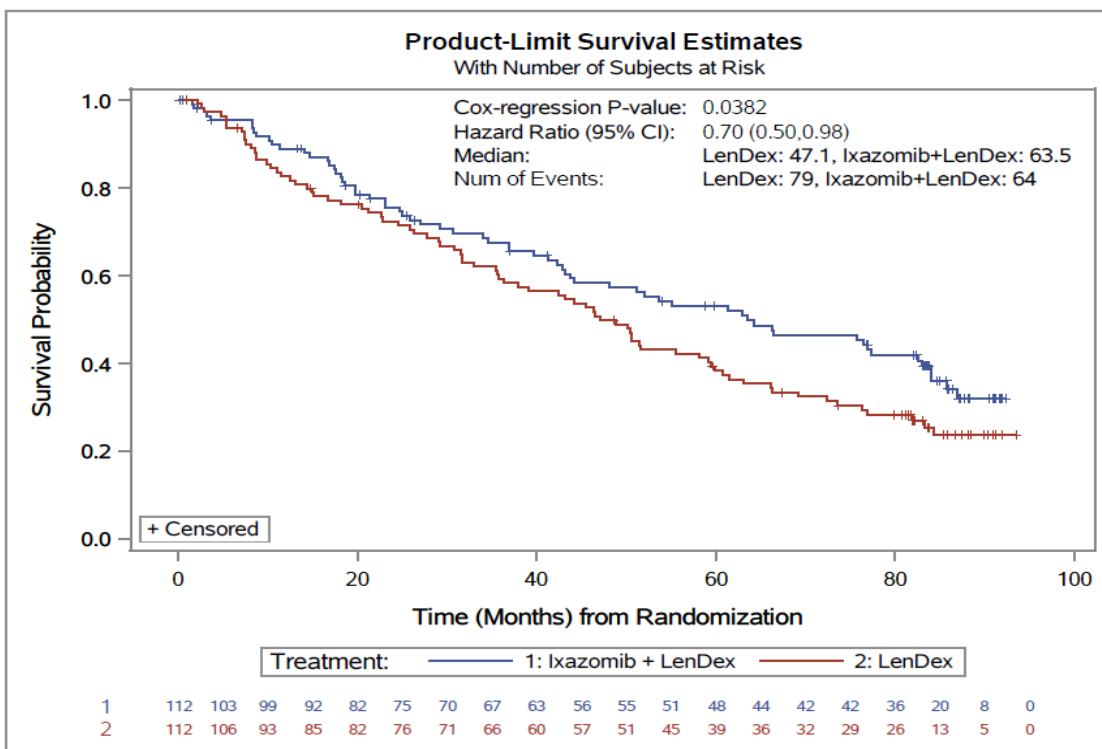


Abbildung 4-250 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten ohne Bortezomib-Vortherapie

*Subgruppen ohne statistisch signifikante Interaktion*

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Subgruppenanalysen ohne statistisch signifikante Interaktion für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: C16010	Finale Analyse				
	Placebo + LenDex		Ixazomib + LenDex		Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex
Endpunkt: Gesamtüberleben	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
<b>Anzahl der vorherigen Therapielinien</b> Interaktions-p-Wert: 0,3230					
1	140/213 (65,7)	58,3	136/212 (64,2)	54,3	1,02 [0,80; 1,29] 0,8988
2 oder 3	104/149 (69,8)	43,0	104/148 (70,3)	53,0	0,85 [0,64; 1,11] 0,2322
<b>Proteasom-Inhibitor-Vortherapie</b> Interaktions-p-Wert: 0,3341					
ja	169/253 (66,8)	55,8	173/250 (69,2)	53,0	0,99 [0,80; 1,23] 0,9570
nein	75/109 (68,8)	50,4	67/110 (60,9)	55,4	0,82 [0,59; 1,14] 0,2378
<b>Geschlecht</b> Interaktions-p-Wert: 0,6298					
männlich	141/202 (69,8)	47,0	150/207 (72,5)	52,0	0,97 [0,77; 1,22] 0,7695
weiblich	103/160 (64,4)	58,1	90/153 (58,8)	62,1	0,88 [0,66; 1,17] 0,3908
<b>Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss</b> Interaktions-p-Wert: 0,3998					
I oder II	207/318 (65,1)	57,7	202/314 (64,3)	59,5	0,97 [0,80; 1,18] 0,7566
III	37/44 (84,1)	23,6	38/46 (82,6)	27,6	0,78 [0,49; 1,25] 0,2986
<b>Ethnie</b> Interaktions-p-Wert: 0,2246					
kaukasisch	202/303 (66,7)	55,5	215/312 (68,9)	53,6	0,99 [0,81; 1,20] 0,8878
nicht kaukasisch	32/46 (69,6)	39,1	24/43 (55,8)	53,9	0,69 [0,41; 1,18] 0,1780
<b>Alter</b> Interaktions-p-Wert: 0,2367					

Studie: C16010	Finale Analyse				
	Placebo + LenDex		Ixazomib + LenDex		Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex
Endpunkt: Gesamtüberleben	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
≤65	111/176 (63,1)	60,4	106/168 (63,1)	54,9	1,04 [0,80;1,36] 0,7596
66-74	85/125 (68,0)	46,9	93/145 (64,1)	56,7	0,78 [0,58;1,05] 0,0985
≥75	48/61 (78,7)	37,9	41/47 (87,2)	36,9	1,14 [0,74;1,75] 0,5513
<b>Region</b>					
<b>Interaktions-p-Wert: 0,5683</b>					
Europa	161/236 (68,2)	51,6	172/247 (69,6)	52,4	0,97 [0,78; 1,21] 0,8013
Nicht-Europa	83/126 (65,9)	51,8	68/113 (60,2)	62,1	0,87 [0,63; 1,20] 0,3943
<b>Zytopenetisches Risiko</b>					
<b>Interaktions-p-Wert: 0,3949</b>					
Hochrisiko	48/62 (77,4)	30,9	57/75 (76,0)	46,9	0,83 [0,56;1,23] 0,3599
Standard	140/216 (64,8)	55,8	123/200 (61,5)	56,9	0,87 [0,68;1,11] 0,2659
unbekannt	56/84 (66,7)	59,5	60/85 (70,6)	53,6	1,15 [0,80;1,66] 0,4552
<b>IMiD-Vortherapie</b>					
<b>Interaktions-p-Wert: 0,9659</b>					
ja	138/204 (67,6)	50,5	130/193 (67,4)	52,4	0,94 [0,73;1,19] 0,5950
nein	106/158 (67,1)	56,6	110/167 (65,9)	54,3	0,94 [0,72;1,24] 0,6722
<b>Therapierefraktär gegenüber Thalidomid</b>					
<b>Interaktions-p-Wert: 0,4622</b>					
ja	36/50 (72,0)	31,7	26/39 (66,7)	42,2	0,79 [0,47;1,31] 0,3649
nein	208/312 (66,7)	57,7	214/321 (66,7)	54,3	0,97 [0,80;1,17] 0,7490
<b>Refraktär gegenüber der letzten Vortherapie</b>					
<b>Interaktions-p-Wert: 0,2195</b>					
ja	40/58 (69,0)	35,5	36/59 (61,0)	49,0	0,72 [0,45; 1,14] 0,1616

Studie: C16010	Finale Analyse				
	Placebo + LenDex		Ixazomib + LenDex		Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex
Endpunkt: Gesamtüberleben	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
nein	204/304 (67,1)	56,9	204/301 (67,8)	54,3	0,99 [0,81; 1,20] 0,8818
<b>Refraktär gegenüber einer Vortherapie</b> <b>Interaktions-p-Wert: 0,3483</b>					
ja	56/83 (67,5)	35,5	54/82 (65,9)	52,2	0,80 [0,55; 1,17] 0,2498
Nein	188/279 (67,4)	57,7	186/278 (66,9)	53,9	0,98 [0,80; 1,21] 0,8734
<b>Rezidiert, refraktär, rezidiert und refraktär</b> <b>Interaktions-p-Wert: 0,2580</b>					
rezidiert	188/279 (67,4)	57,7	186/278 (66,9)	53,9	0,98 [0,80; 1,21] 0,8715
refraktär	30/40 (75,0)	32,0	21/40 (52,5)	51,0	0,60 [0,34; 1,06] 0,0767
rezidiert und refraktär	26/43 (60,5)	44,2	33/42 (78,6)	54,3	1,03 [0,61; 1,74] 0,9157
<b>Kreatinin-Clearance zu Baseline</b> <b>Interaktions-p-Wert: 0,6367</b>					
<60 mL/min	71/101 (70,3)	47,1	59/79 (74,7)	41,2	1,02 [0,72; 1,45] 0,9096
≥60 mL/min	173/261 (66,3)	56,3	181/281 (64,4)	57,8	0,92 [0,75; 1,14] 0,4664
<b>ECOG-Performance Status</b> <b>Interaktions-p-Wert: 0,3905</b>					
0 oder 1	224/334 (67,1)	55,8	217/336 (64,6)	54,9	0,93 [0,76; 1,12] 0,4436
2	17/24 (70,8)	28,3	18/18 (100)	22,9	1,26 [0,64; 2,49] 0,4976
<b>Leberfunktion</b> <b>Interaktions-p-Wert: 0,8902</b>					
normal	233/349 (66,8)	51,6	234/353 (66,3)	53,6	0,95 [0,79; 1,14] 0,5602
eingeschränkt	11/13 (84,6)	57,7	6/7 (85,7)	54,3	0,88 [0,32; 2,40] 0,8051



Studie: C16010	Finale Analyse				
	Placebo + LenDex		Ixazomib + LenDex		Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex
Endpunkt: Gesamtüberleben	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
<p>Hazard Ratio und p-Wert basieren auf einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell mit Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) als Stratifizierungsfaktoren und Behandlung, Subgruppenvariable s sowie dem Interaktionsterm Subgruppenvariable*Behandlung als Kovariablen</p> <p>ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht</p> <p>Ref.: Analysen C16010 (23)</p>					

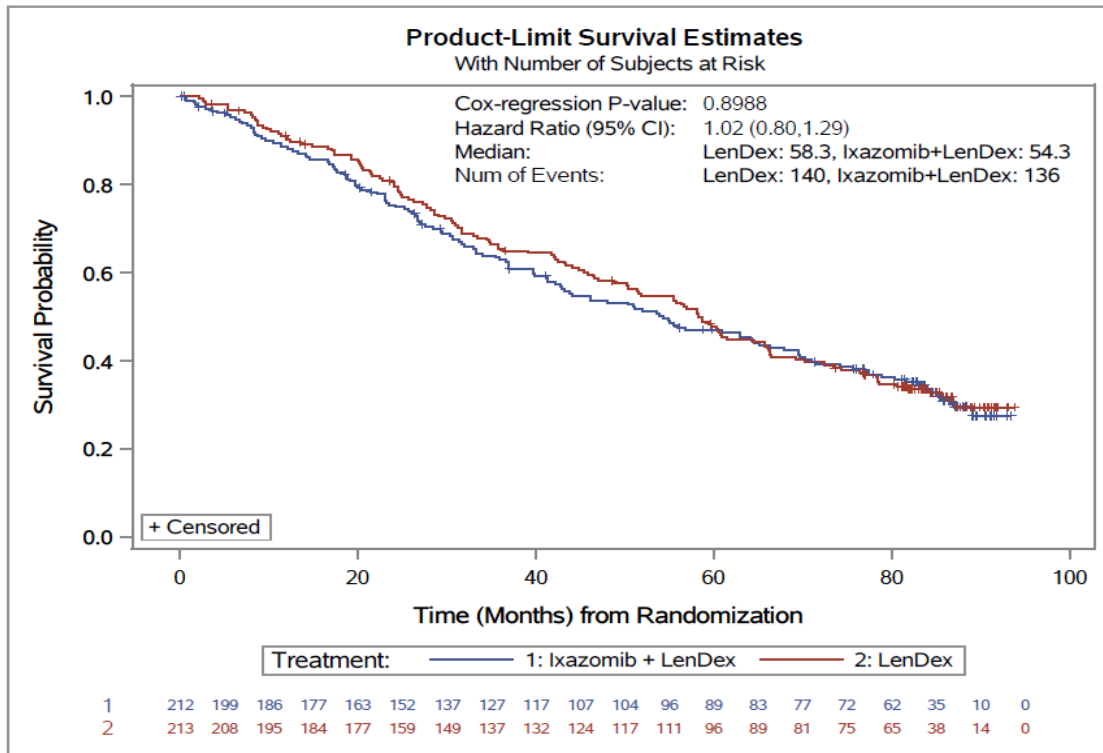


Abbildung 4-251 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten mit 1 Vortherapie

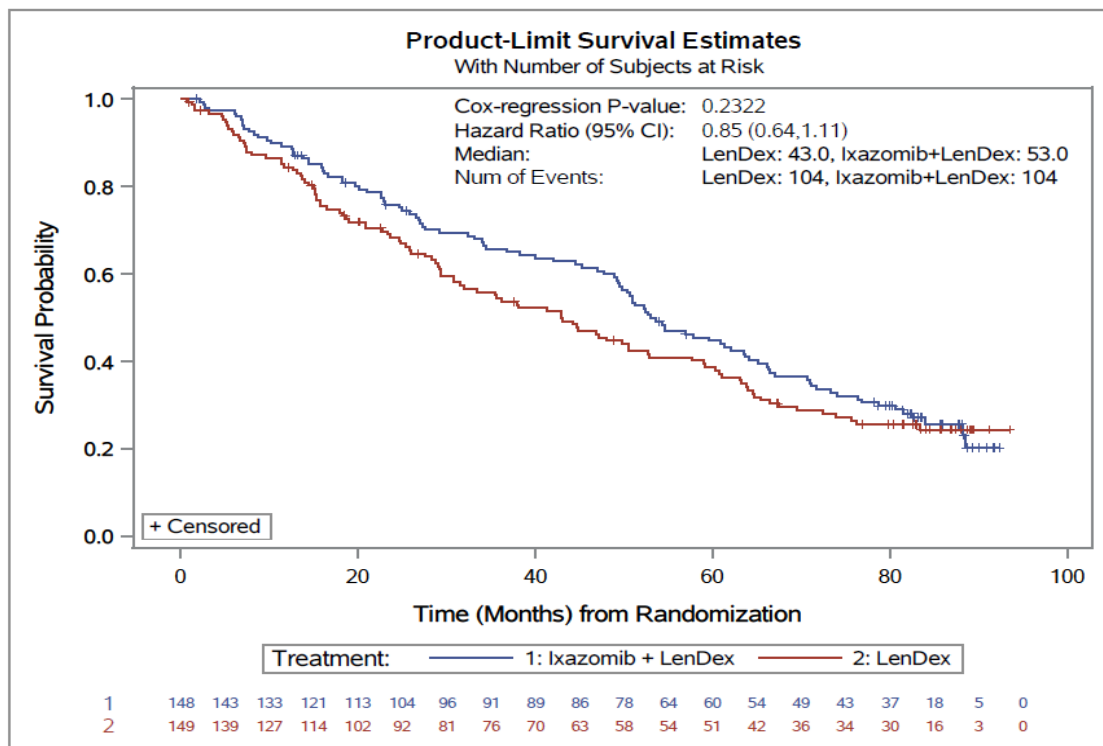


Abbildung 4-252 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten mit  $\geq 2$  Vortherapien

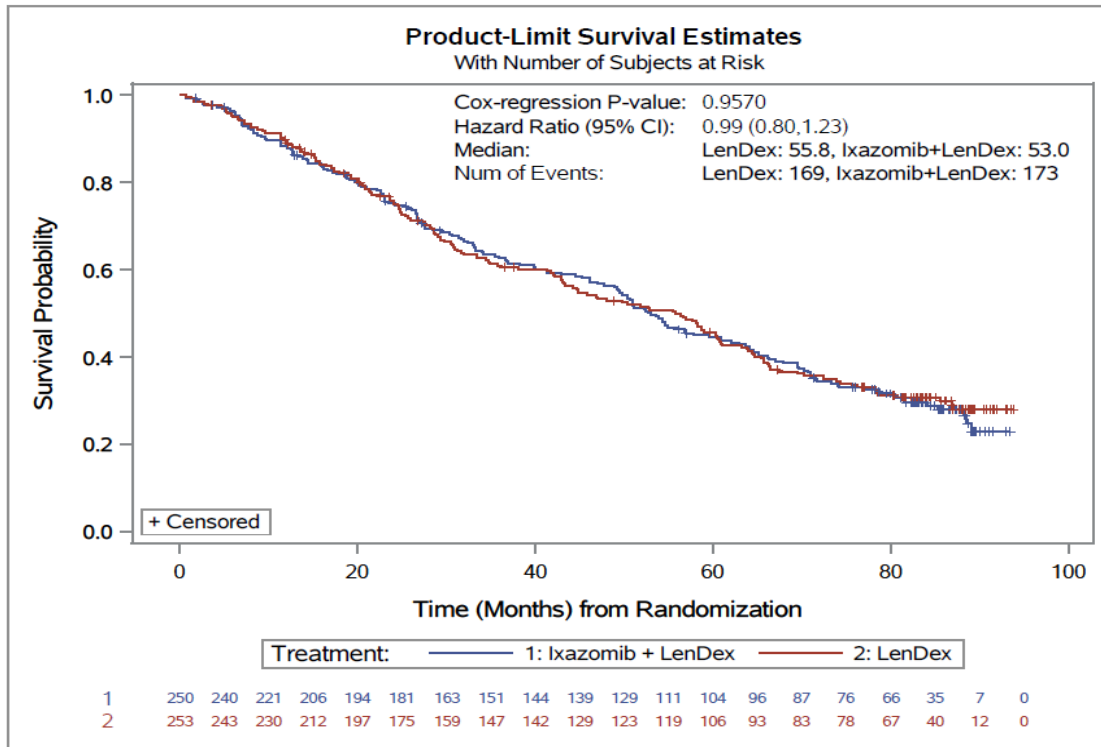


Abbildung 4-253 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten mit Proteasom-Inhibitor-Vortherapie

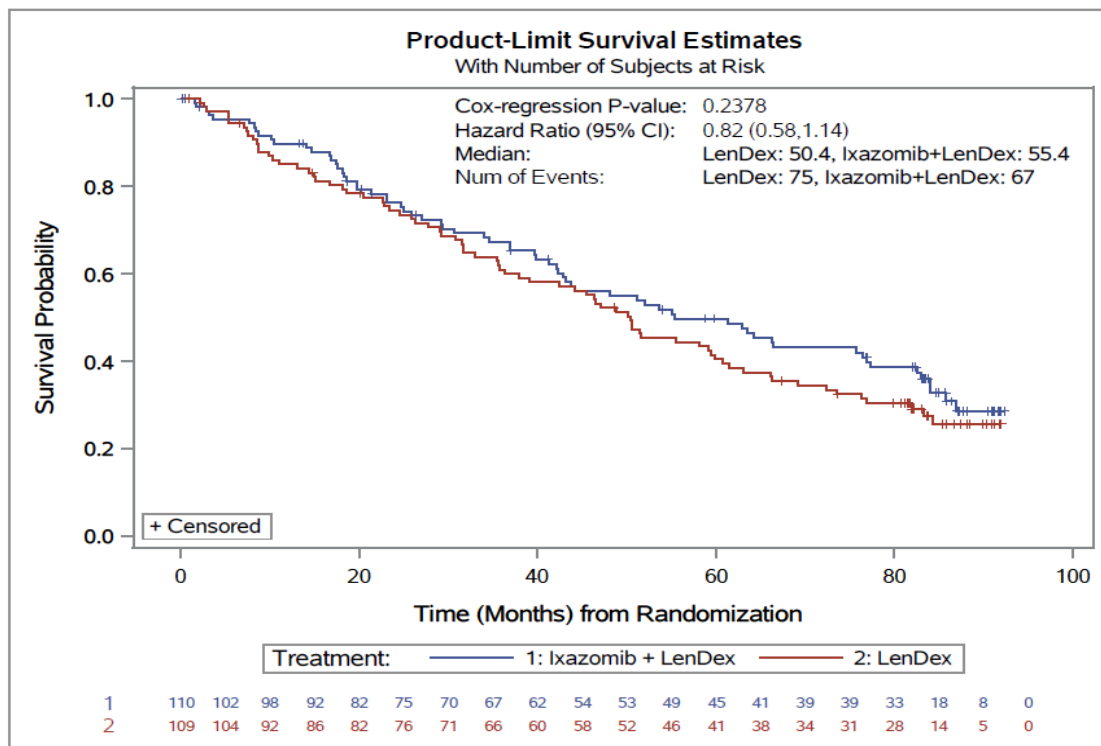


Abbildung 4-254 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten ohne Proteasom-Inhibitor-Vortherapie

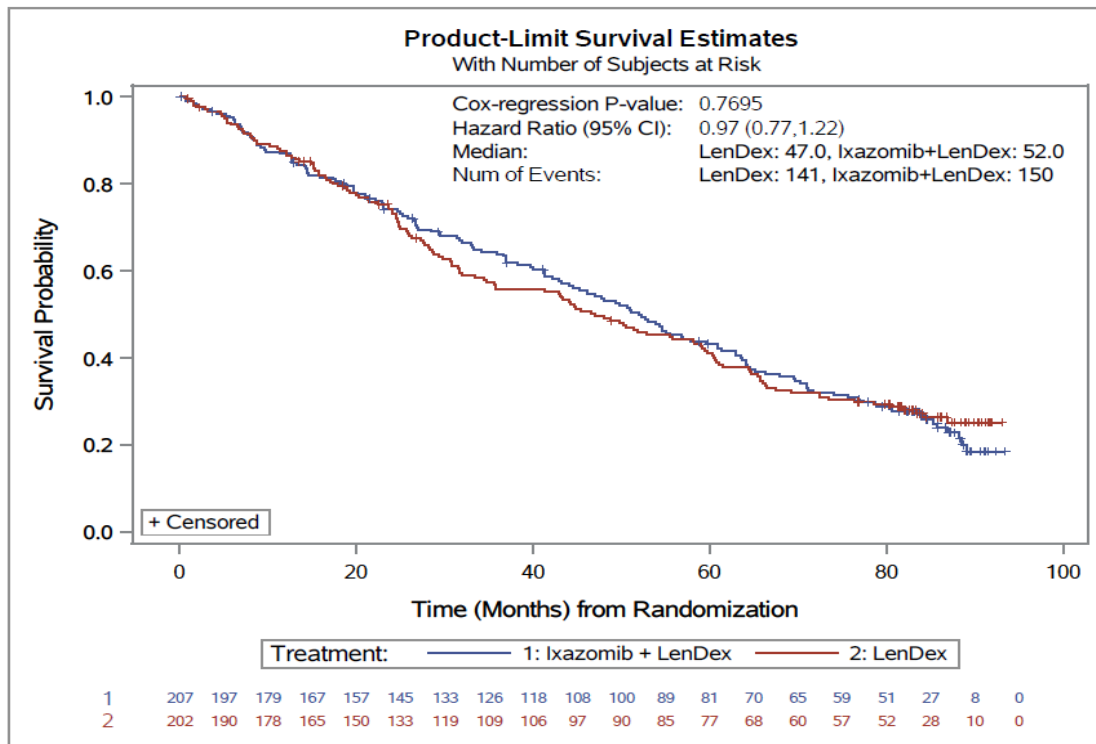


Abbildung 4-255 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – männliche Patienten

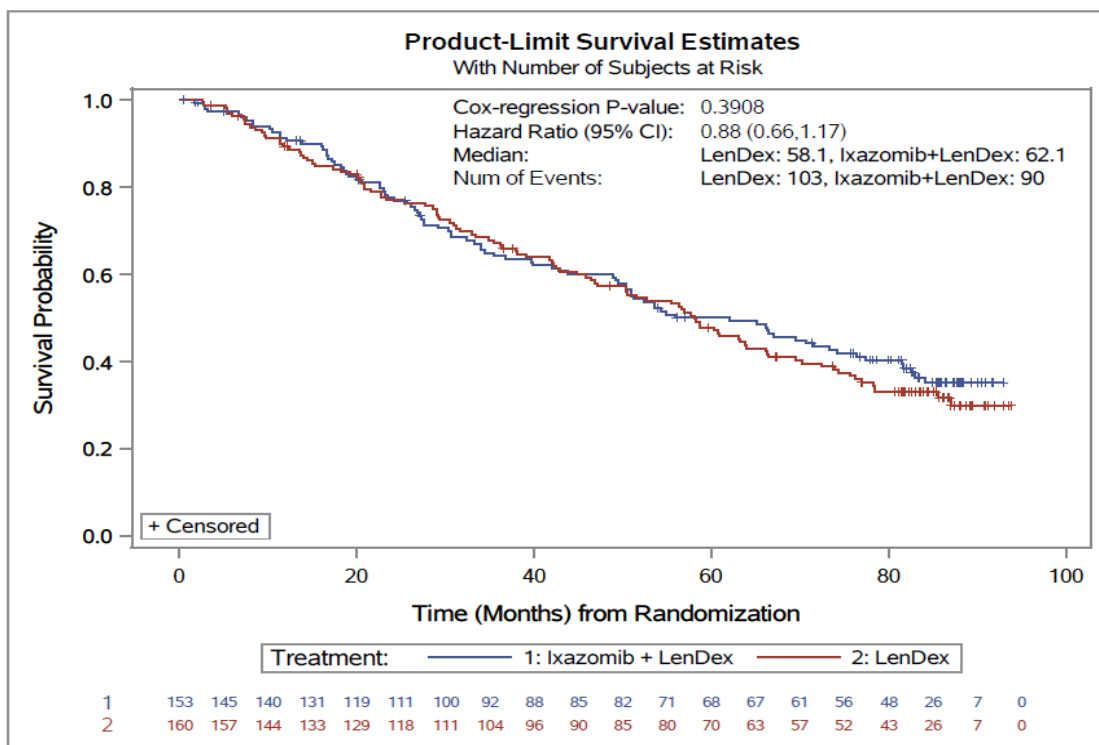


Abbildung 4-256 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – weibliche Patienten

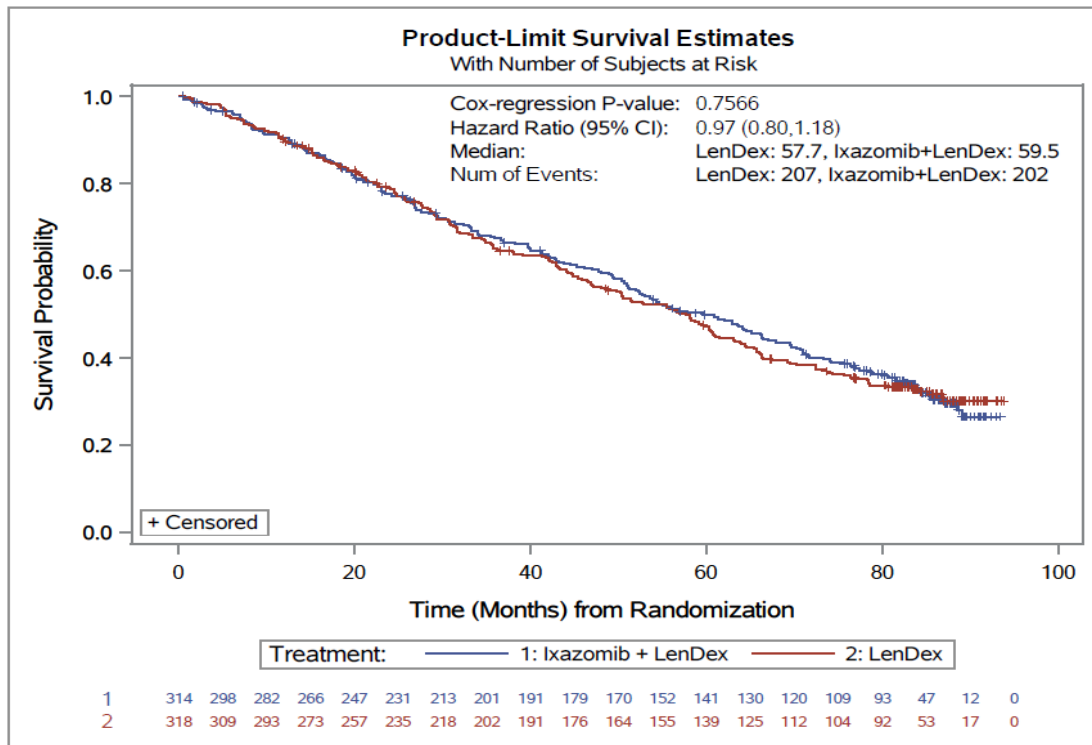


Abbildung 4-257 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten im ISS-Stadium I oder II

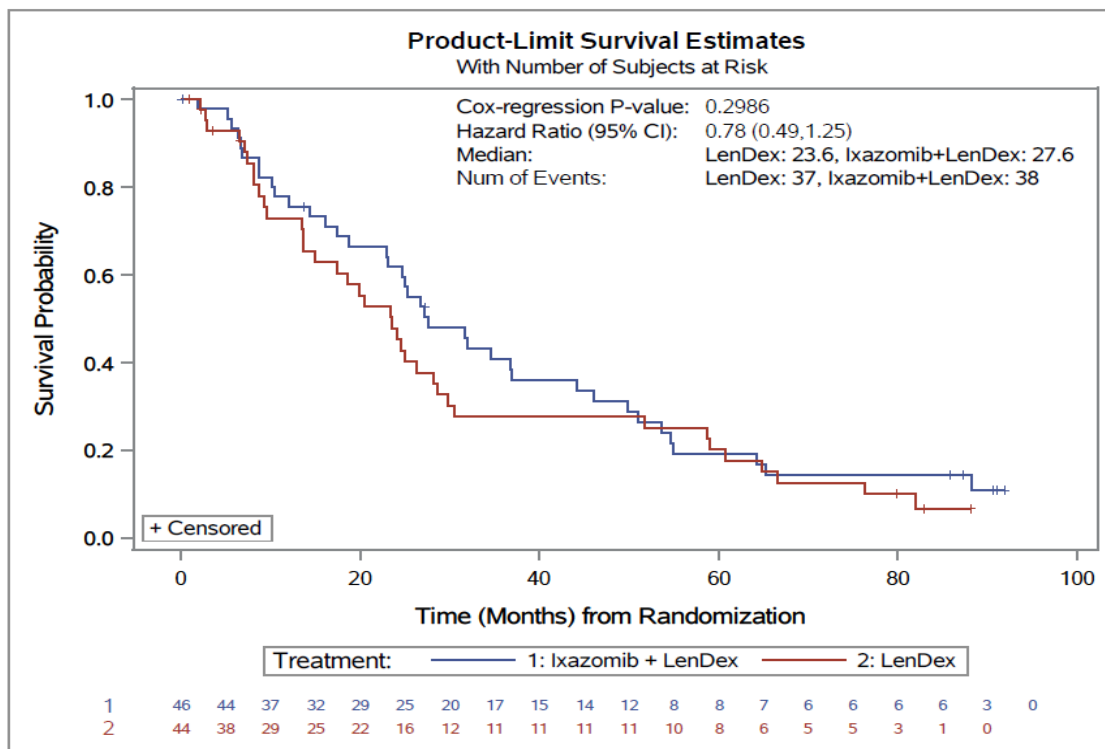


Abbildung 4-258 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten im ISS-Stadium III

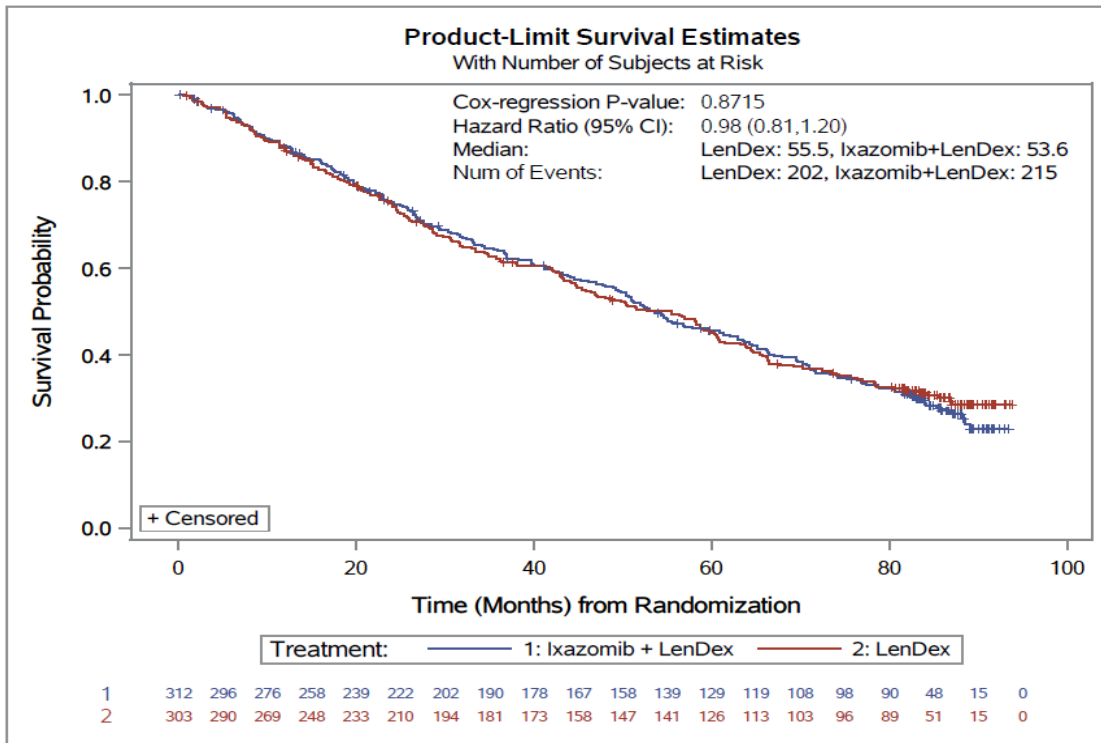


Abbildung 4-259 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – kaukasische Patienten

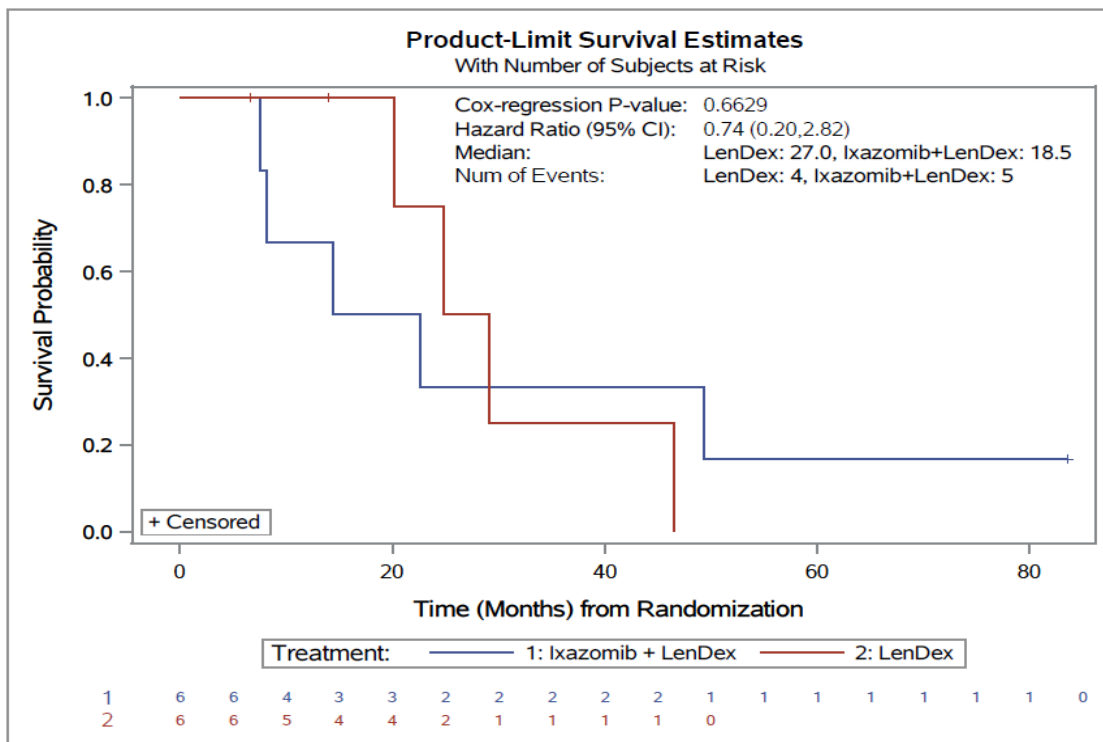


Abbildung 4-260 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – nichtkaukasische Patienten

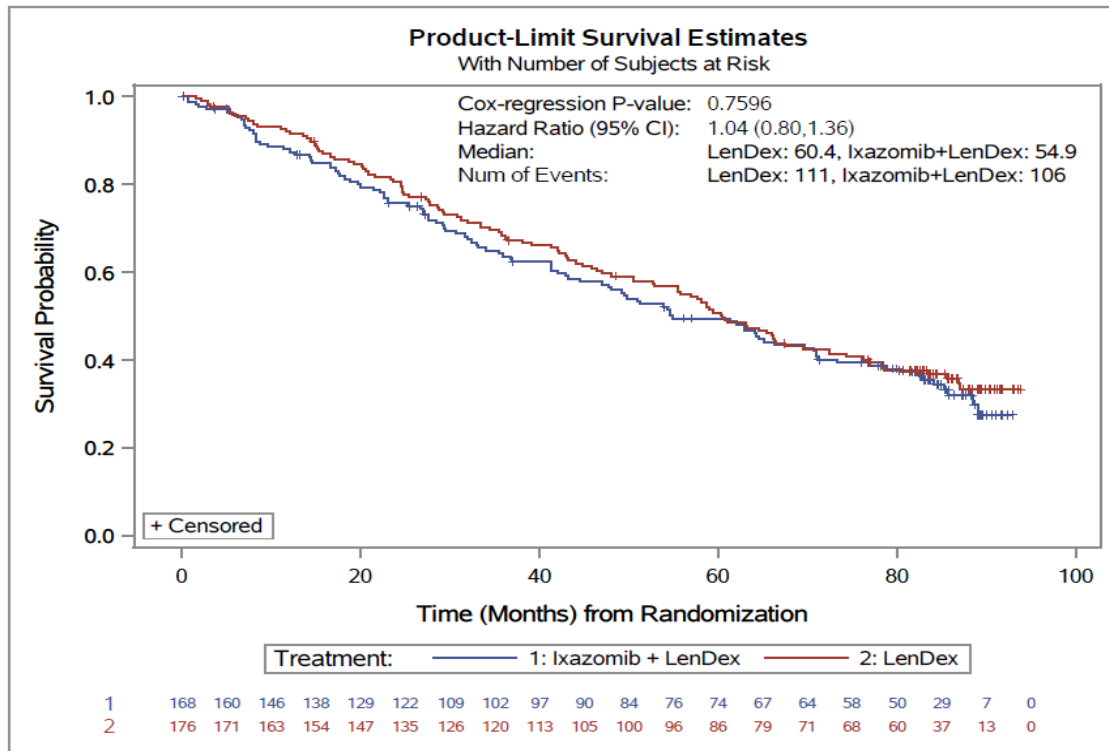


Abbildung 4-261 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten im Alter von ≤ 65 Jahren

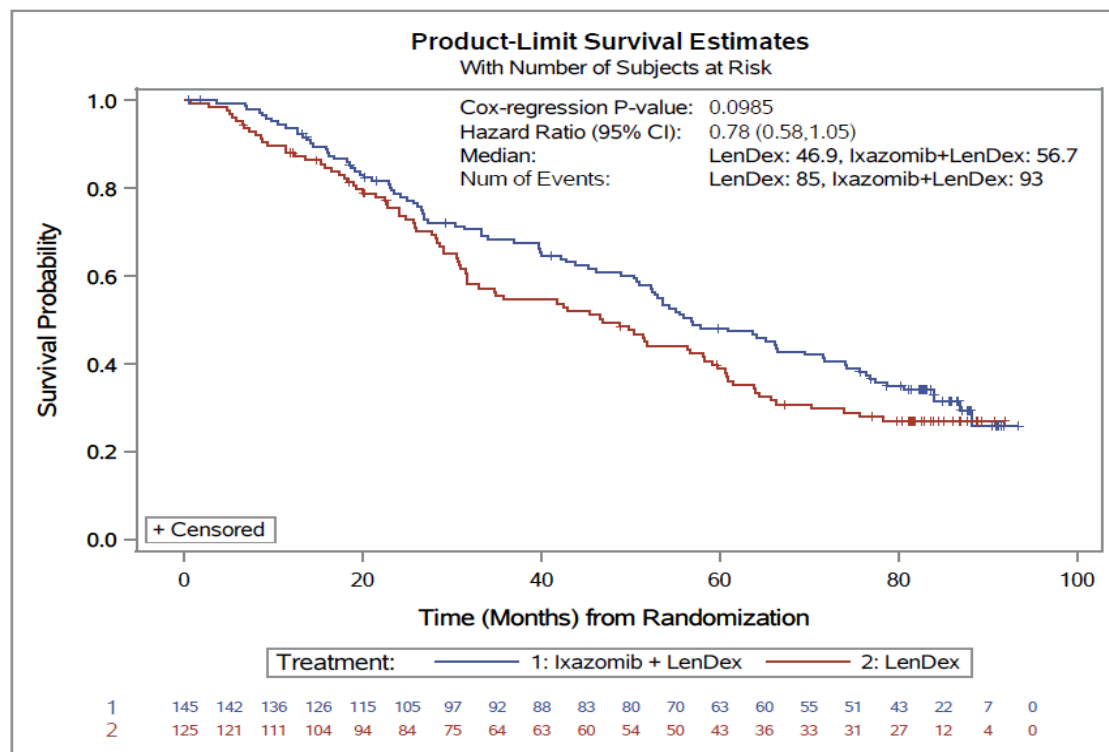


Abbildung 4-262 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten im Alter von 66-74 Jahren

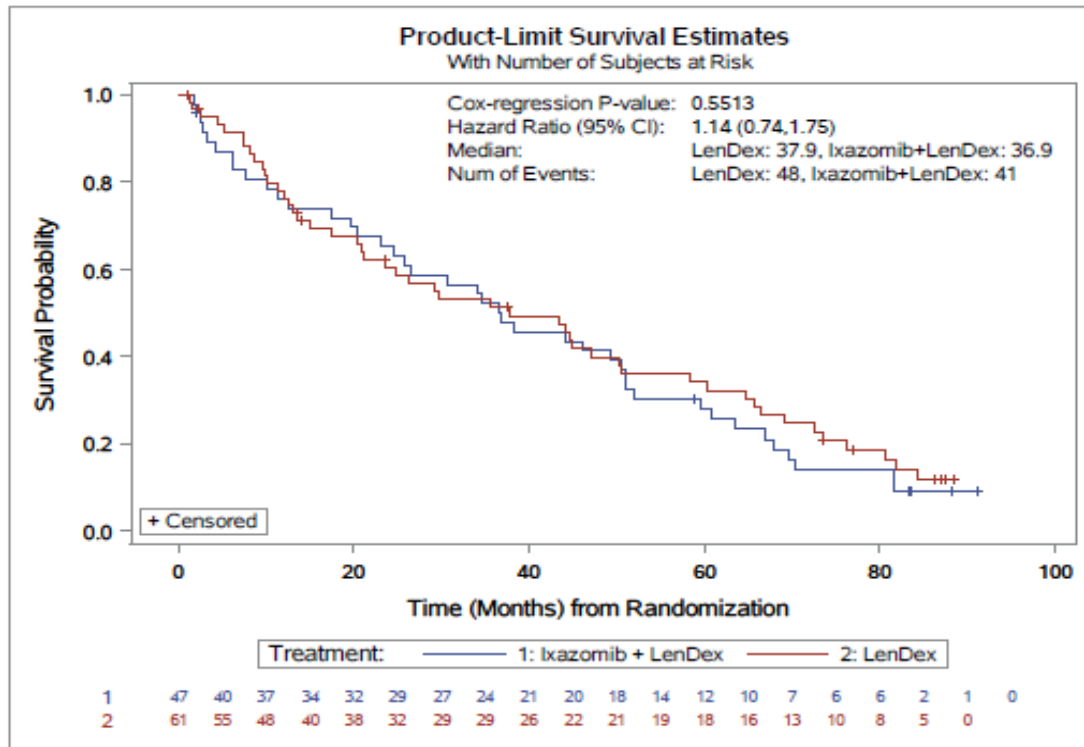


Abbildung 4-263 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten im Alter von  $\geq 75$  Jahren

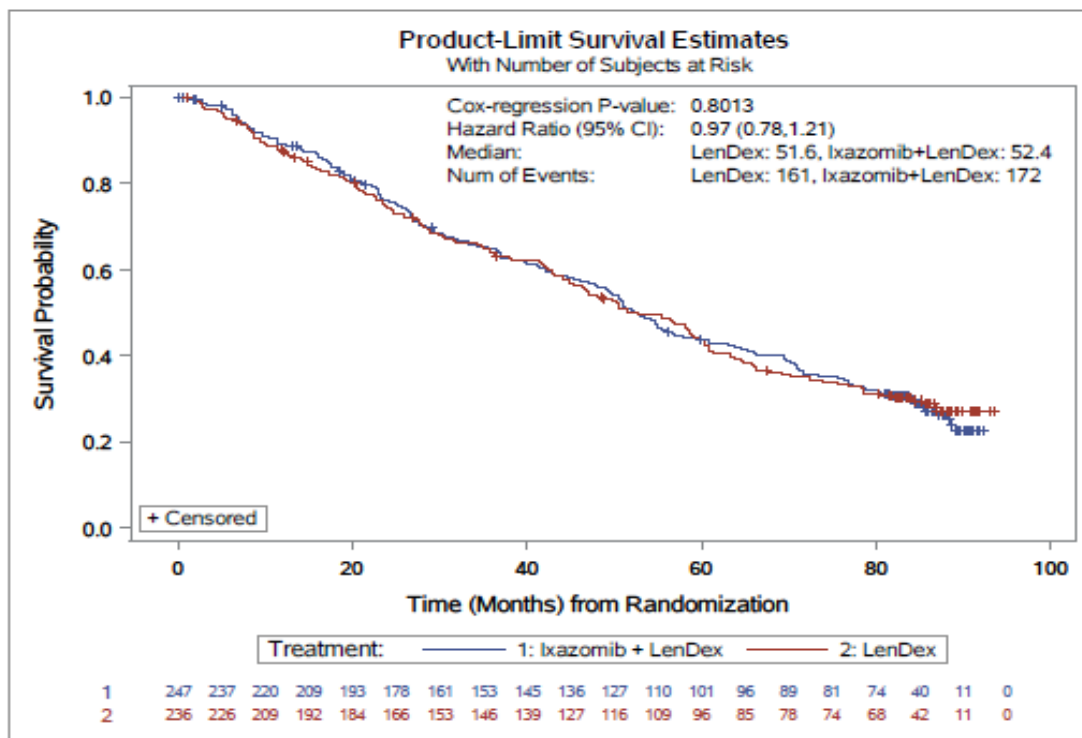


Abbildung 4-264 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten aus Europa



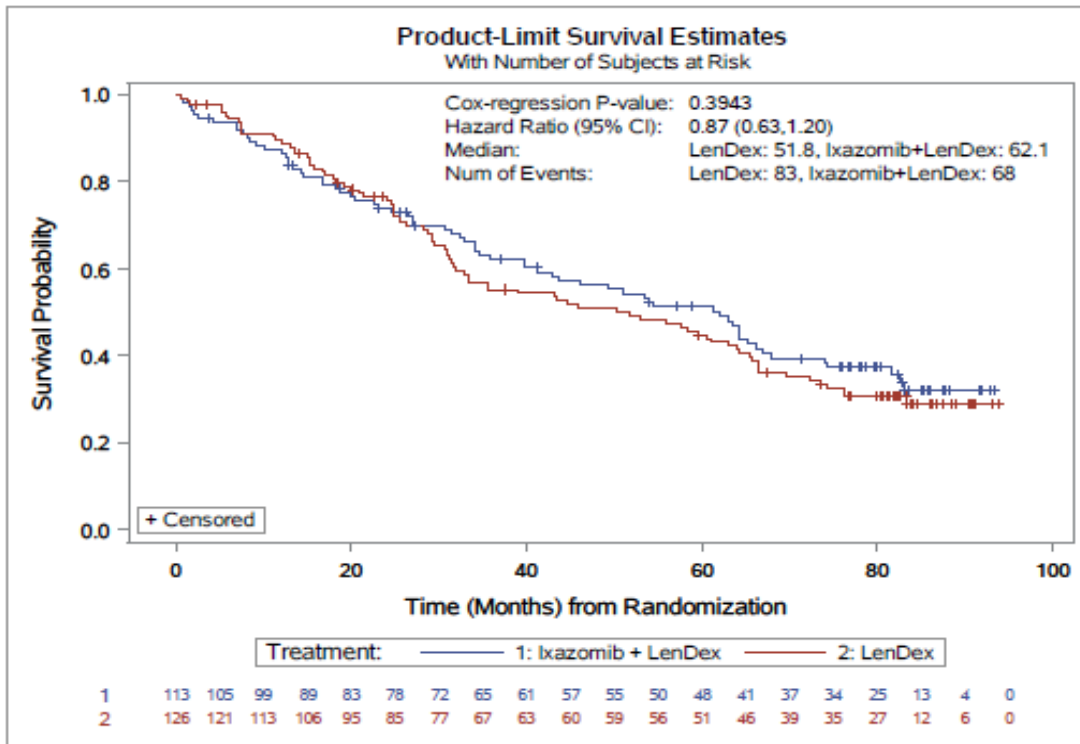


Abbildung 4-265 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten aus anderen Regionen („Nicht-Europa“)

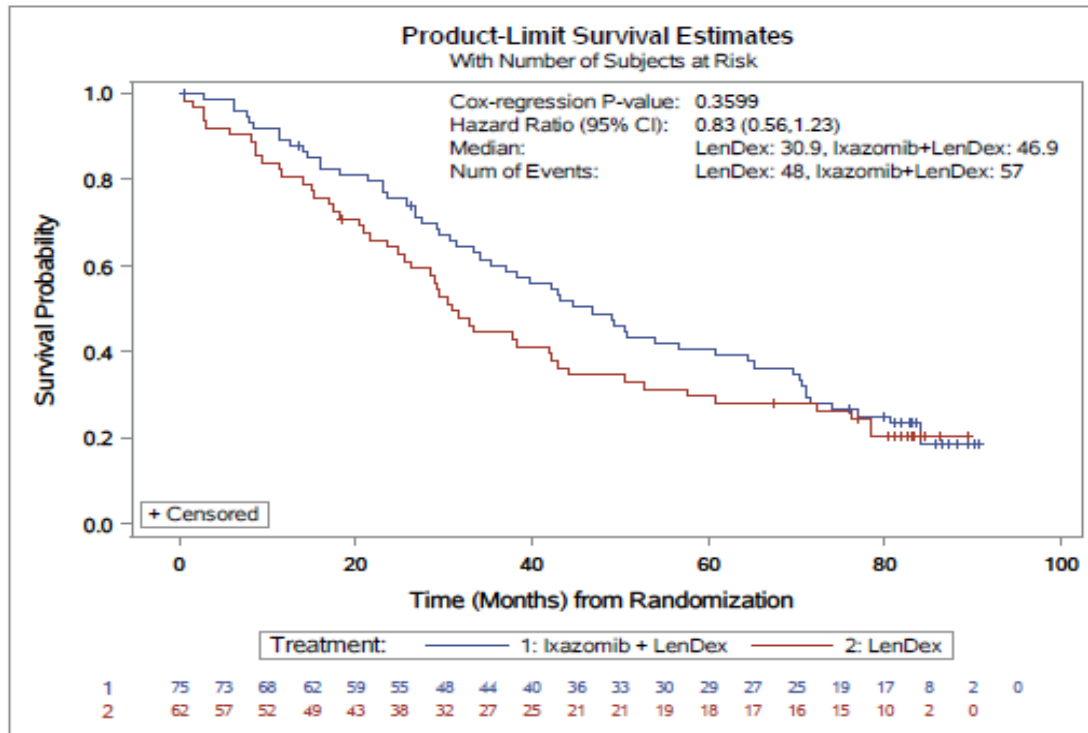


Abbildung 4-266 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik

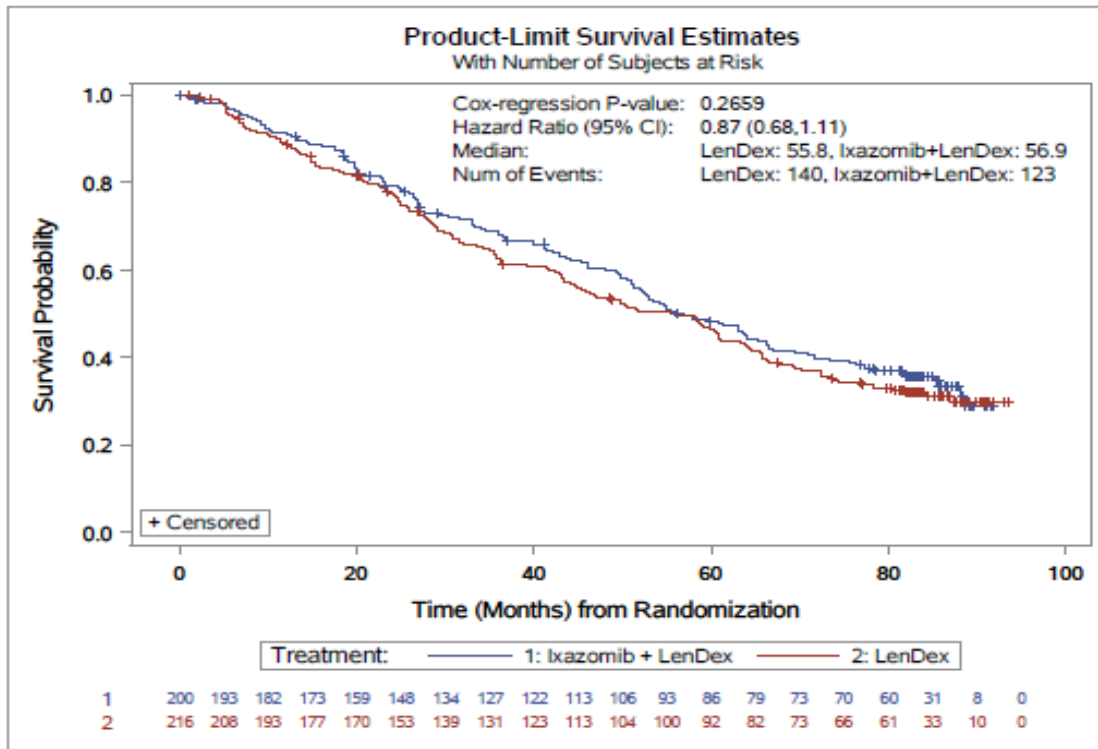


Abbildung 4-267 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten ohne Hochrisiko-Zytogenetik („Standard“)

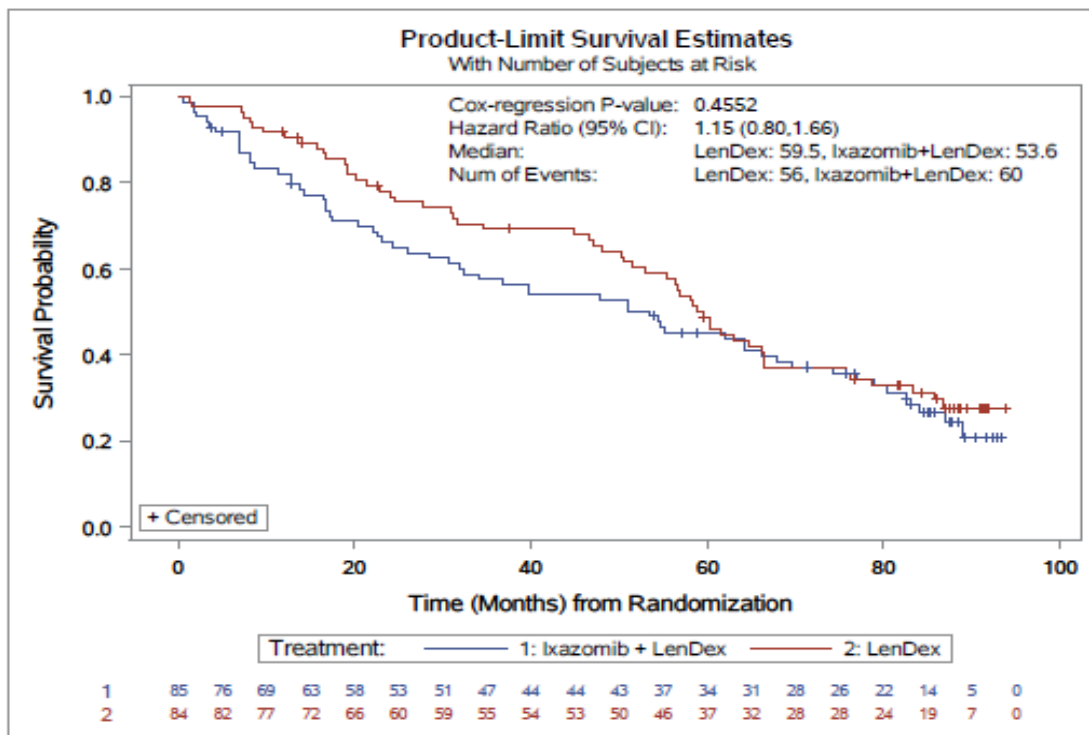


Abbildung 4-268 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten mit unbekanntem zytogenetischem Status

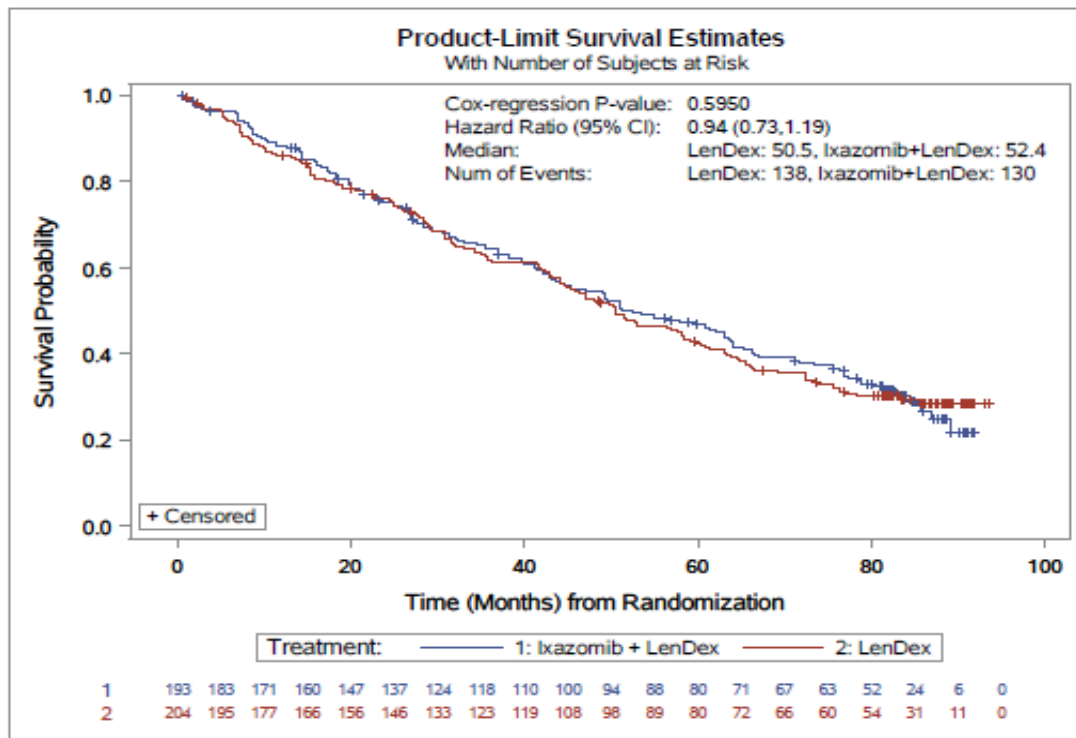


Abbildung 4-269 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten mit IMiD-Vortherapie

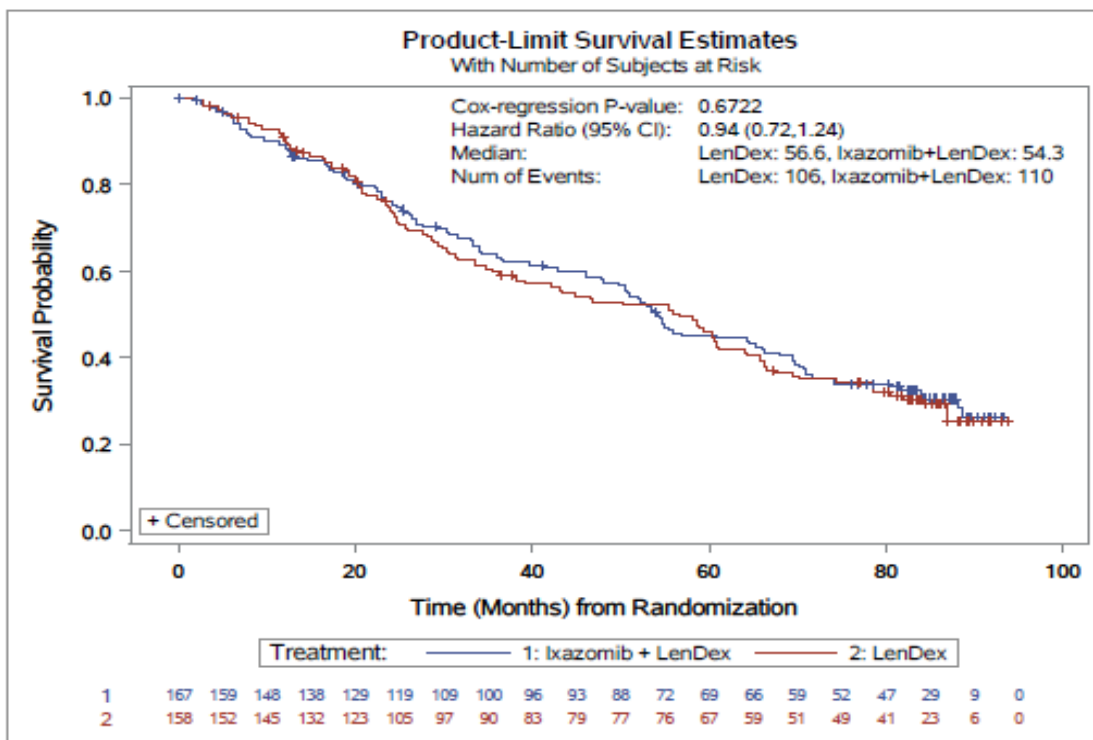


Abbildung 4-270 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten ohne IMiD-Vortherapie

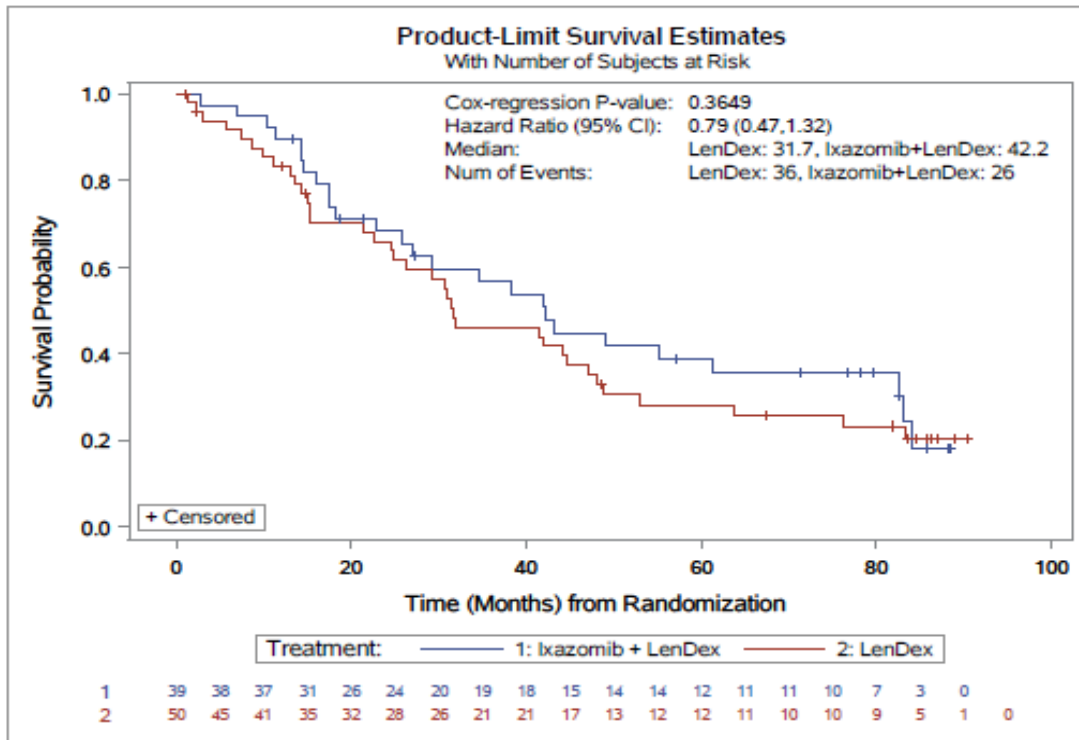


Abbildung 4-271 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Thalidomid-refraktäre Patienten

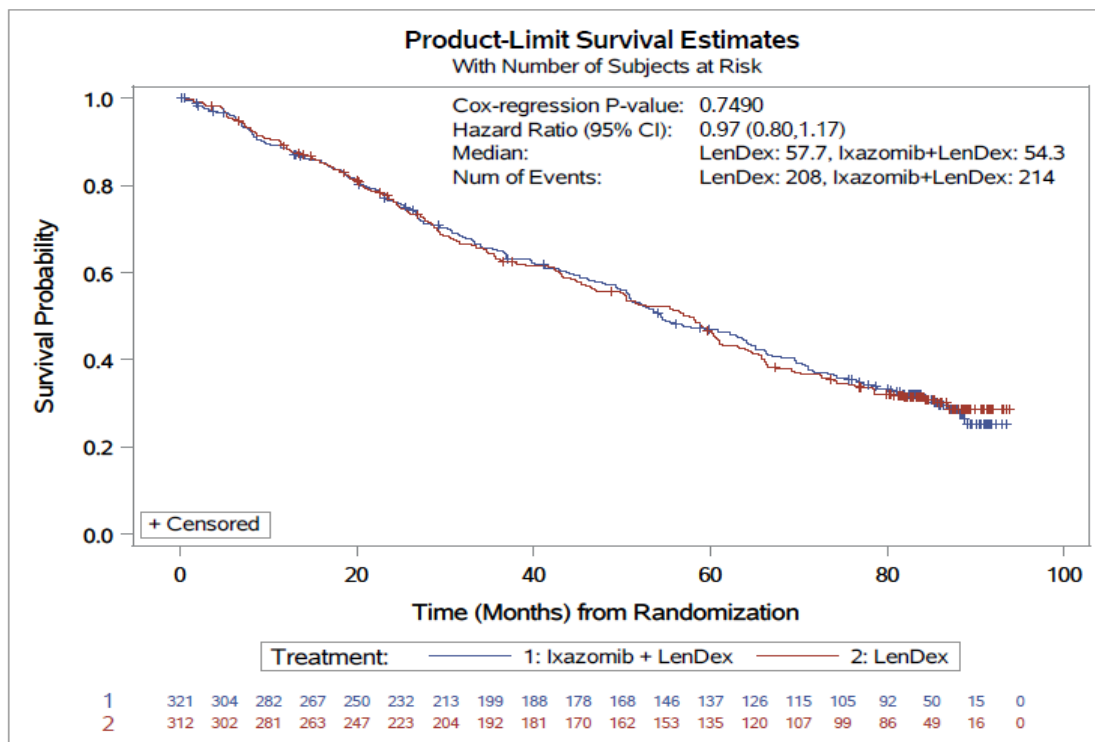


Abbildung 4-272 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten ohne Refraktärität gegenüber Thalidomid

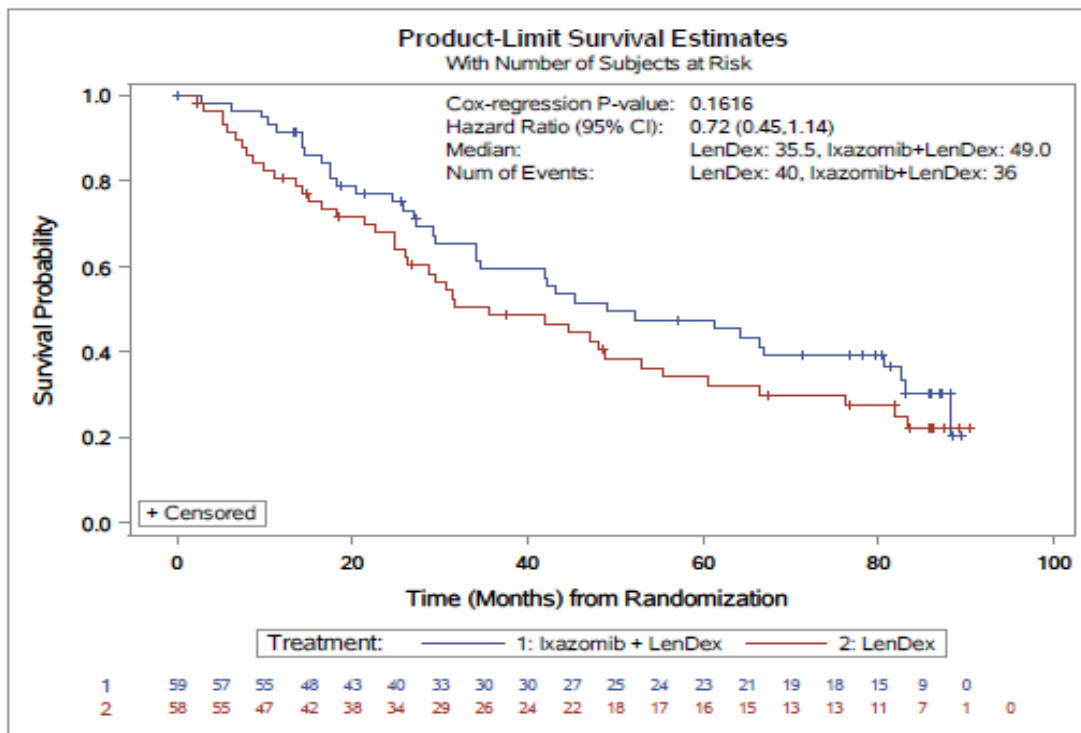


Abbildung 4-273 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten mit Refraktärität gegenüber der letzten Therapie

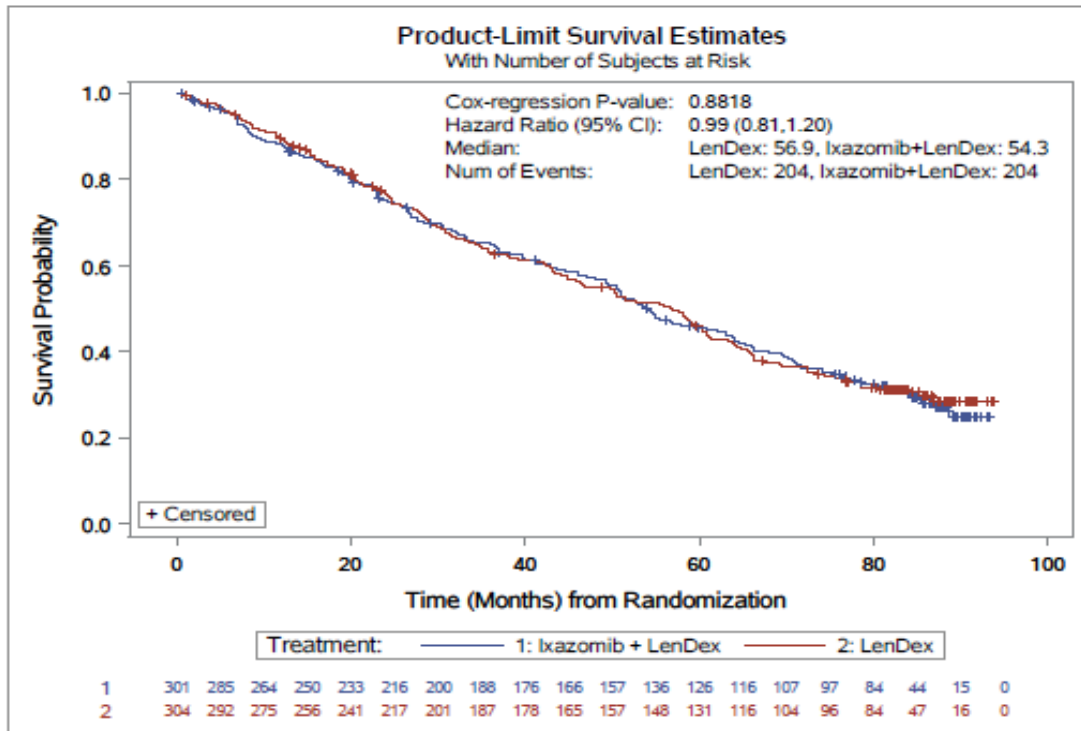


Abbildung 4-274 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten ohne Refraktärität gegenüber der letzten Therapie

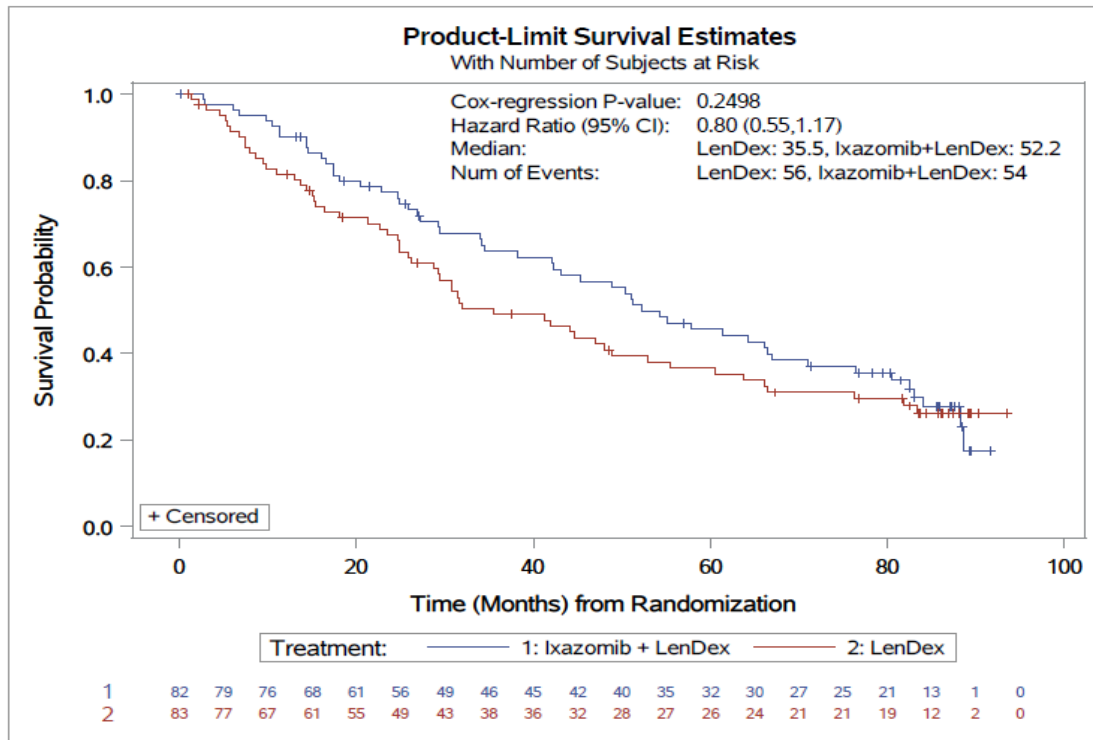


Abbildung 4-275 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten mit Refraktärität gegenüber einer Vortherapie

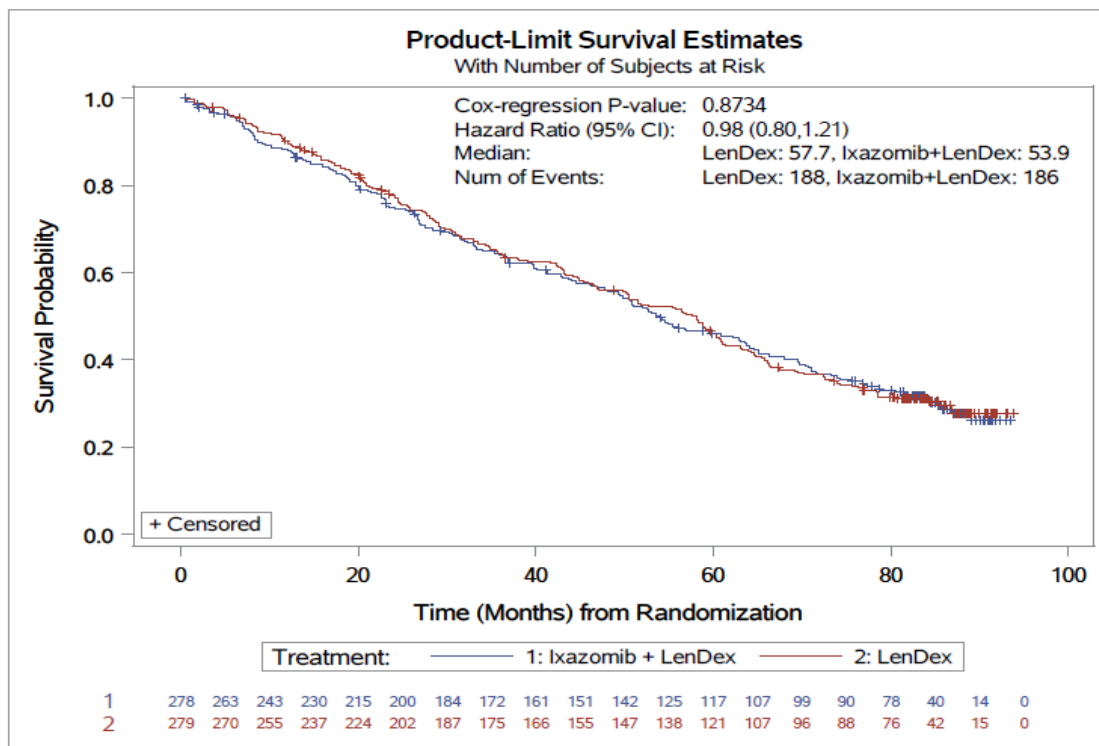


Abbildung 4-276 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten ohne Refraktärität gegenüber einer Vortherapie

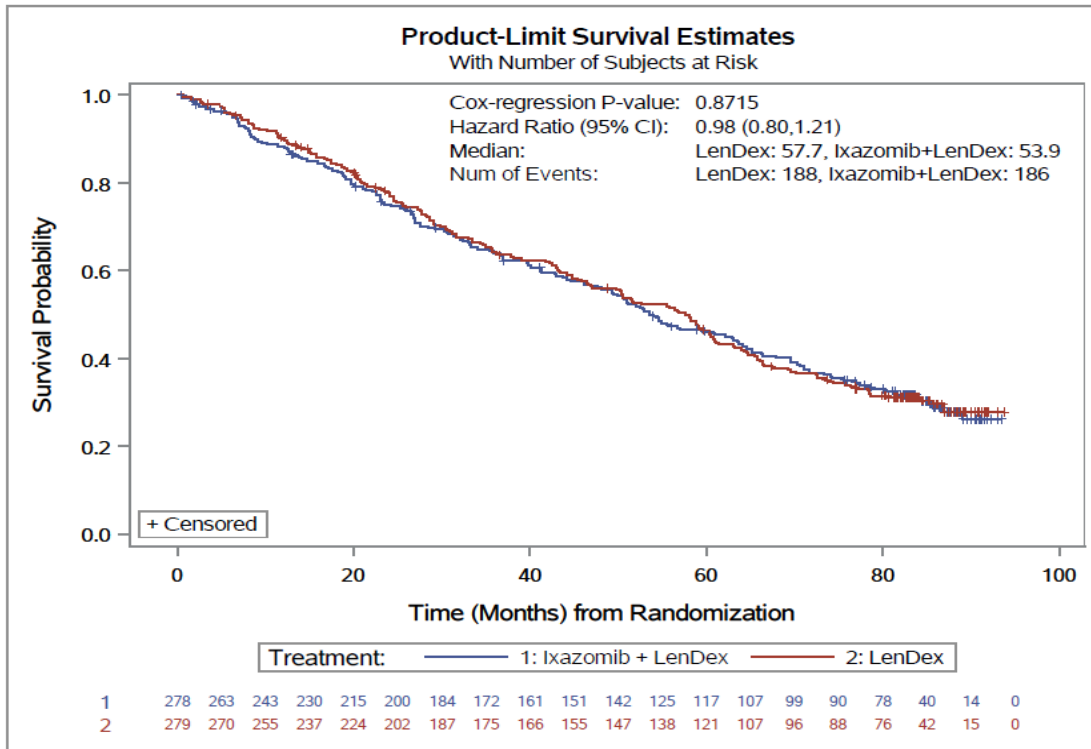


Abbildung 4-277 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten mit rezidivierender Erkrankung

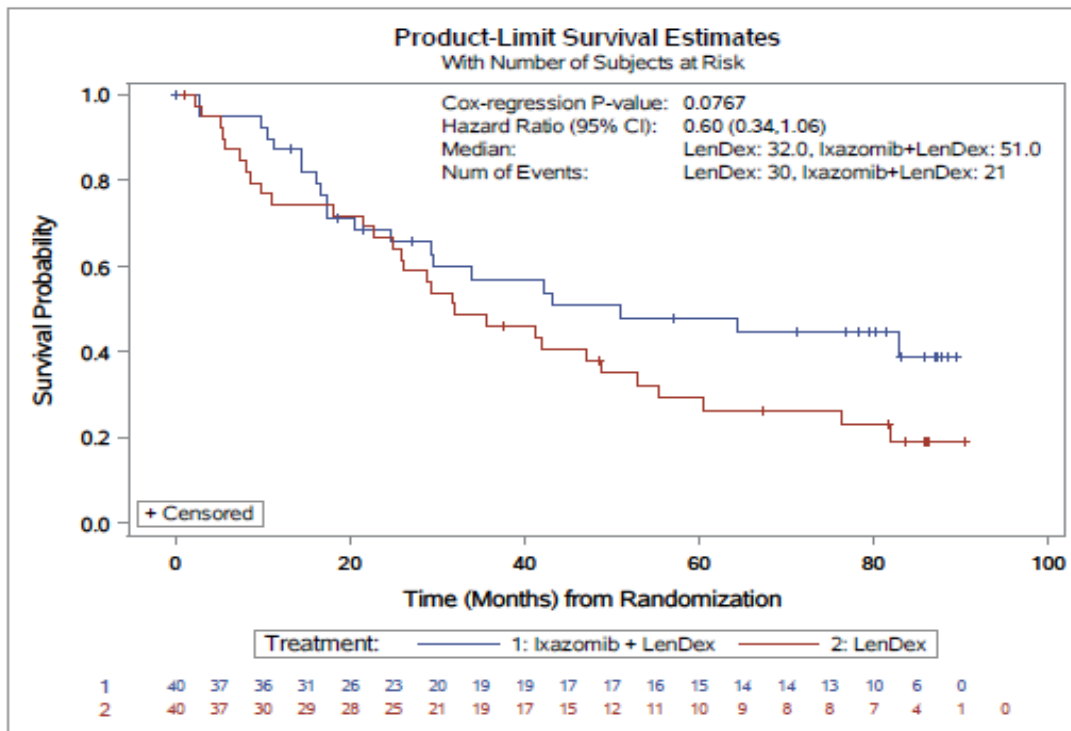


Abbildung 4-278 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten mit refraktärer Erkrankung

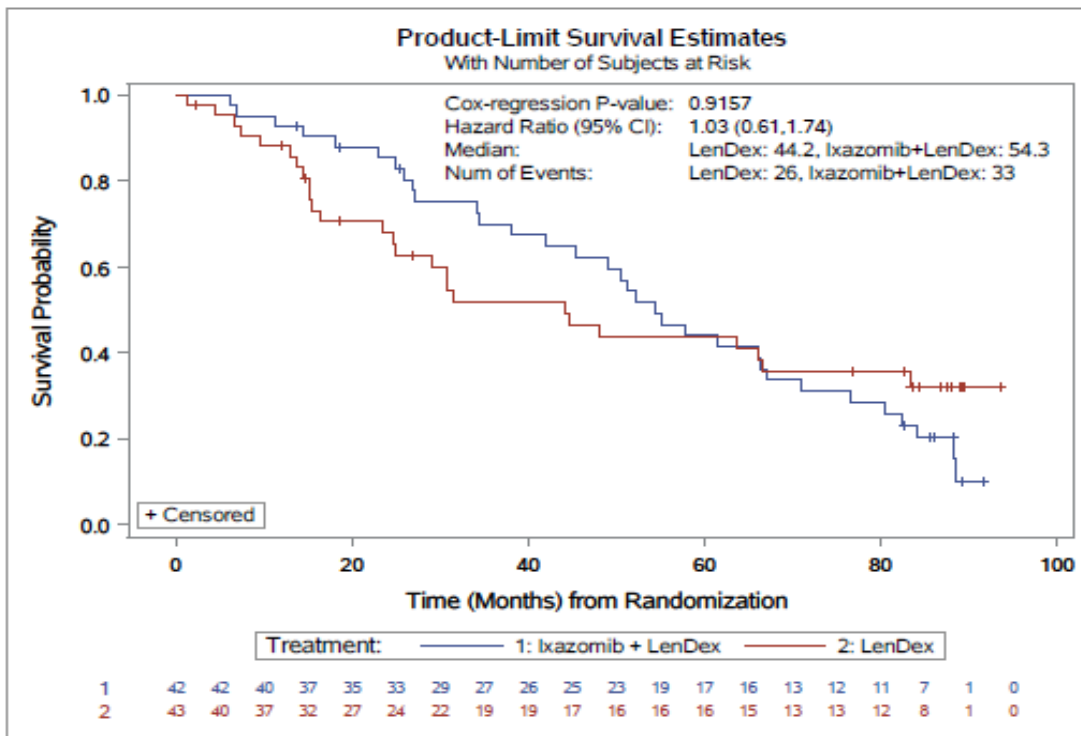


Abbildung 4-279 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten mit rezidivierender und refraktärer Erkrankung

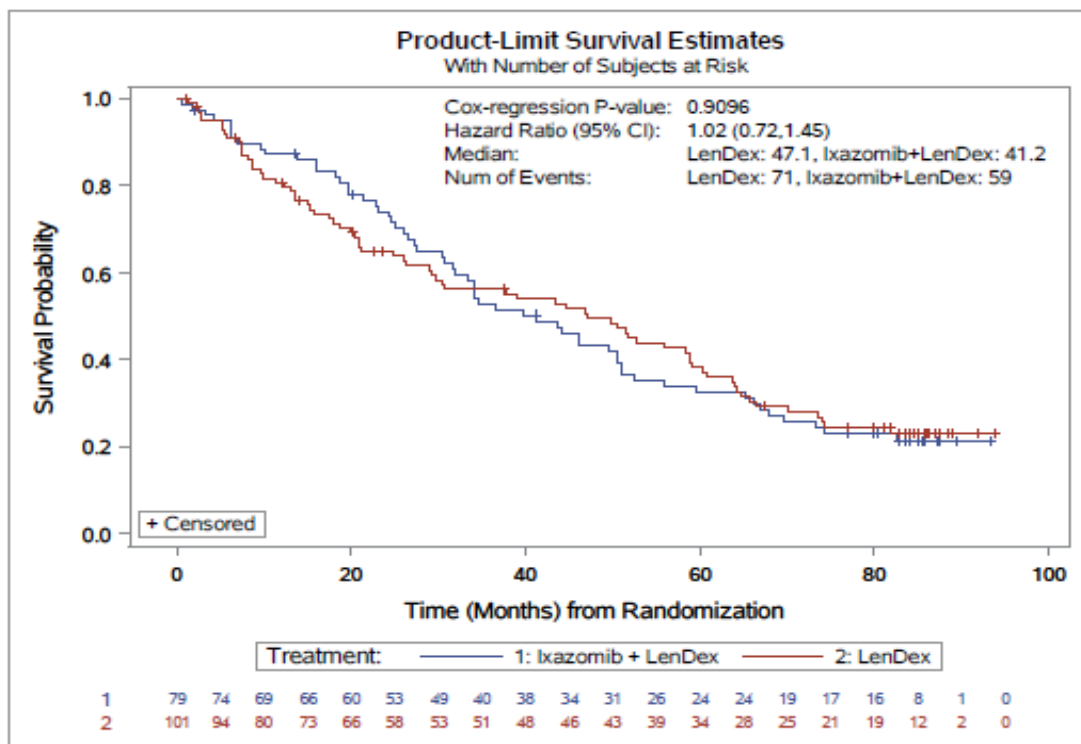


Abbildung 4-280 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten mit Kreatinin-Clearance von < 60 ml/min



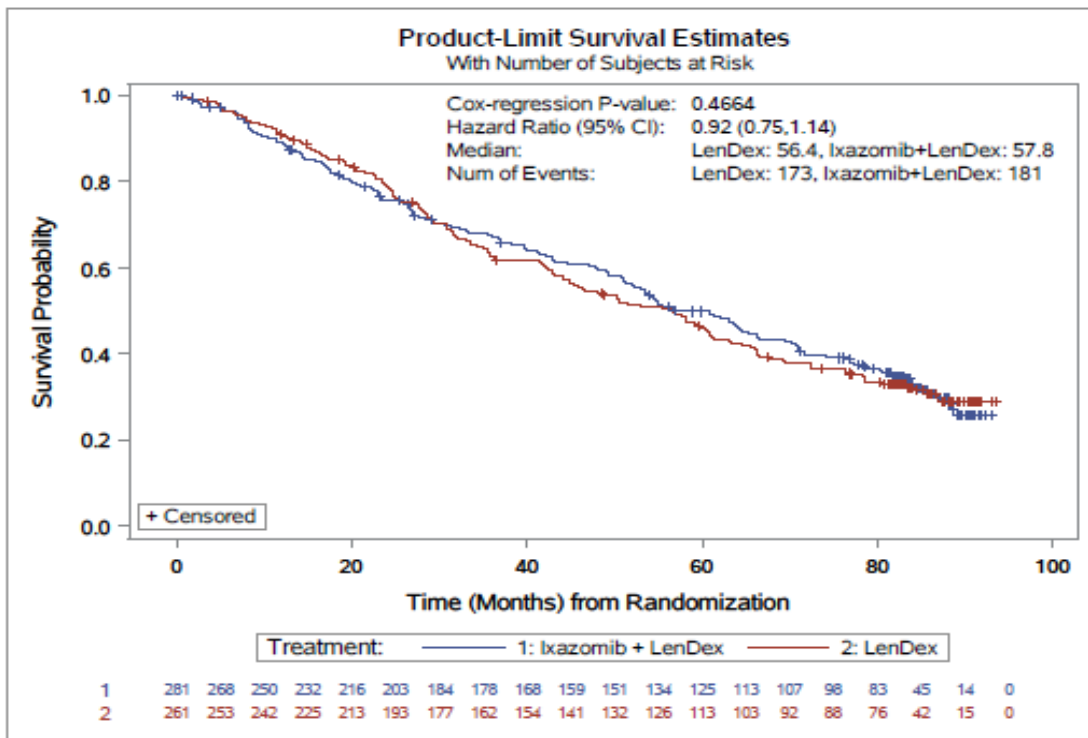


Abbildung 4-281 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten mit Kreatinin-Clearance von  $\geq 60$  ml/min

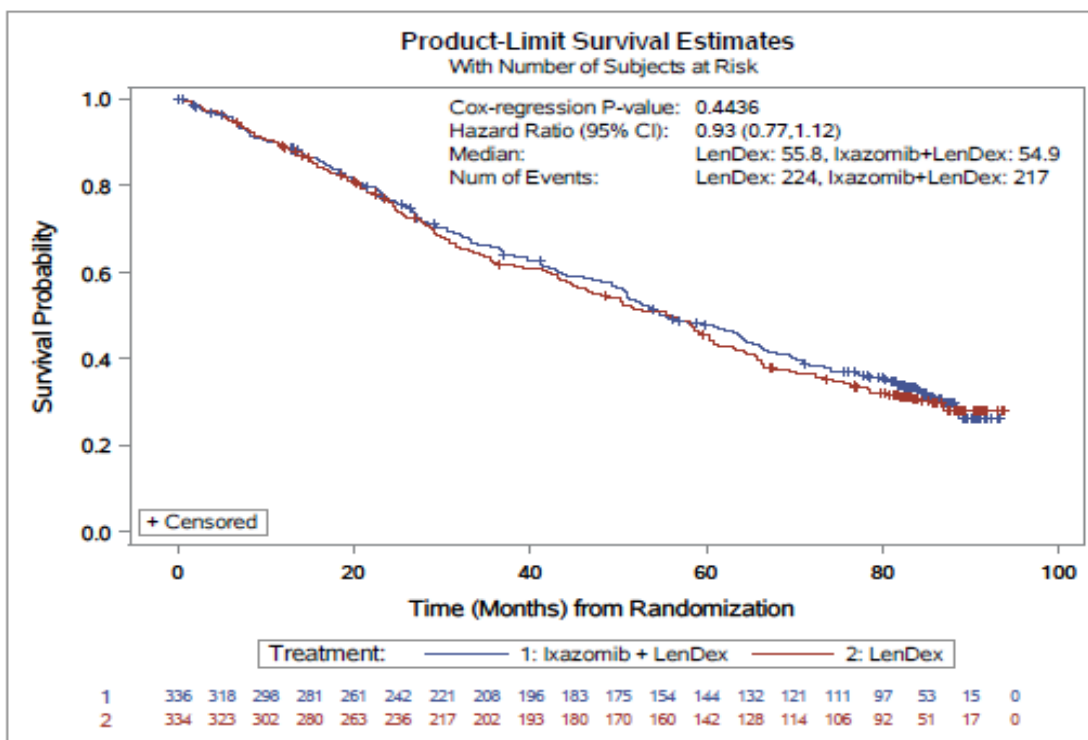


Abbildung 4-282 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1

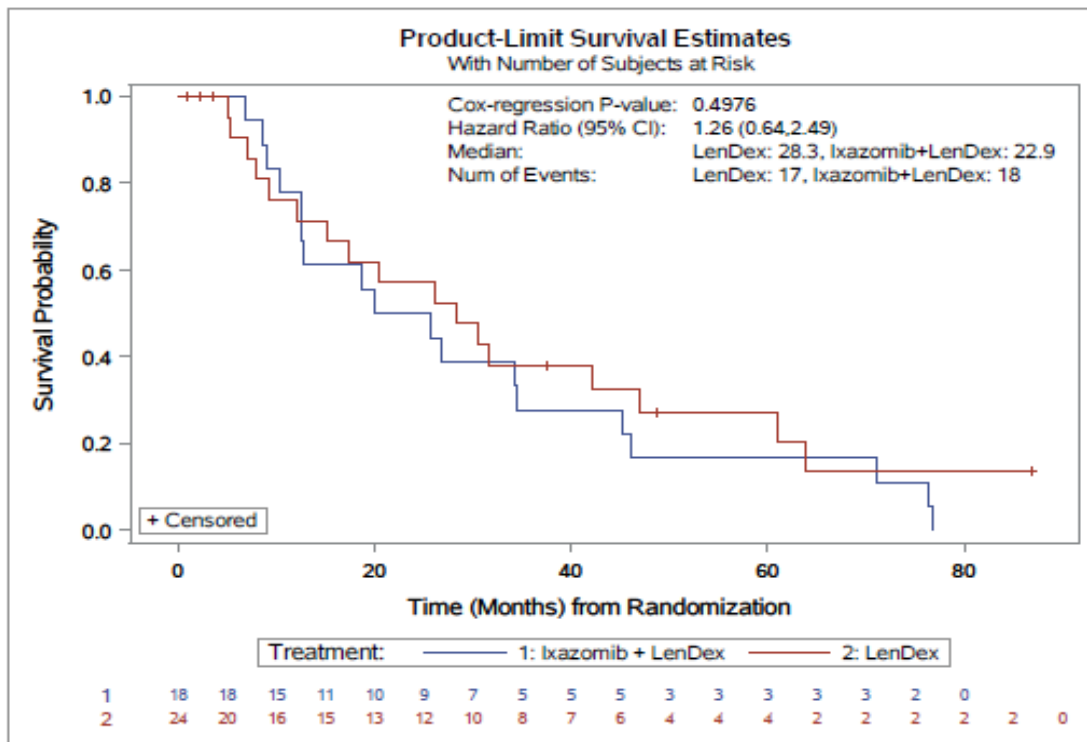


Abbildung 4-283 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten mit ECOG-PS 2

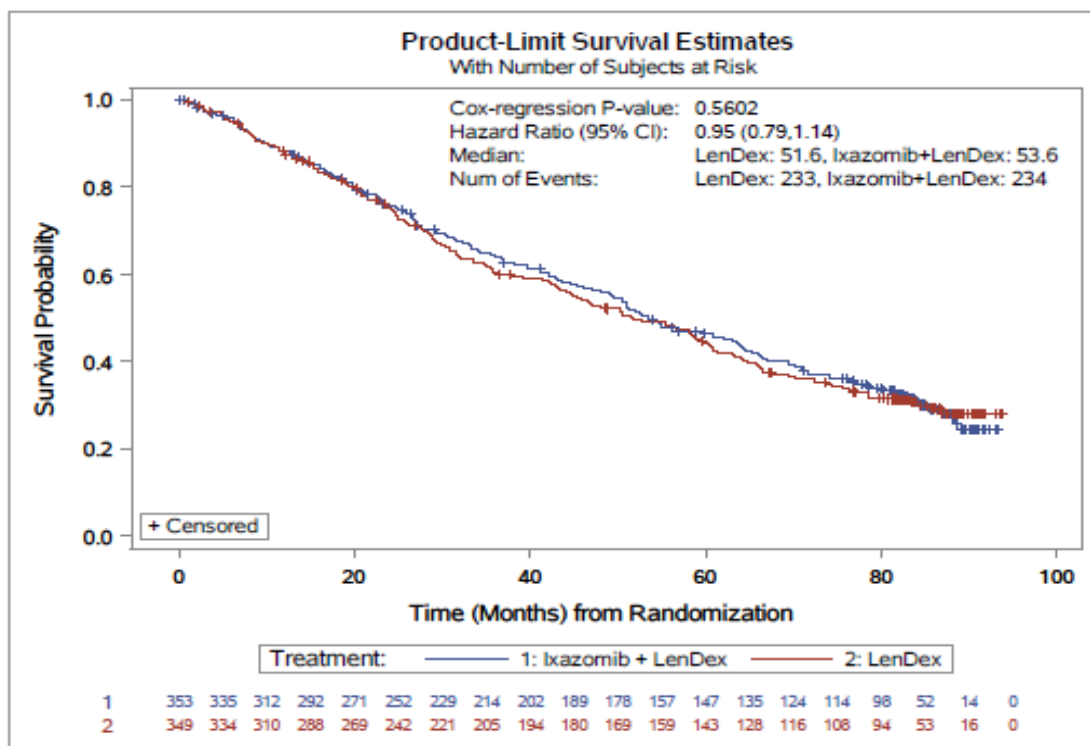


Abbildung 4-284 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten mit normaler Leberfunktion

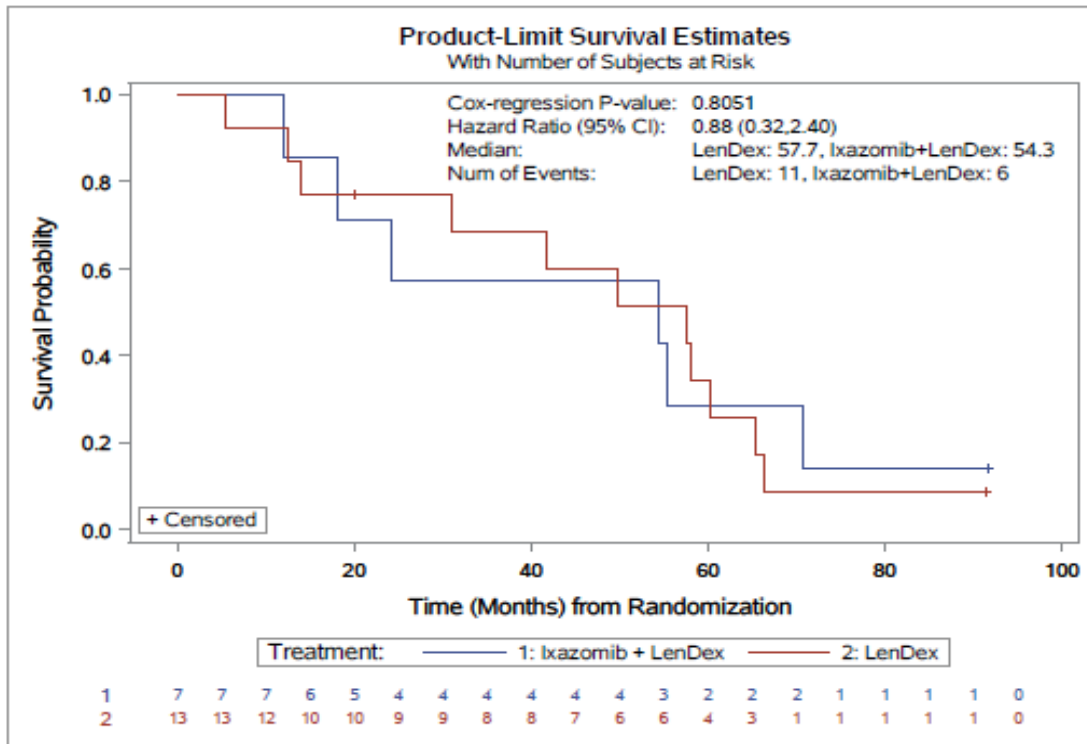


Abbildung 4-285 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

**Progressionsfreies Überleben***Subgruppen mit statistisch signifikanter Interaktion*

Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikanter Interaktion für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: C16010	Finale Analyse				
	Placebo + LenDex		Ixazomib + LenDex		Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex
Endpunkt: Progressionsfreies Gesamtüberleben	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert <sup>#</sup>
<b>Anzahl der vorherigen Therapielinien</b>					
<b>Interaktions-p-Wert: 0,0282</b>					
1	112/213 (52,6)	17,6	109/212 (51,4)	18,7	0,99 [0,76; 1,29] 0,9210
2 oder 3	83/149 (55,7)	13,0	68/148 (45,9)	22,0	0,62 [0,45; 0,85] 0,0037
<b>Sensitivitätsanalyse</b>					
Anzahl der vorherigen Therapielinien Interaktions-p-Wert: 0,0282	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>†</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>§</sup>
1	112/213 (52,6)	17,6	109/212 (51,4)	18,7	0,99 [0,76; 1,29] 0,9209
2 oder 3	83/149 (55,7)	13,0	68/148 (45,9)	22,0	0,62 [0,45; 0,86] 0,0033
*basierend auf einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell mit Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) als Stratifizierungsfaktoren und Behandlung, Subgruppenvariable sowie dem Interaktionsterm Subgruppenvariable*Behandlung als Kovariablen					
<sup>#</sup> basierend auf dem Wald-Test des Interaktionsmodells aus *					
<sup>†</sup> basierend auf dem für die jeweilige Subgruppenausprägung separaten stratifizierten Cox-Regressionsmodell mit Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) als Stratifizierungsfaktoren					
<sup>§</sup> basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test, stratifiziert nach Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) für die jeweilige Subgruppenausprägung					
ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht					
Ref.: Analysen C16010 (23)					

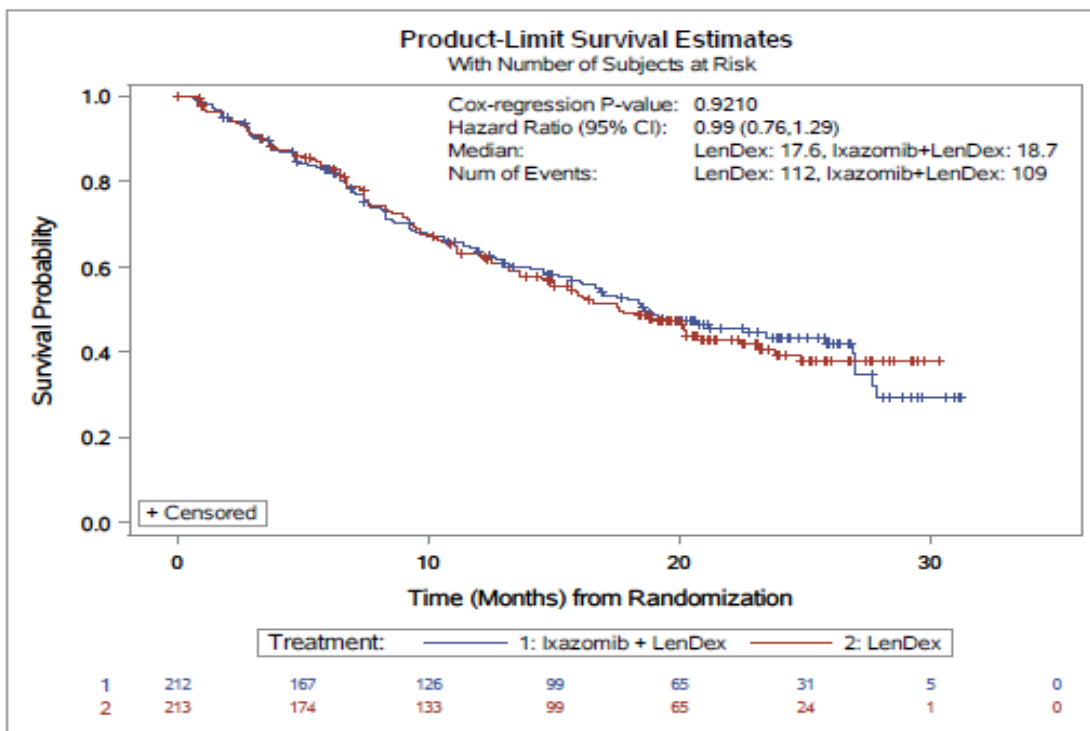


Abbildung 4-286 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten mit 1 Vortherapie

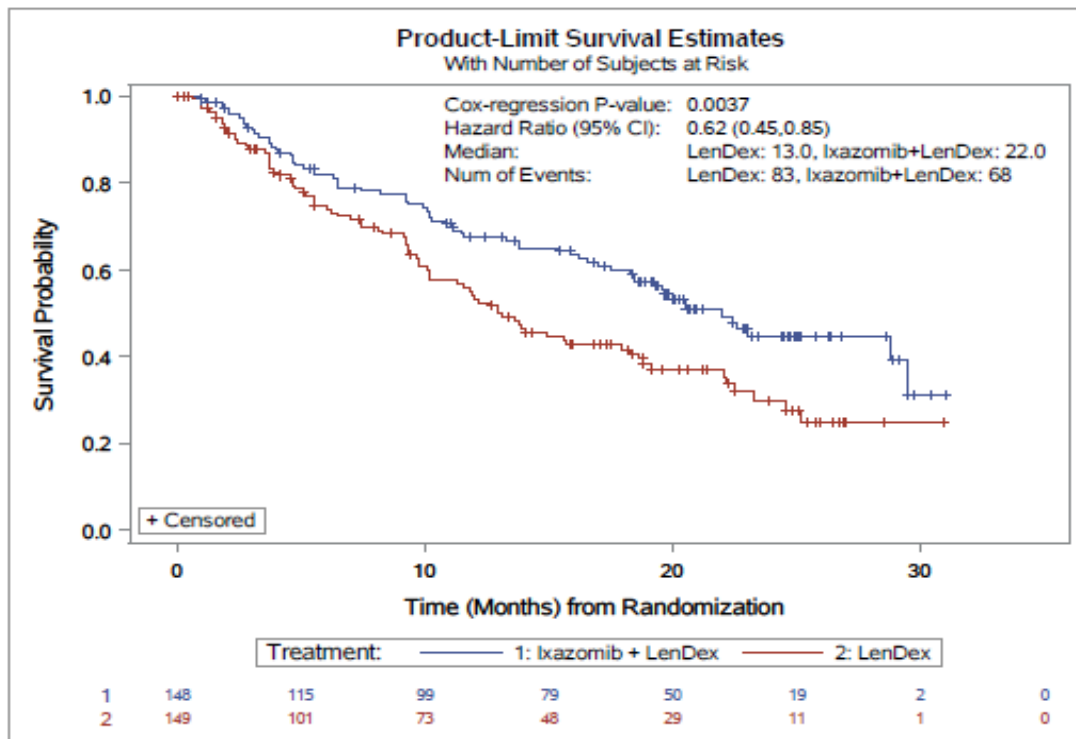


Abbildung 4-287 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten mit  $\geq 2$  Vortherapien

*Subgruppen ohne statistisch signifikante Interaktion*

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Subgruppenanalysen ohne statistisch signifikante Interaktion für Progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: C16010	Finale Analyse				
	Placebo + LenDex		Ixazomib + LenDex		Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex
Endpunkt: Progressionsfreies Überleben	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
<b>Proteasom-Inhibitor-Vortherapie</b> Interaktions-p-Wert: 0,8947					
ja	141/253 (55,7)	14,7	126/250 (50,4)	18,9	0,82 [0,65; 1,05] 0,1186
nein	54/109 (49,5)	17,7	51/110 (46,4)	27,0	0,80 [0,54; 1,18] 0,2597
<b>Geschlecht</b> Interaktions-p-Wert: 0,4791					
männlich	113/202 (55,9)	15,9	101/207 (48,8)	21,2	0,77 [0,58; 1,01] 0,0544
weiblich	82/160 (51,3)	15,7	76/153 (49,7)	18,9	0,89 [0,65; 1,22] 0,4708
<b>Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss</b> Interaktions-p-Wert: 0,6376					
I oder II	168/318 (52,8)	17,5	150/314 (47,8)	20,7	0,83 [0,67; 1,04] 0,1093
III	27/44 (61,4)	10,2	27/46 (58,7)	18,4	0,72 [0,42; 1,25] 0,2467
<b>Ethnie</b> Interaktions-p-Wert: 0,8913					
kaukasisch	165/302 (54,6)	15,9	154/311 (49,5)	20,5	0,81 [0,65; 1,01] 0,0636
nicht kaukasisch	24/46 (52,2)	15,7	21/43 (48,8)	17,0	0,85 [0,47; 1,53] 0,5793
<b>Alter</b> Interaktions-p-Wert: 0,9914					
≤65 vs. vs.	93/176 (52,8)	14,9	83/168 (49,4)	19,6	0,84 [0,62; 1,13] 0,2417
66-74	66/125 (52,8)	19,1	70/145 (48,3)	20,5	0,84 [0,60; 1,17] 0,2998

Studie: C16010	Finale Analyse				
	Placebo + LenDex		Ixazomib + LenDex		Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex
Endpunkt: Progressionsfreies Überleben	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
≥75	36/61 (59,0)	13,1	24/47 (51,1)	18,5	0,80 [0,47; 1,37] 0,4231
<b>Bortezomib-Vortherapie</b> <b>Interaktions-p-Wert: 0,5579</b>					
ja	139/250 (55,6)	14,5	129/248 (52,0)	18,7	0,85 [0,67; 1,08] 0,1848
nein	56/112 (50,0)	17,7	48/112 (42,9)	27,0	0,74 [0,50; 1,10] 0,1335
<b>Region</b> <b>Interaktions-p-Wert: 0,7989</b>					
Europa	133/236 (56,4)	13,9	132/247 (53,4)	19,3	0,82 [0,65; 1,05] 0,1204
Nicht-Europa	62/126 (49,2)	17,9	45/113 (39,8)	29,4	0,78 [0,53; 1,15] 0,2032
<b>Zytopogenetisches Risiko</b> <b>Interaktions-p-Wert: 0,1279</b>					
Hochrisiko	44/62 (71,0)	9,3	39/75 (52,0)	18,7	0,60 [0,39; 0,94] 0,0237
Standard	110/216 (50,9)	16,6	89/199 (44,7)	21,2	0,78 [0,59; 1,03] 0,0843
unbekannt	41/84 (48,8)	20,3	49/86 (57,0)	16,6	1,12 [0,74; 1,71] 0,5865
<b>IMiD-Vortherapie</b> <b>Interaktions-p-Wert: 0,4614</b>					
ja	104/204 (51,0)	17,7	97/193 (50,3)	19,7	0,88 [0,66; 1,17] 0,3737
nein	91/158 (57,6)	14,9	80/167 (47,9)	21,2	0,75 [0,56; 1,02] 0,0670
<b>Therapierefraktär gegenüber Thalidomid</b> <b>Interaktions-p-Wert: 0,6508</b>					
ja	29/50 (58,0)	12,9	23/39 (59,0)	15,2	0,94 [0,54; 1,64] 0,8182
nein	166/312 (53,2)	16,4	154/321 (48,0)	21,2	0,82 [0,65; 1,02] 0,0709

Studie: C16010	Finale Analyse				
	Placebo + LenDex		Ixazomib + LenDex		Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex
Endpunkt: Progressionsfreies Überleben	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
<b>Refraktär gegenüber der letzten Vortherapie</b> Interaktions-p-Wert: 0,7012					
ja	30/58 (51,7)	15,7	29/59 (49,2)	17,0	0,90 [0,54; 1,51] 0,6890
nein	165/304 (54,3)	15,9	148/301 (49,2)	20,7	0,81 [0,64; 1,01] 0,0577
<b>Refraktär gegenüber einer Vortherapie</b> Interaktions-p-Wert: 0,7075					
ja	45/83 (54,2)	13,1	40/83 (48,2)	20,0	0,76 [0,49; 1,18] 0,2187
nein	150/279 (53,8)	16,4	137/277 (49,5)	19,7	0,84 [0,66; 1,06] 0,1323
<b>Rezidiert, refraktär, rezidiert und refraktär</b> Interaktions-p-Wert: 0,5028					
rezidiert	150/279 (53,8)	16,4	137/277 (49,5)	19,7	0,83 [0,66; 1,05] 0,1263
refraktär	20/40 (50,0)	12,9	20/40 (50,0)	15,2	1,01 [0,53; 1,91] 0,9789
rezidiert und refraktär	25/43 (58,1)	13,1	20/43 (46,5)	23,0	0,61 [0,34; 1,11] 0,1042
<b>Kreatinin-Clearance zu Baseline</b> Interaktions-p-Wert: 0,1070					
<60 mL/min	52/101 (51,5)	15,7	48/79 (60,8)	17,0	1,10 [0,74; 1,64] 0,6505
≥60 mL/min	143/261 (54,8)	16,3	129/281 (45,9)	22,6	0,75 [0,59; 0,95] 0,0174
<b>ECOG-Performance Status</b> Interaktions-p-Wert: 0,9914					
0 oder 1	182/334 (54,5)	15,9	163/336 (48,5)	20,5	0,82 [0,66; 1,01] 0,0630
2	11/24 (45,8)	12,6	11/18 (61,1)	11,5	0,86 [0,37; 2,01] 0,7241
<b>Leberfunktion</b> Interaktions-p-Wert: 0,9311					



Studie: C16010	Finale Analyse				
	Placebo + LenDex		Ixazomib + LenDex		Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex
<b>Endpunkt: Progressionsfreies Überleben</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Median in Monaten [95 %-KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Median in Monaten [95 %-KI]</b>	<b>Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert</b>
normal	188/349 (53,9)	15,7	173/353 (49,0)	20,0	0,82 [0,66; 1,01] 0,0566
eingeschränkt	7/13 (53,8)	20,1	4/7 (57,1)	22,5	0,86 [0,25; 2,97] 0,8151

Hazard Ratio und p-Wert basieren auf einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell mit Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) als Stratifizierungsfaktoren und Behandlung, Subgruppenvariable sowie dem Interaktionsterm Subgruppenvariable\*Behandlung als Kovariablen

ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht  
Ref.: Analysen C16010 (23)

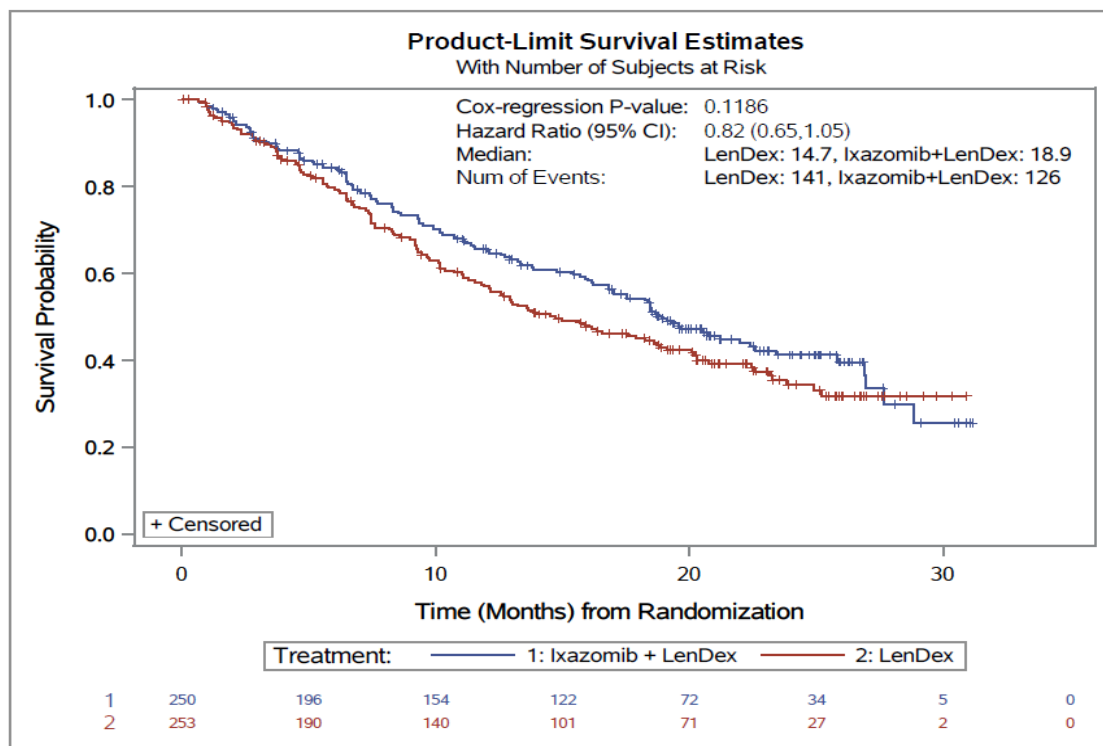


Abbildung 4-288 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten mit Proteasom-Inhibitor-Vortherapie

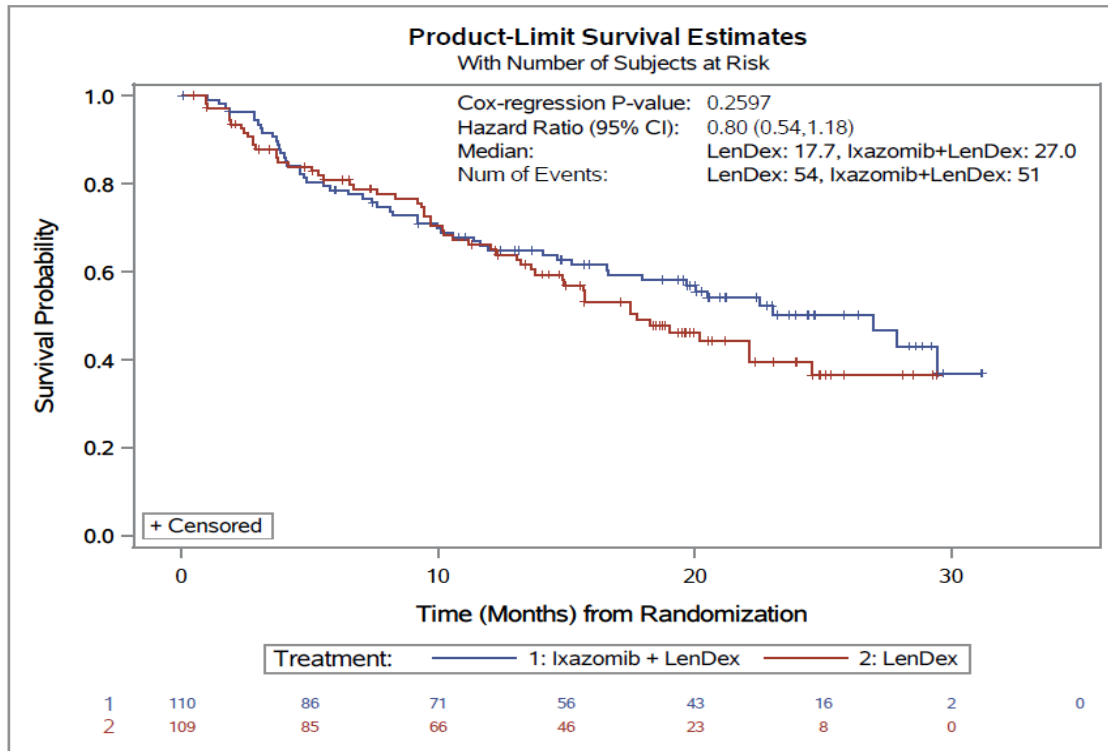


Abbildung 4-289 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten ohne Proteasom-Inhibitor-Vortherapie

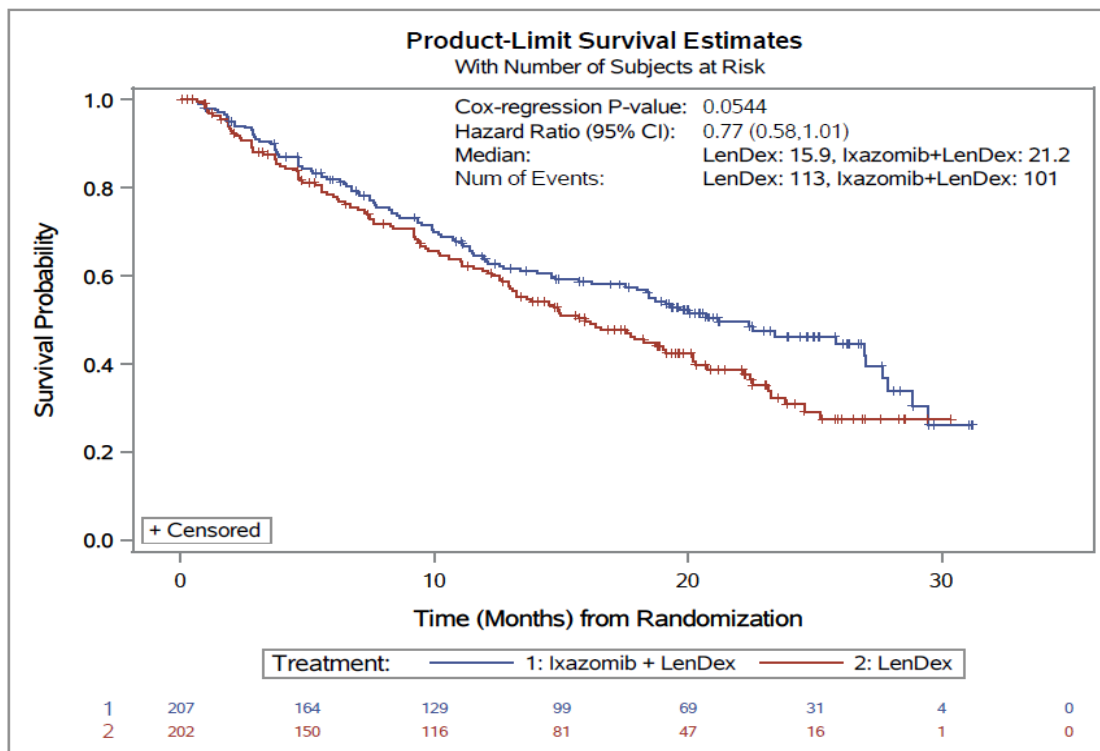


Abbildung 4-290 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – männliche Patienten

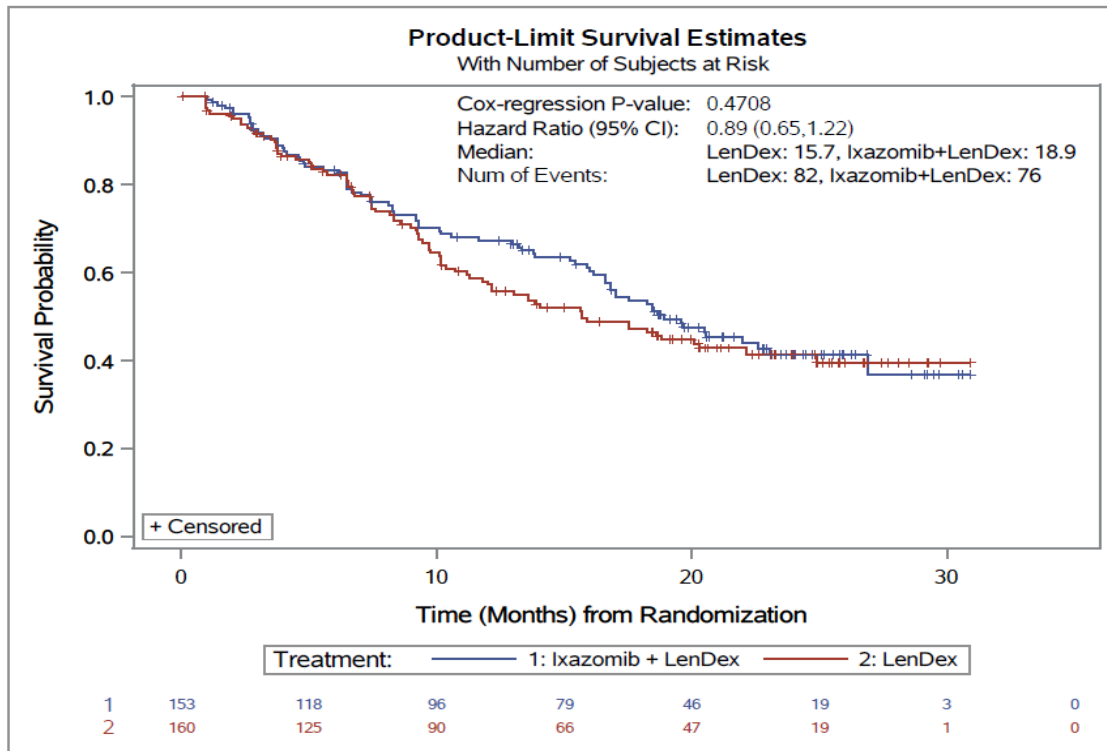


Abbildung 4-291 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – weibliche Patienten

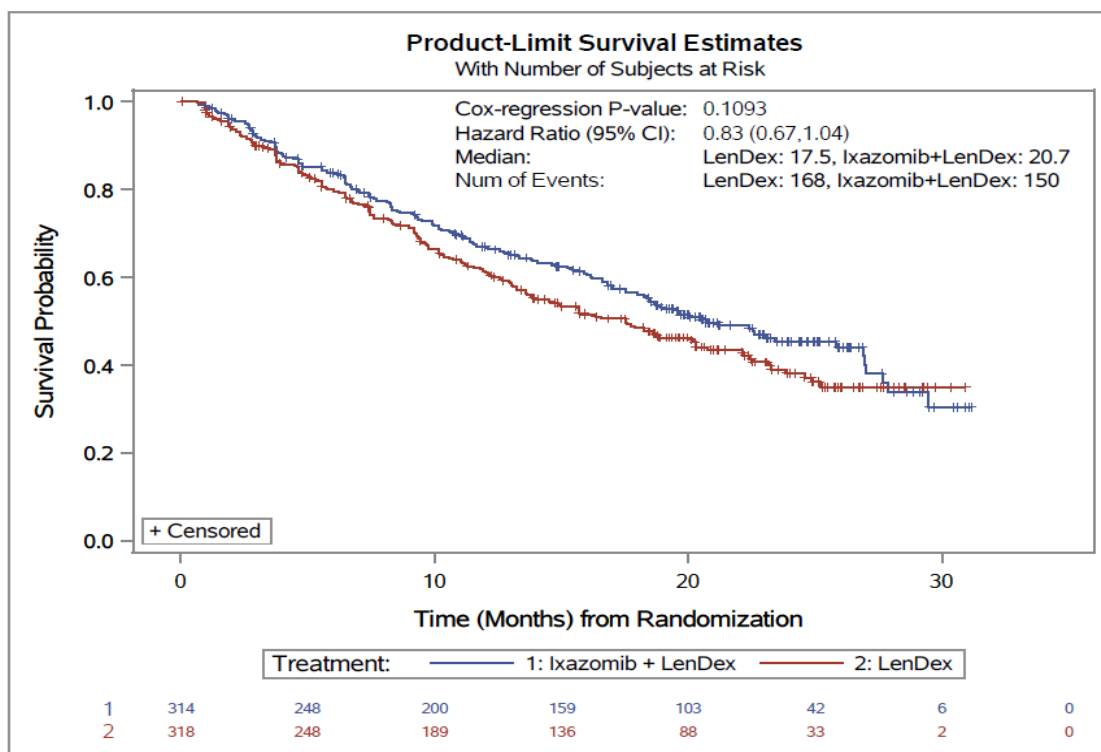


Abbildung 4-292 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten im ISS-Stadium I oder II

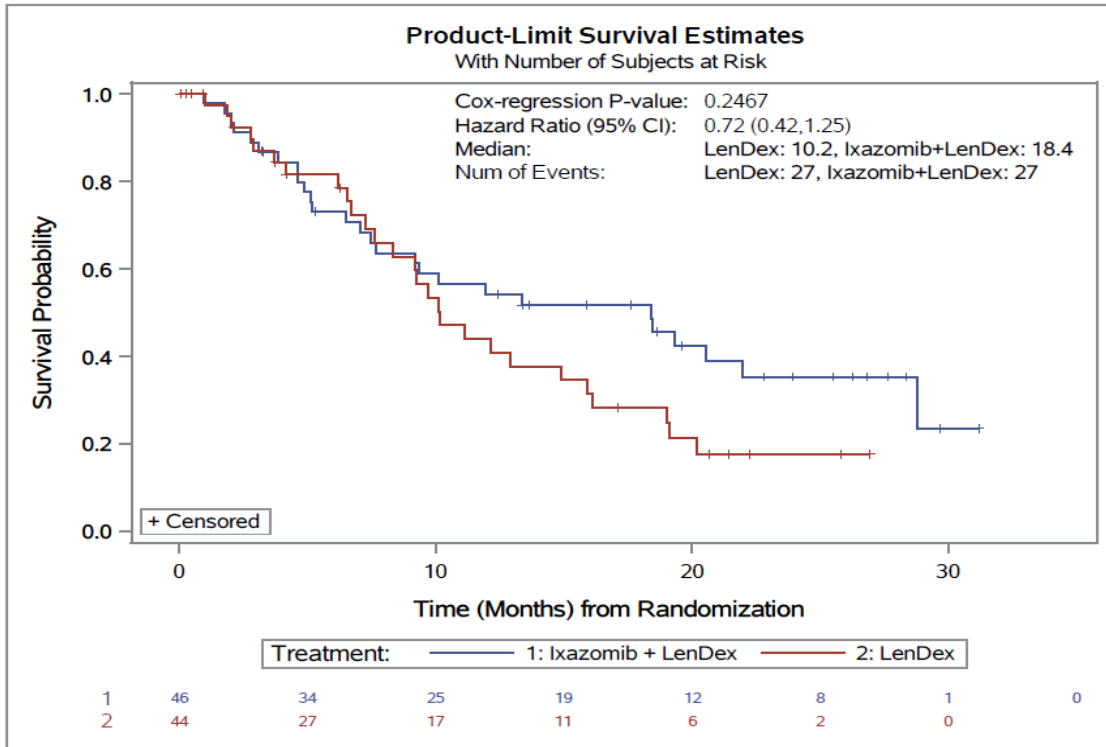


Abbildung 4-293 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten im ISS-Stadium III

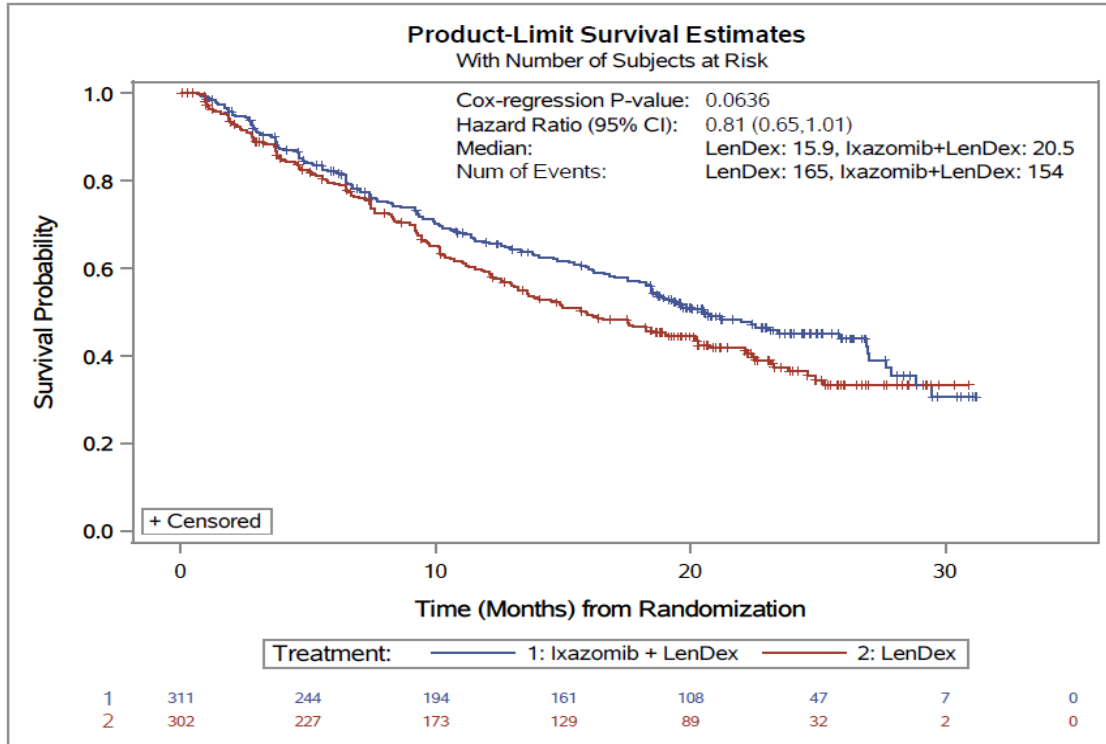


Abbildung 4-294 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – kaukasische Patienten

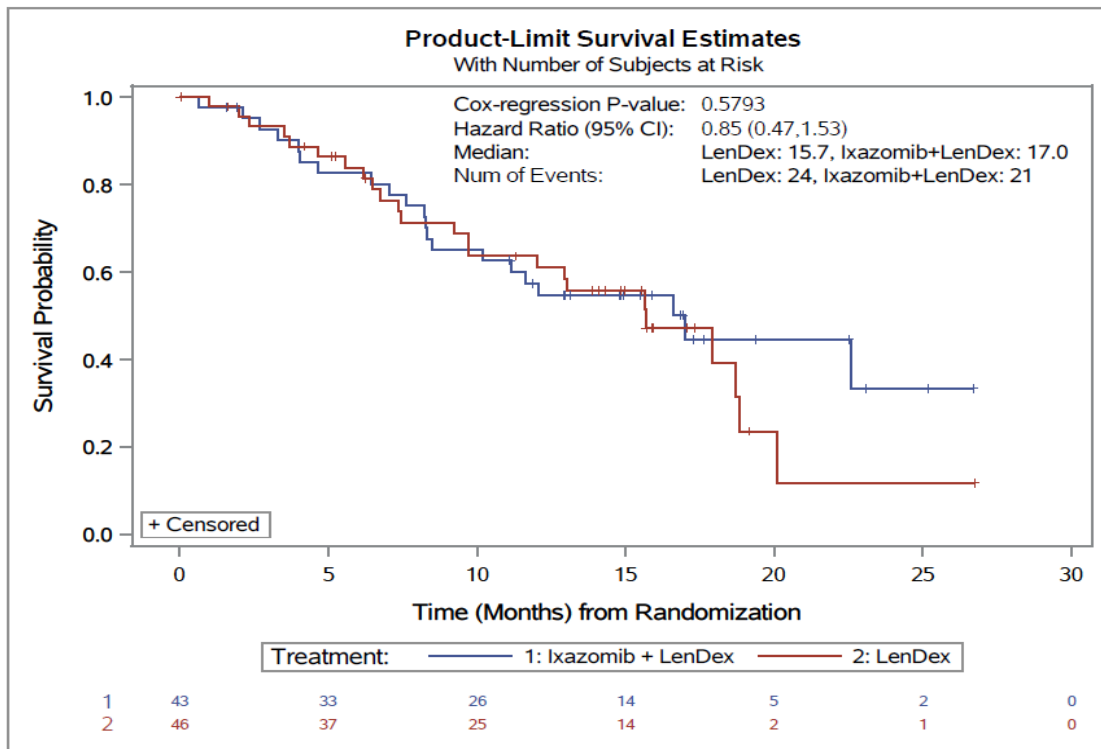


Abbildung 4-295 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – nichtkaukasische Patienten

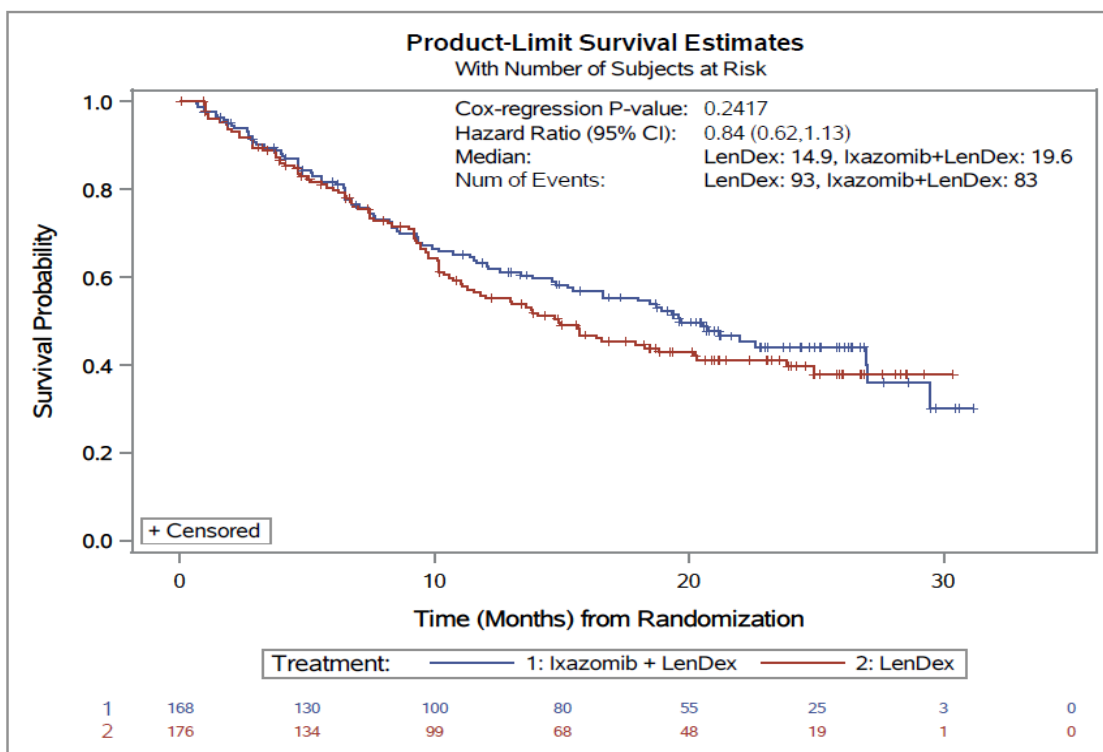


Abbildung 4-296 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten im Alter von  $\leq 65$  Jahren

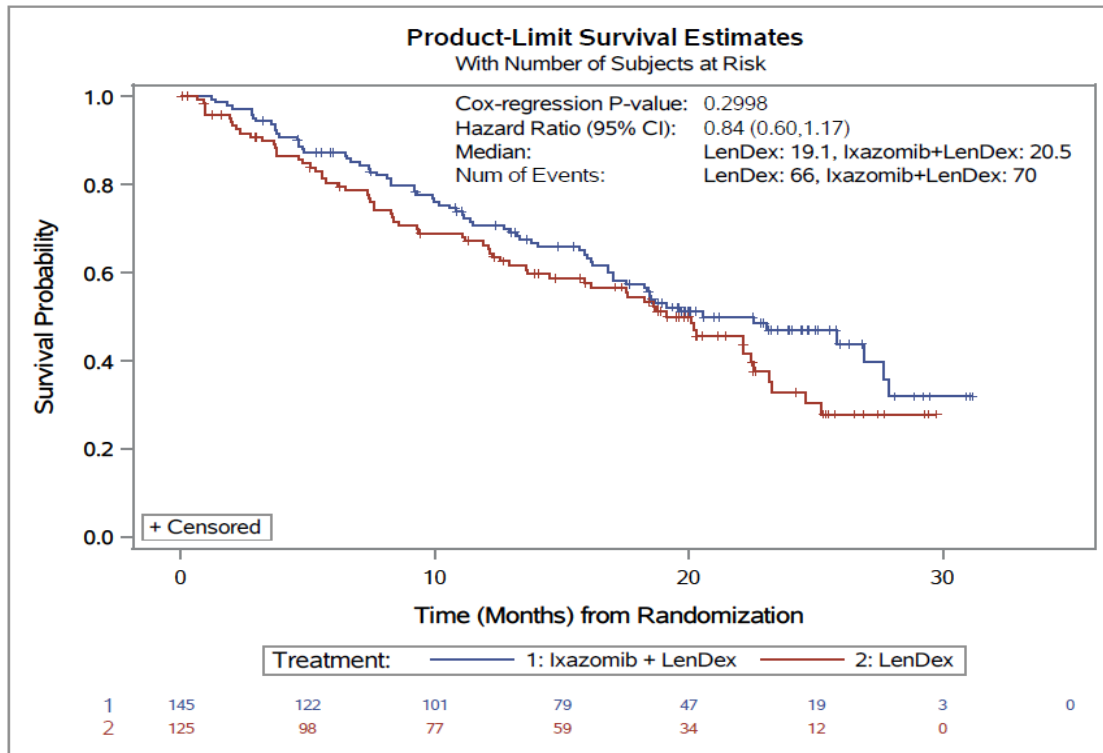


Abbildung 4-297 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten im Alter von 66-74 Jahren

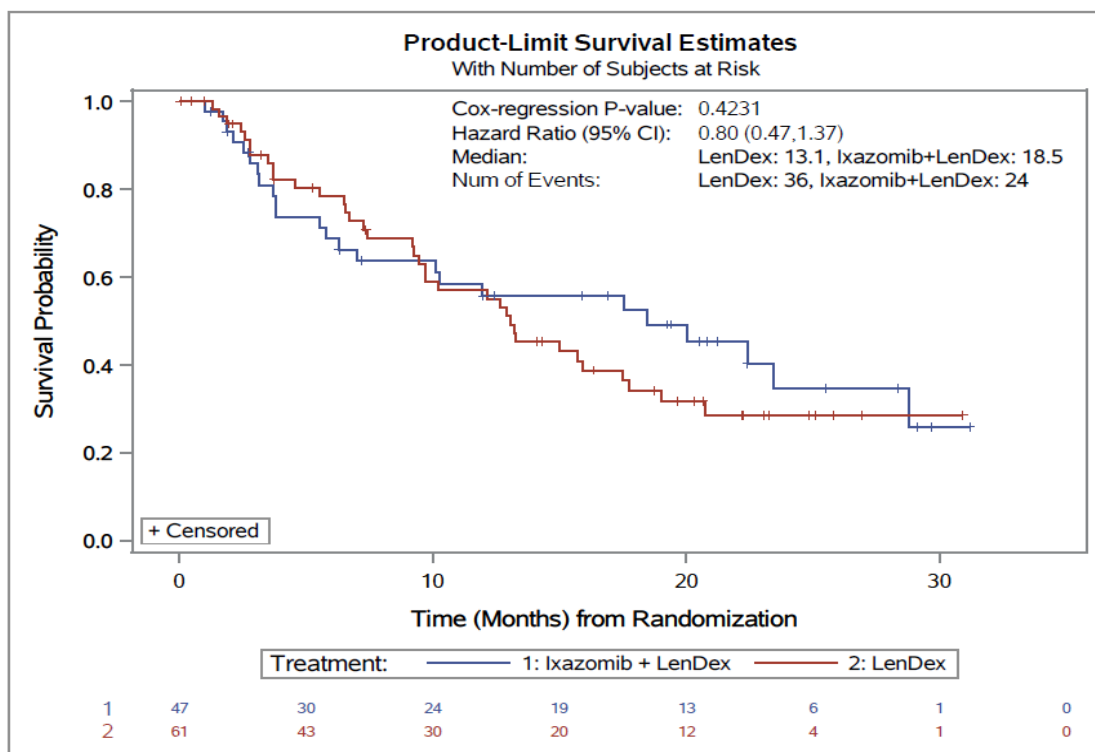


Abbildung 4-298 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten im Alter von  $\geq 75$  Jahren

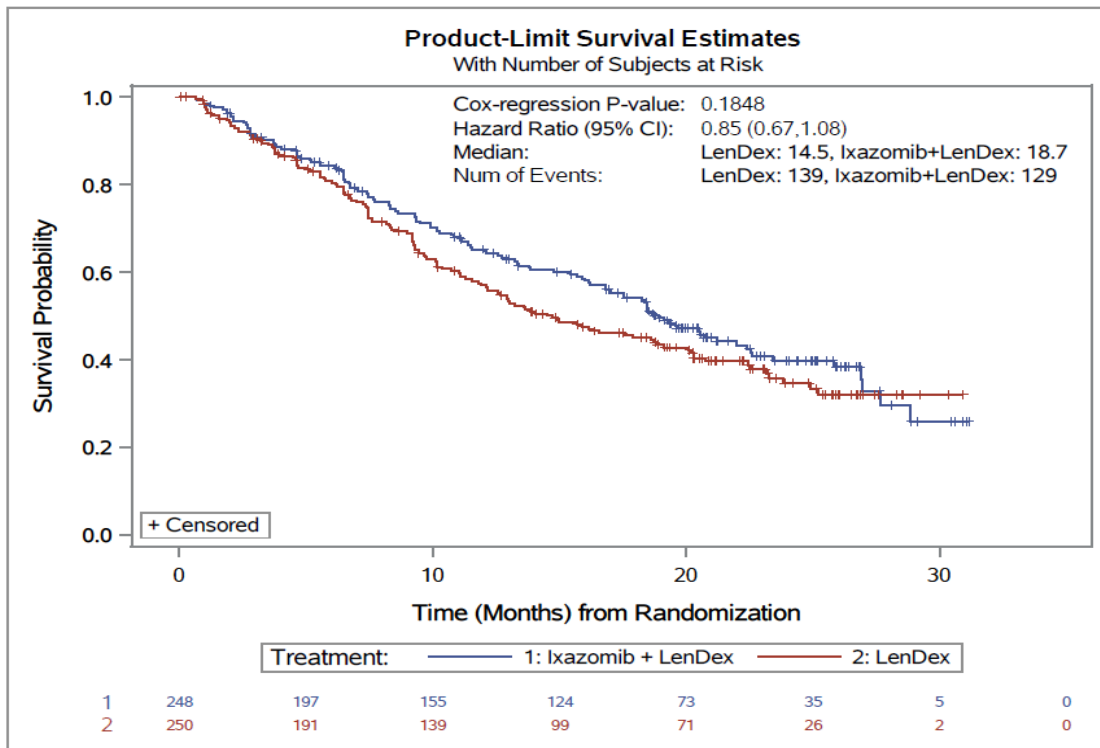


Abbildung 4-299 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten mit Bortezomib-Vortherapie

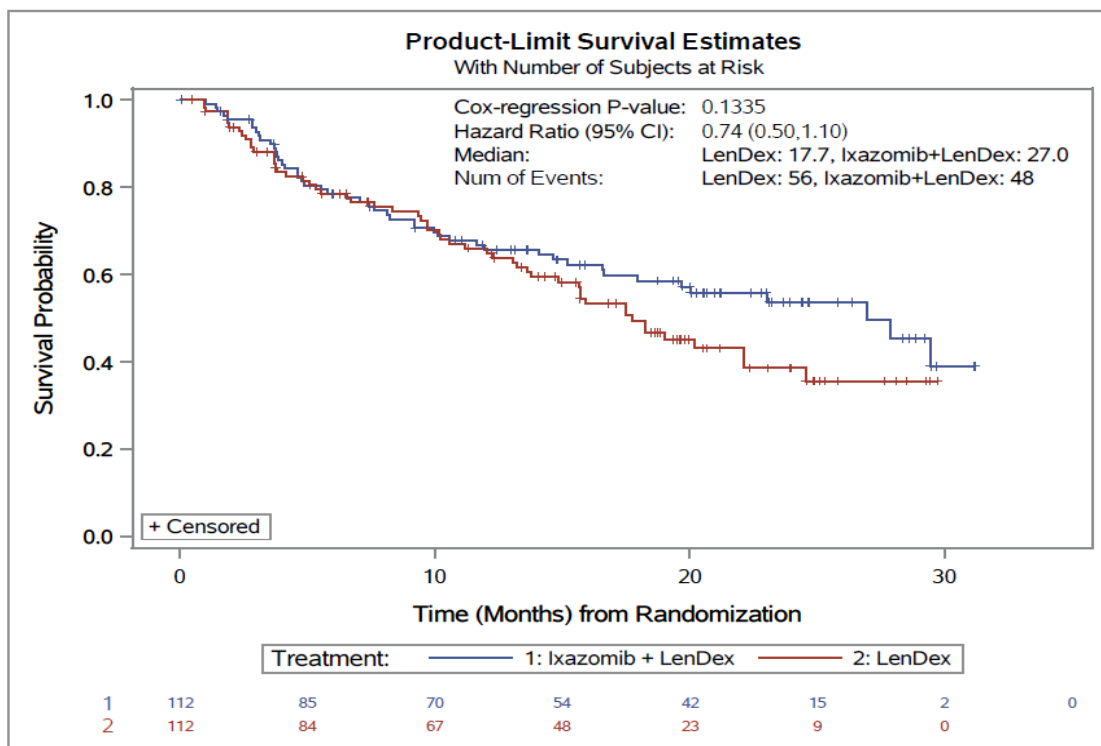


Abbildung 4-300 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten ohne Bortezomib-Vortherapie

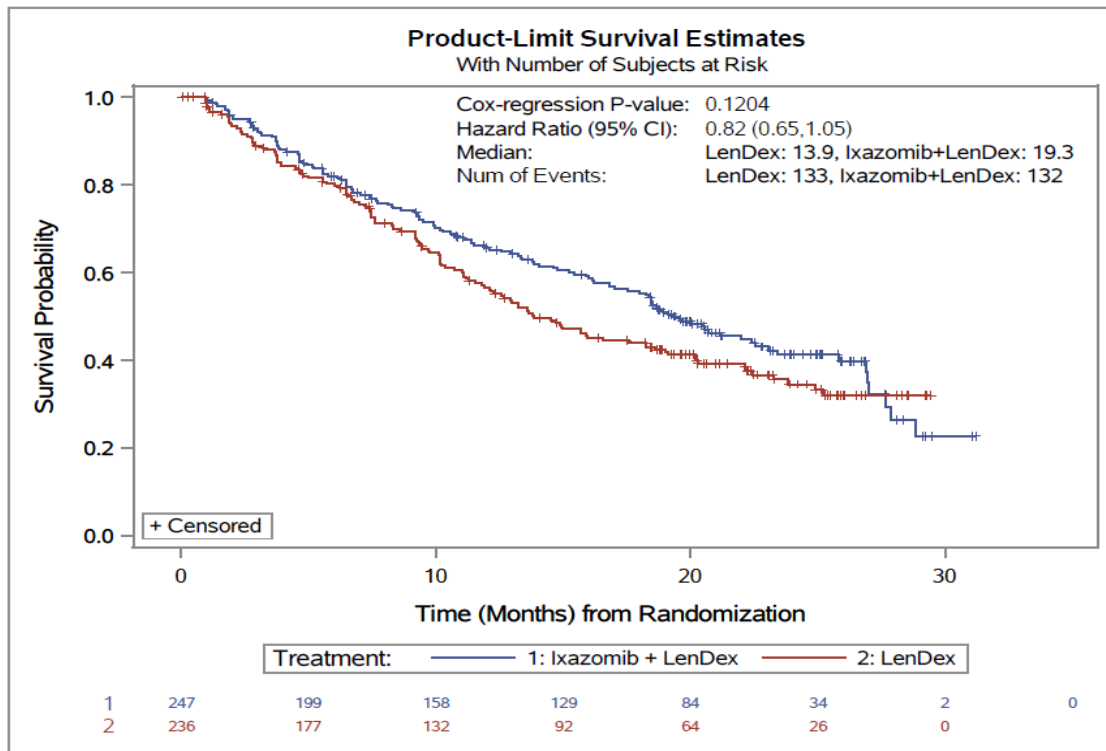


Abbildung 4-301 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten aus Europa

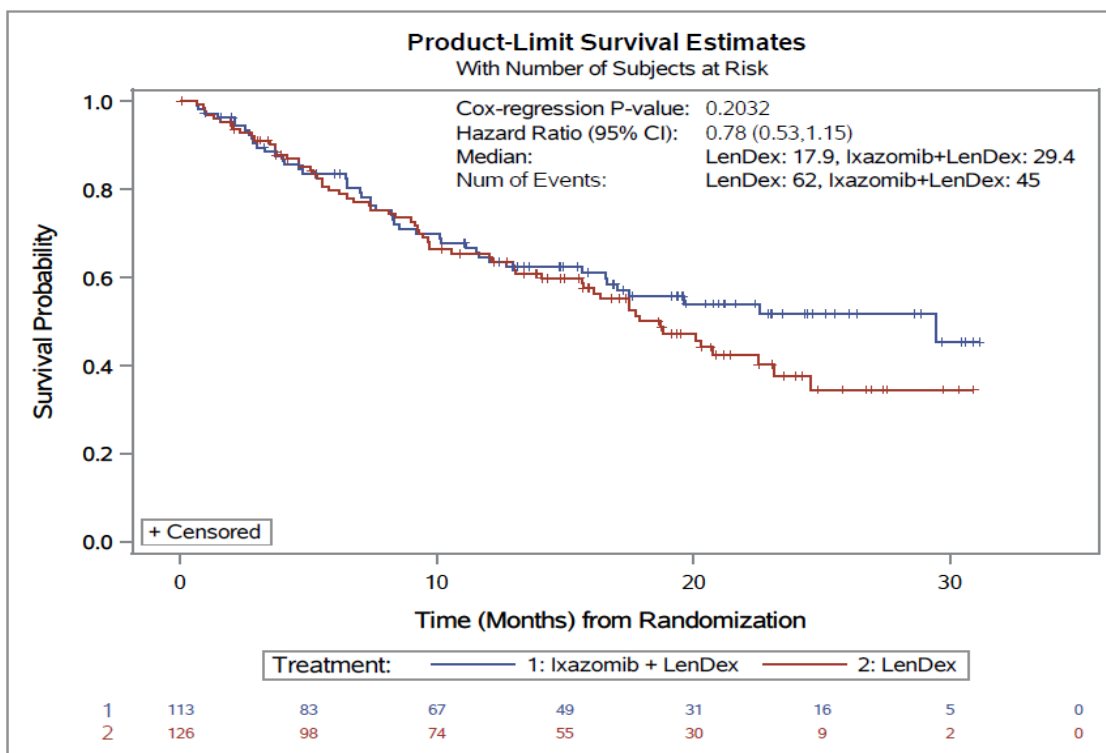


Abbildung 4-302 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten aus anderen Regionen („Nicht-Europa“)



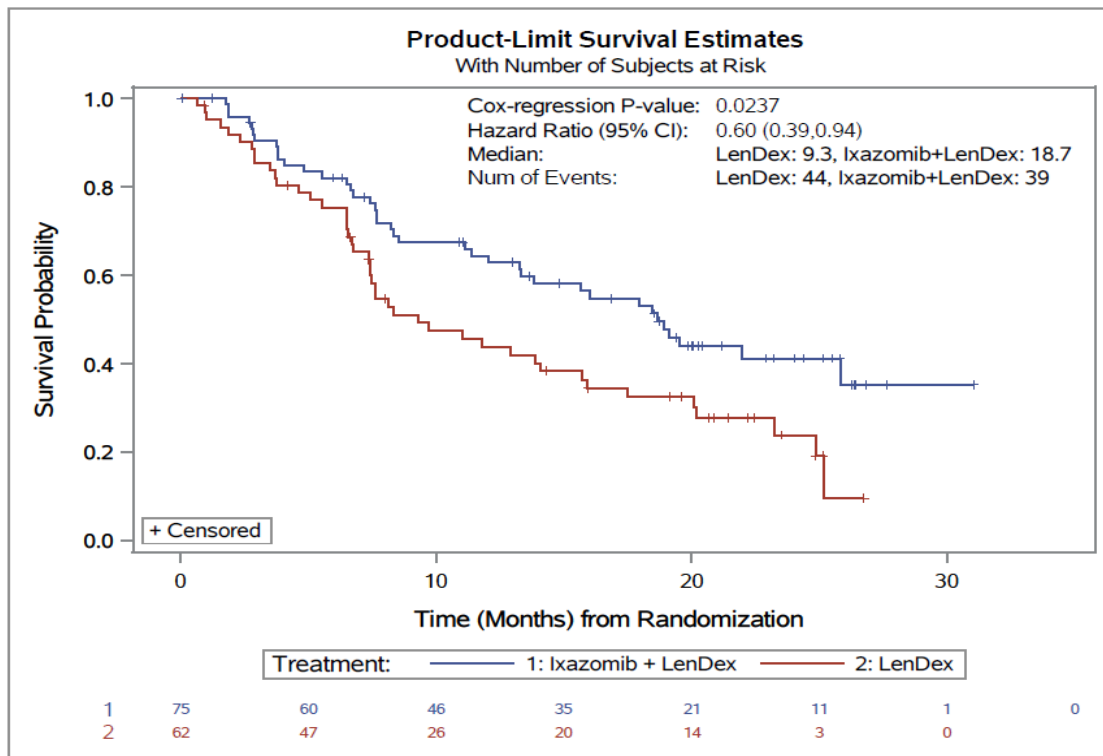


Abbildung 4-303 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten mit Hochrisiko-Zytopathie

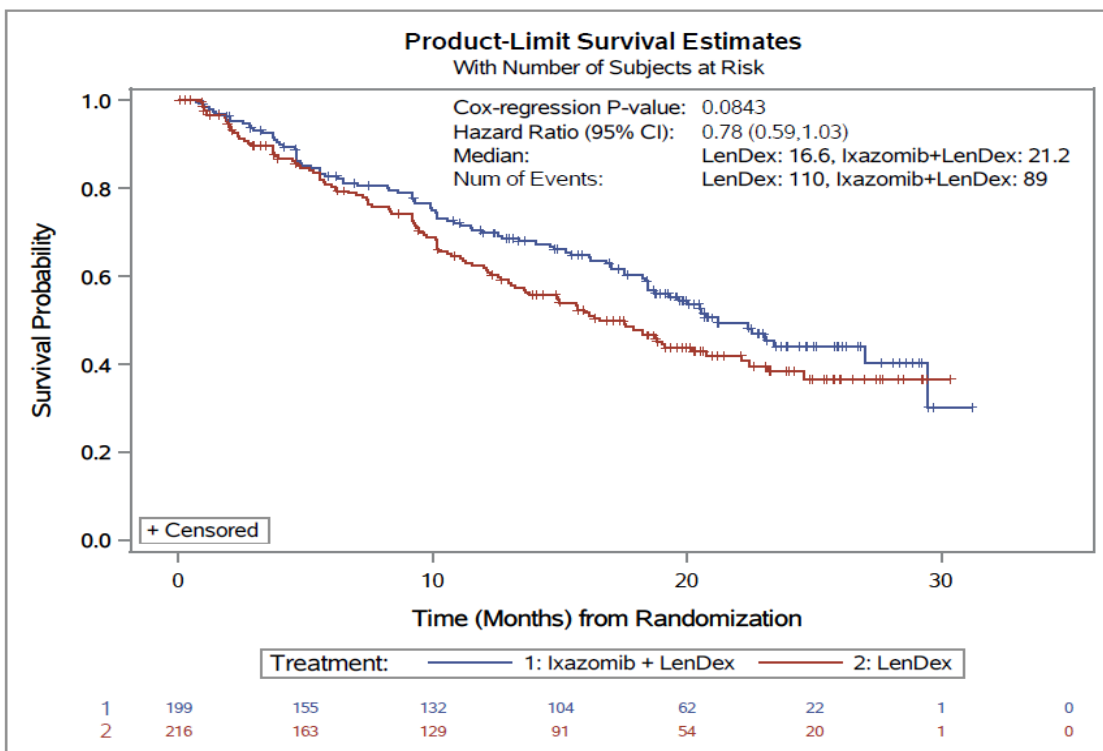


Abbildung 4-304 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten ohne Hochrisiko-Zytopathie („Standard“)

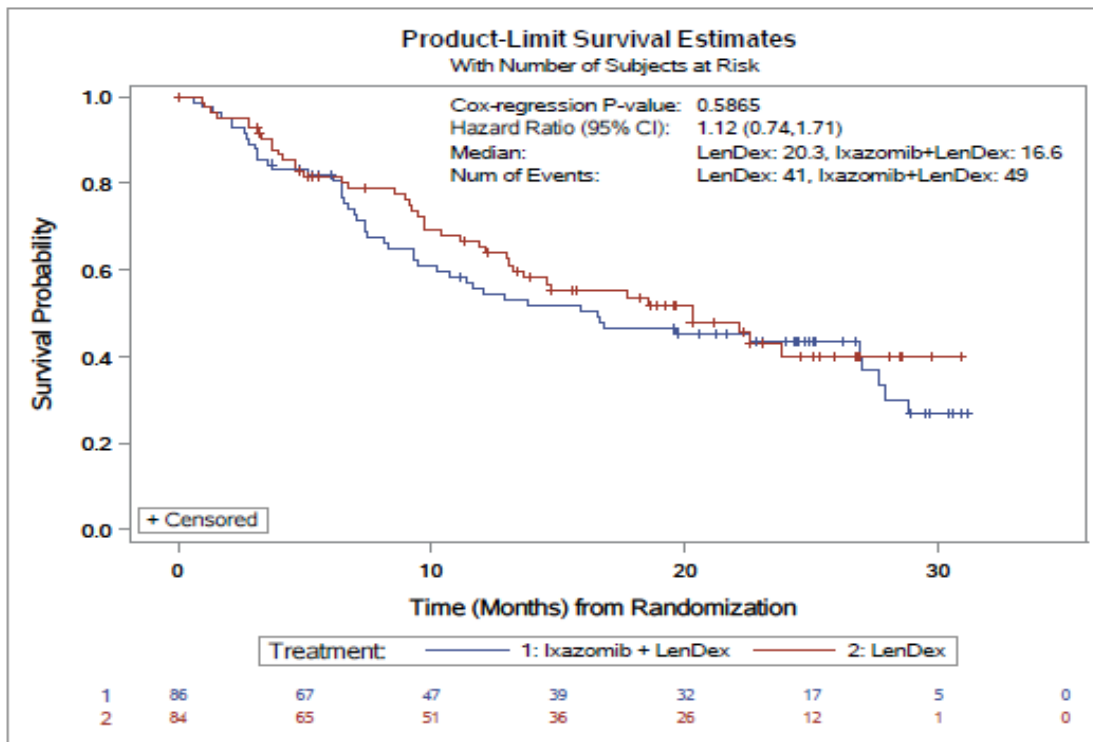


Abbildung 4-305 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten mit unbekanntem zytogenetischem Status

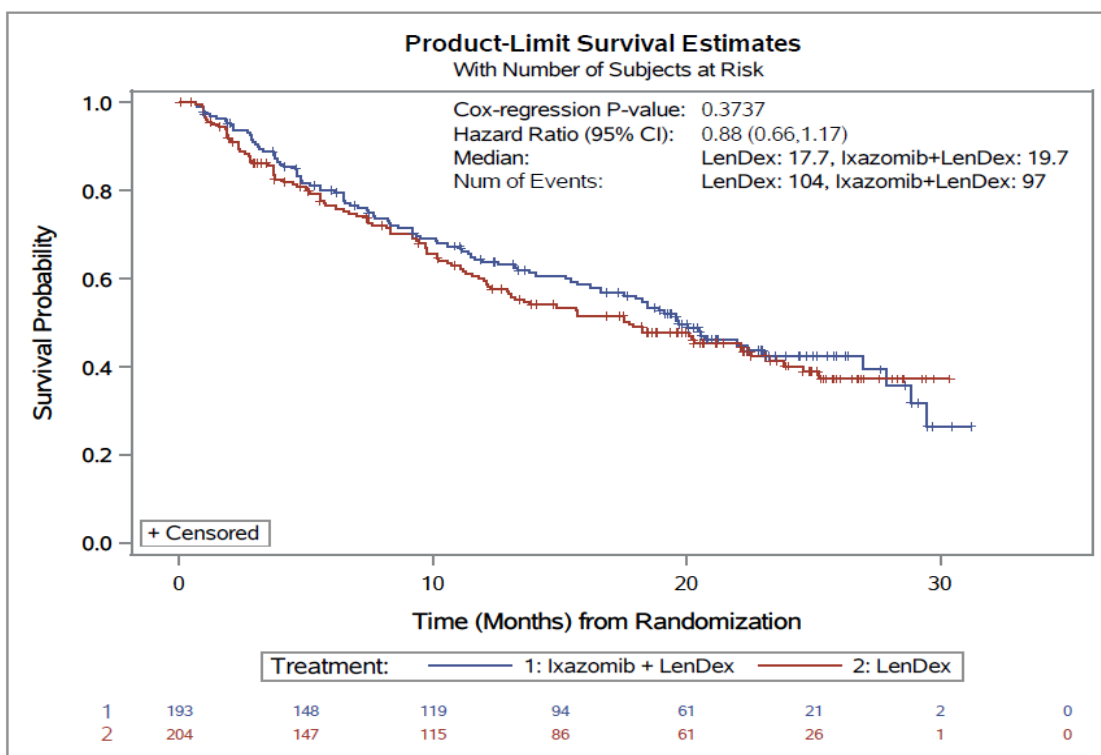


Abbildung 4-306 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten mit IMiD-Vortherapie

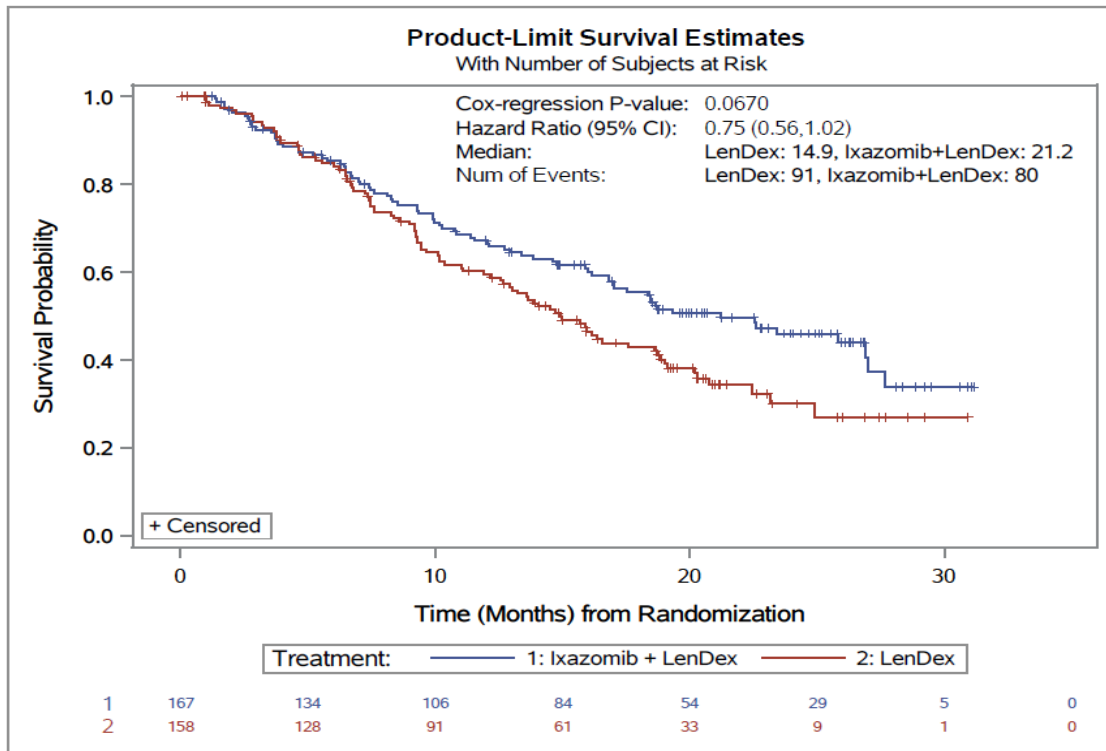


Abbildung 4-307 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten ohne IMiD-Vortherapie

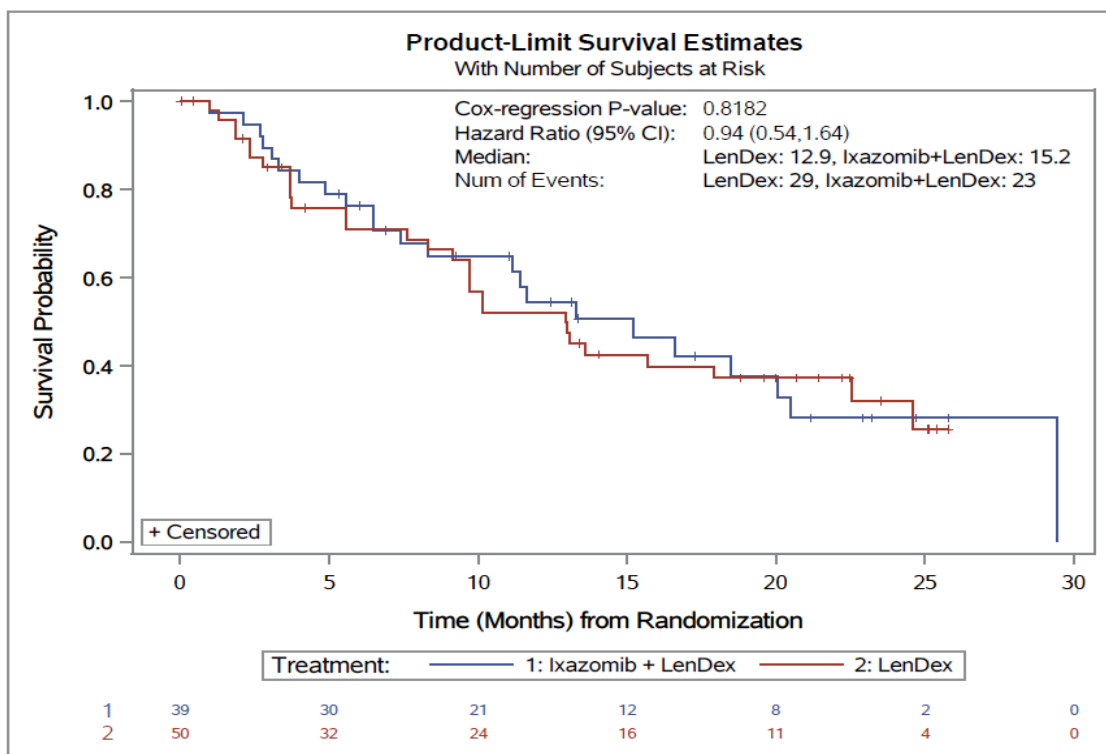


Abbildung 4-308 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Thalidomid-refraktäre Patienten

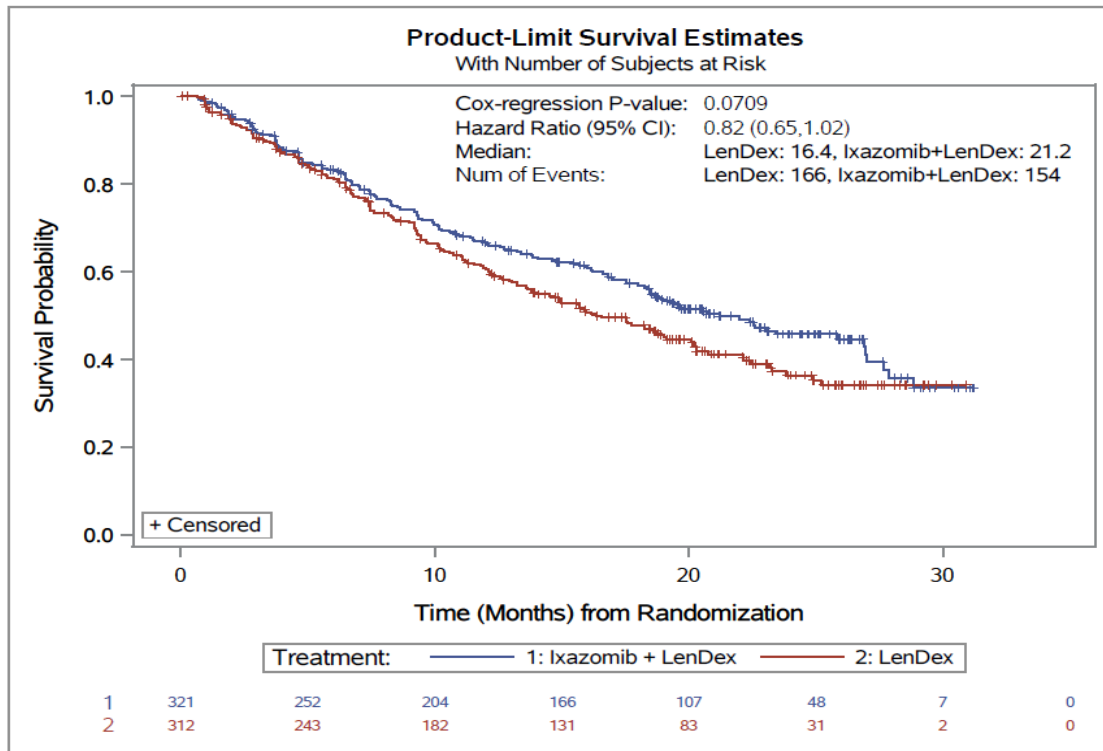


Abbildung 4-309 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten ohne Refraktärität gegenüber Thalidomid

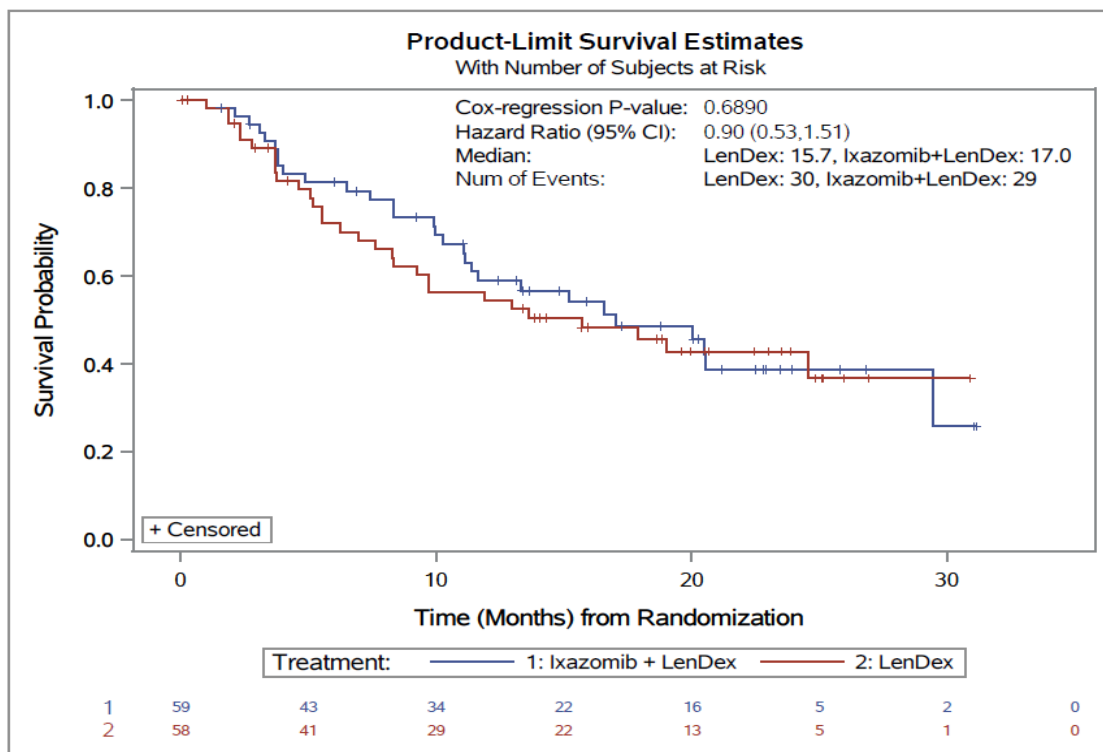


Abbildung 4-310 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten mit Refraktärität gegenüber der letzten Therapie

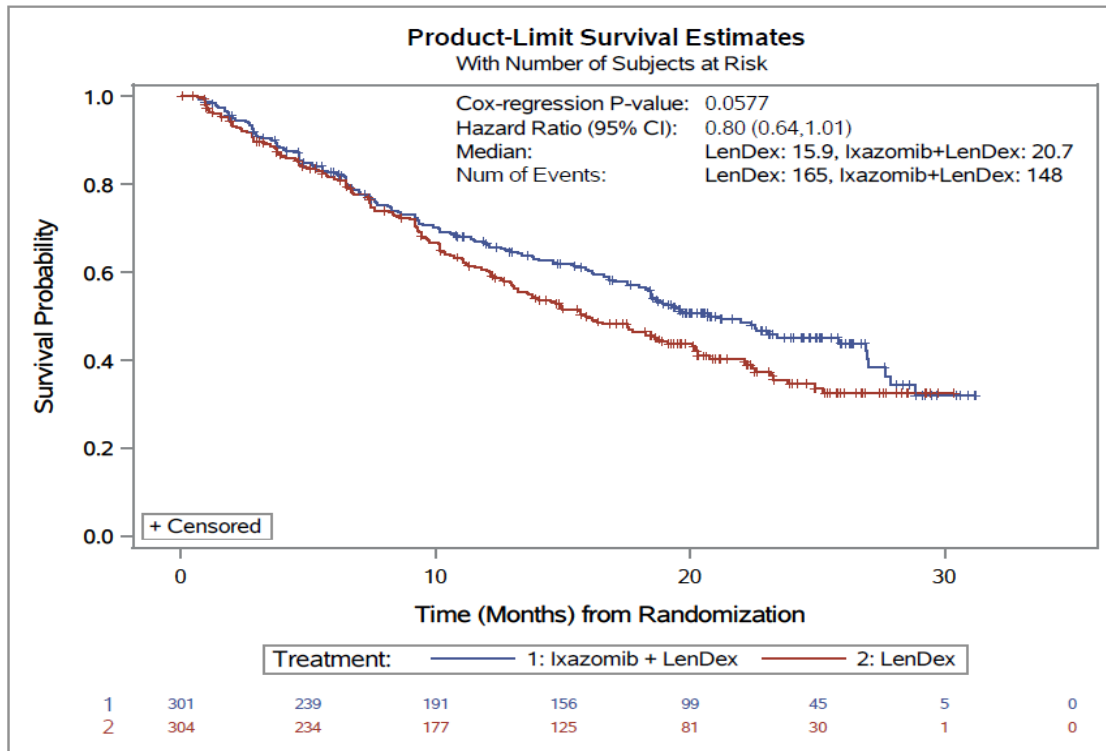


Abbildung 4-311 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten ohne Refraktärität gegenüber der letzten Therapie

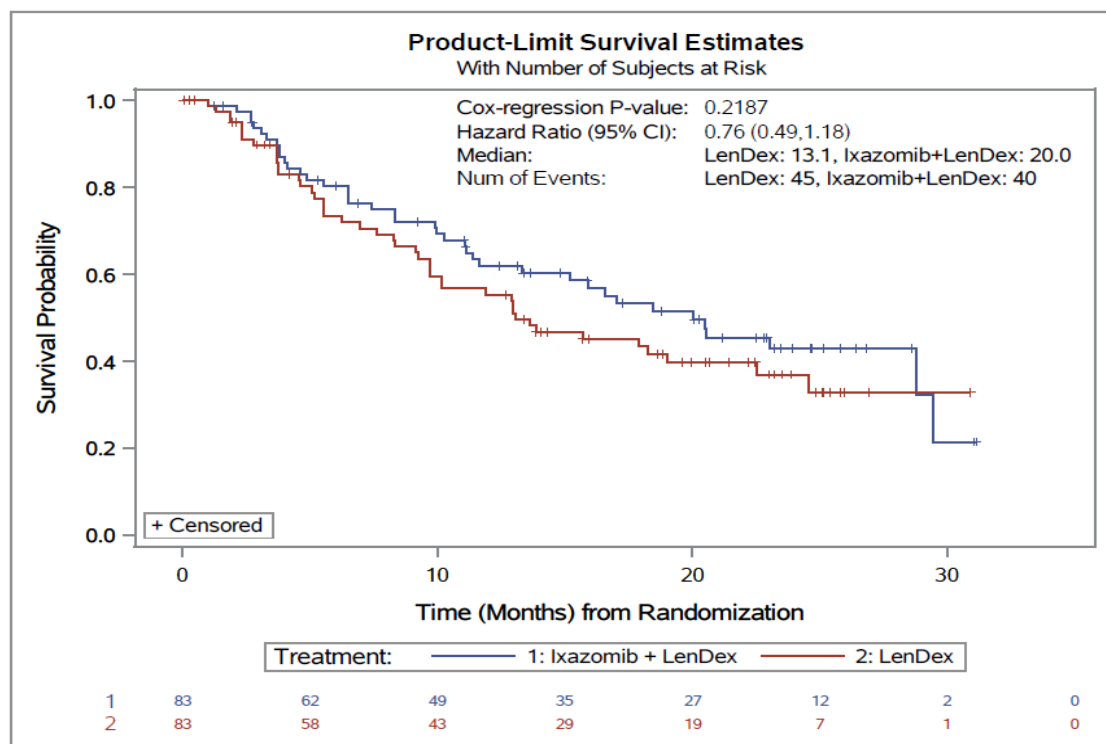


Abbildung 4-312 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten mit Refraktärität gegenüber einer Vortherapie

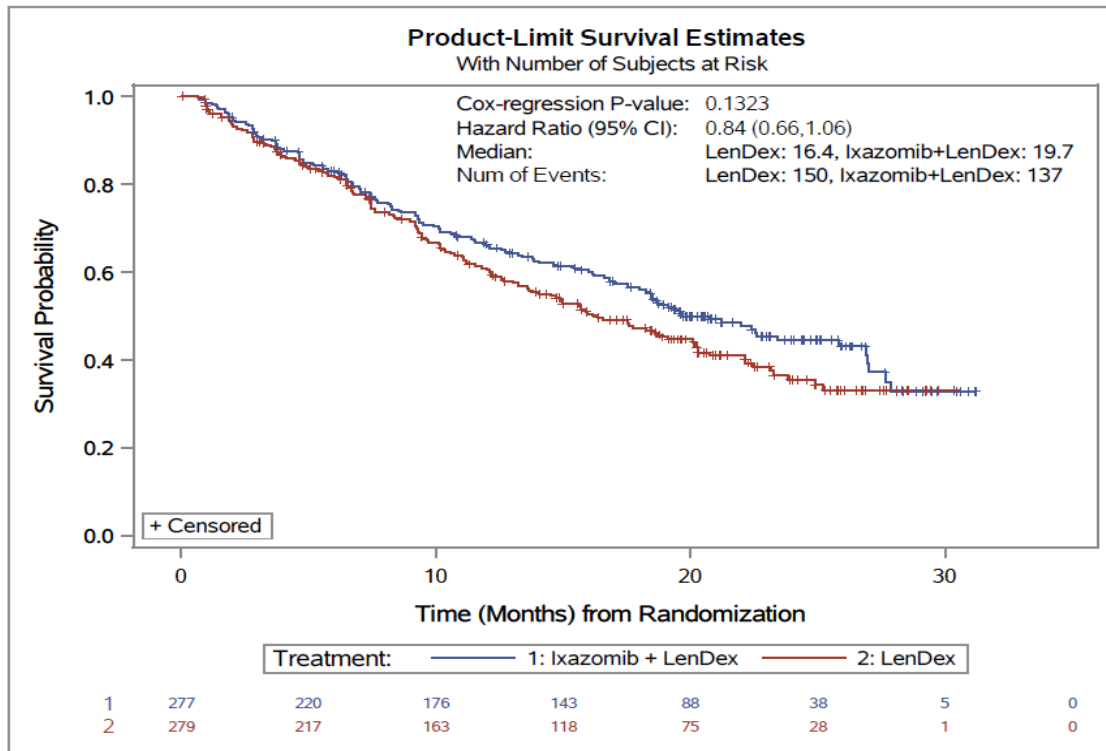


Abbildung 4-313 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten mit Refraktärität gegenüber einer Vortherapie

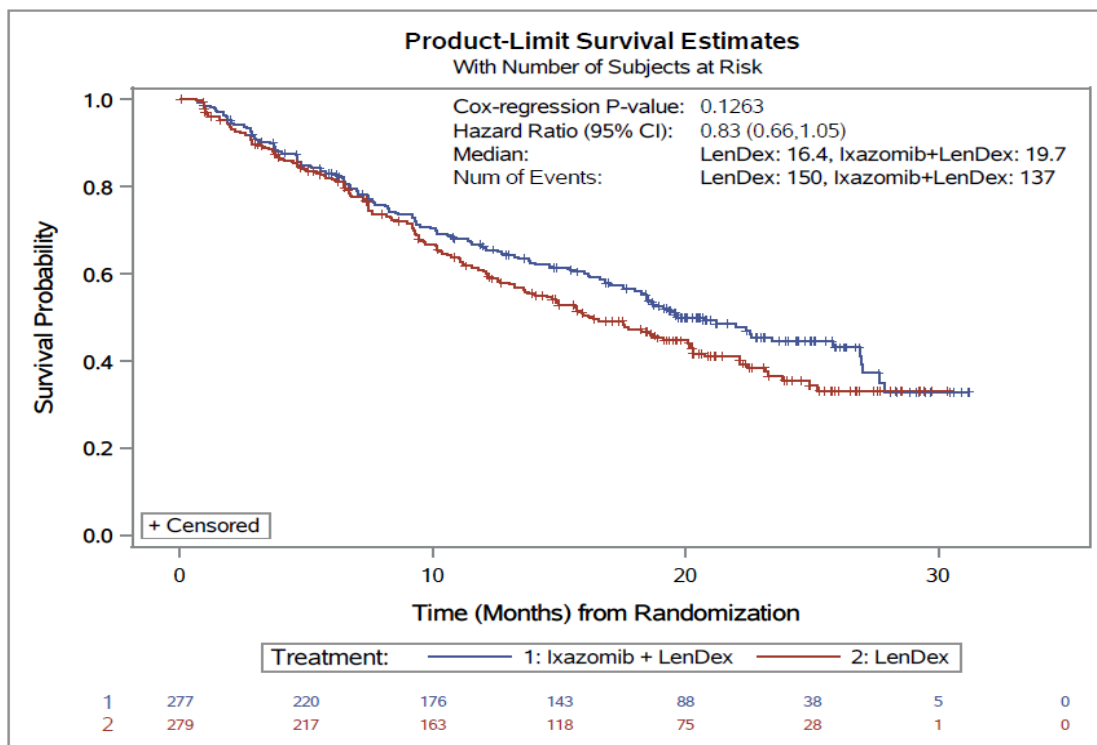


Abbildung 4-314 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten mit rezidivierter Erkrankung

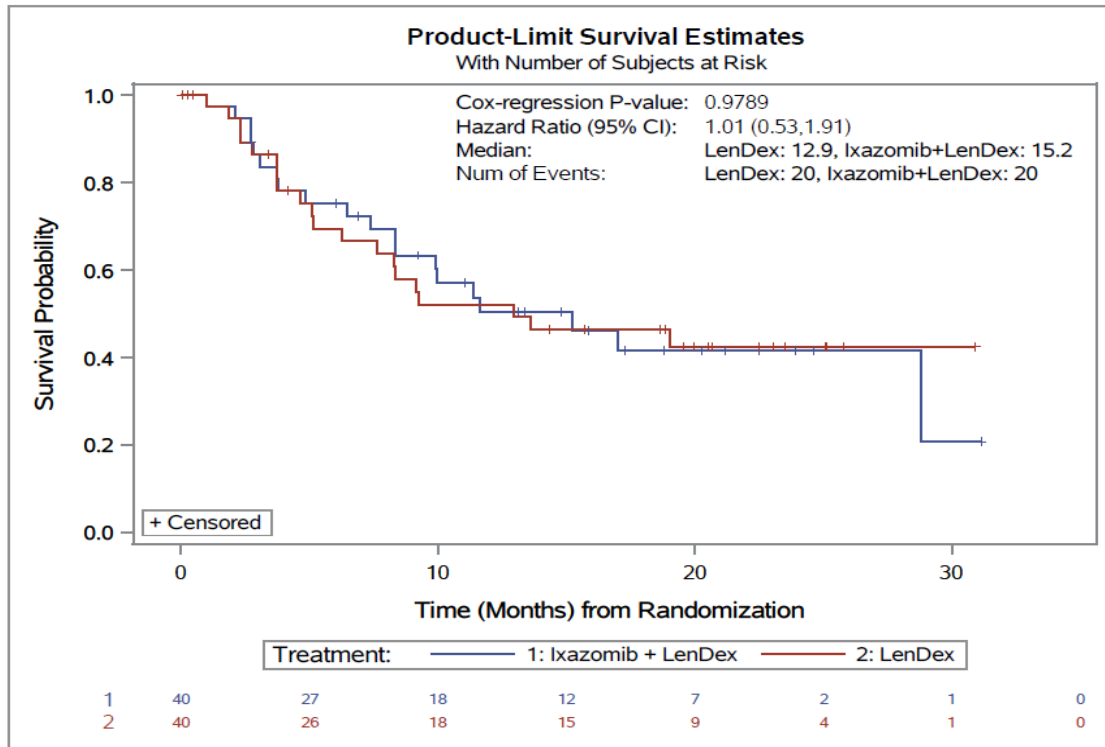


Abbildung 4-315 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten mit refraktärer Erkrankung

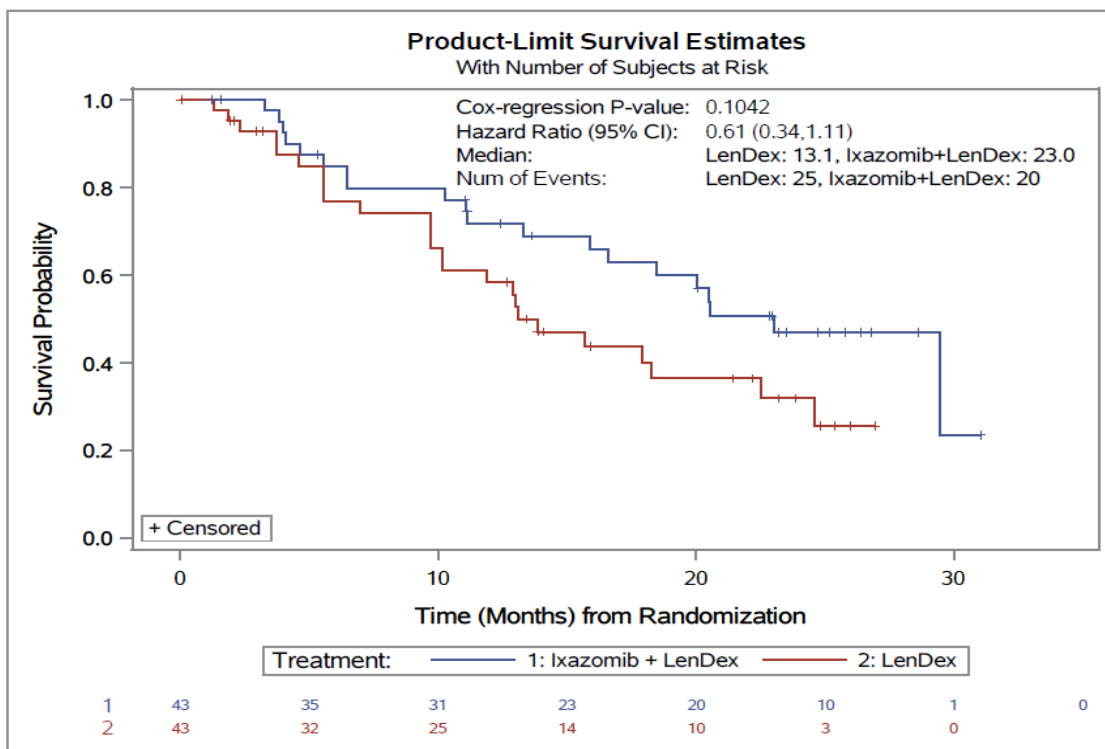


Abbildung 4-316 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten mit rezidivierender und refraktärer Erkrankung

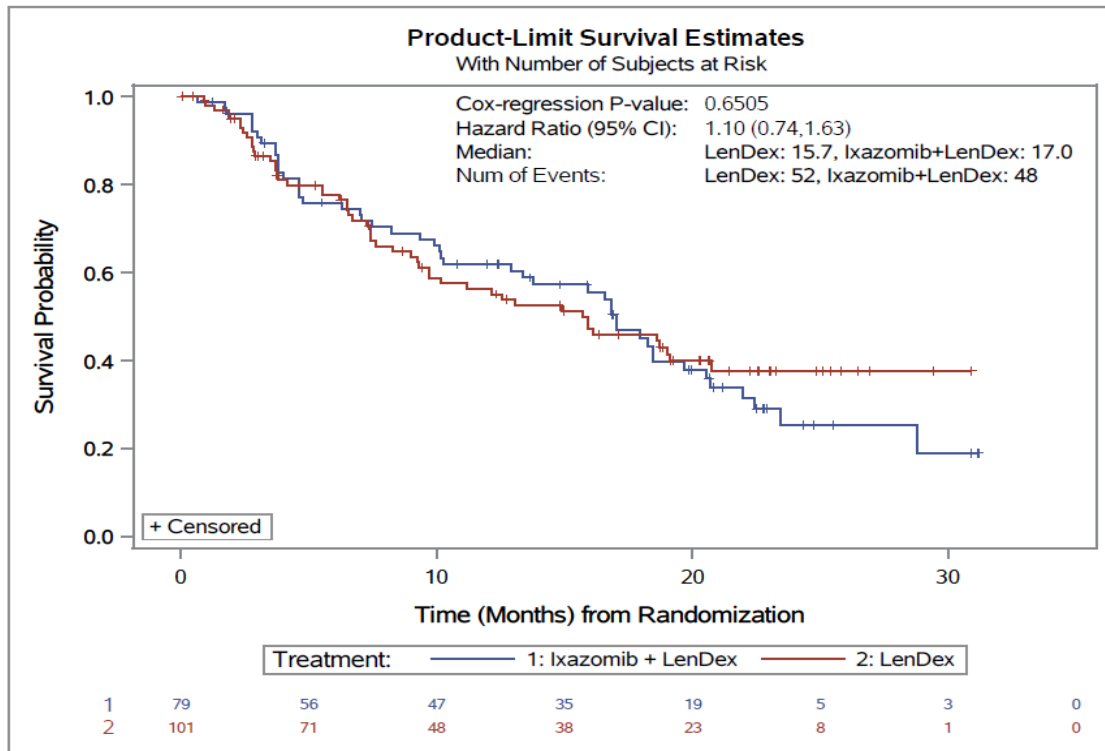


Abbildung 4-317 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten mit Kreatinin-Clearance von < 60 ml/min

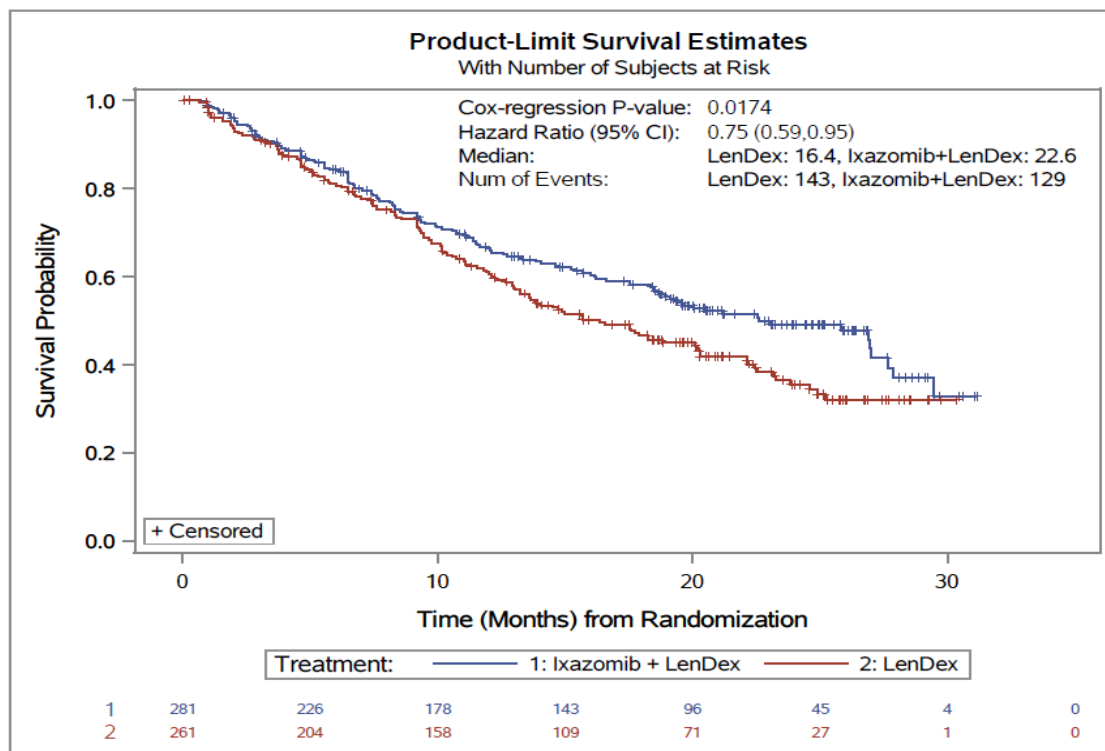


Abbildung 4-318 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten mit Kreatinin-Clearance von  $\geq 60$  ml/min



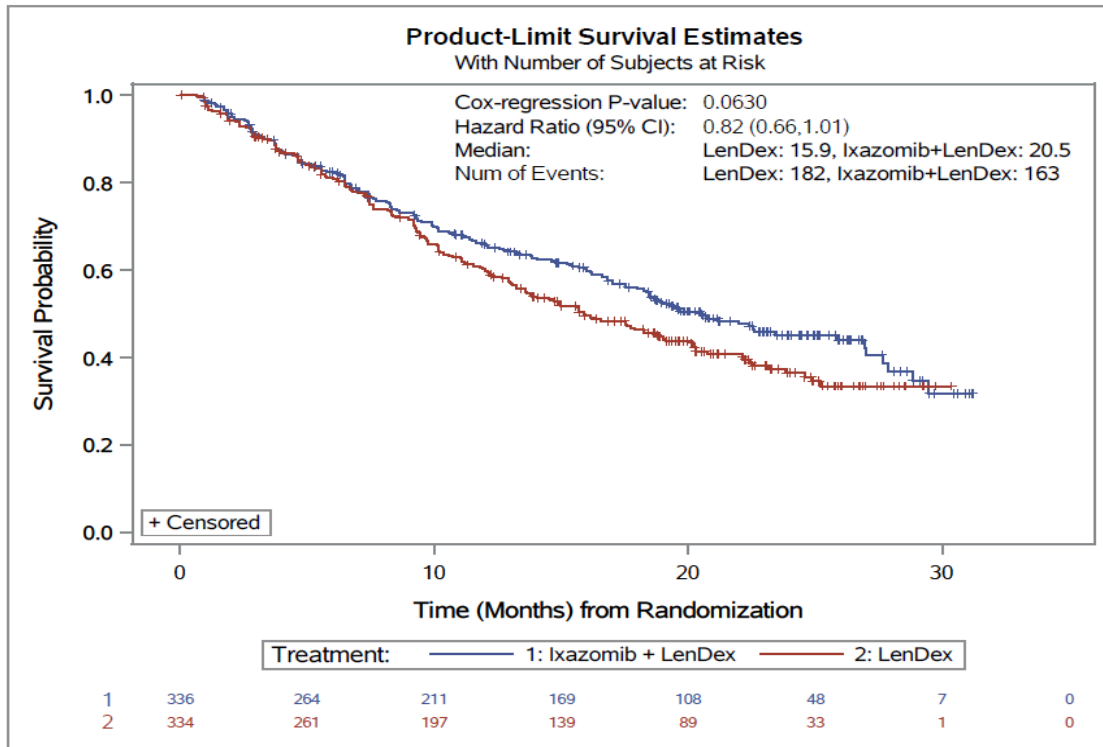


Abbildung 4-319 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1

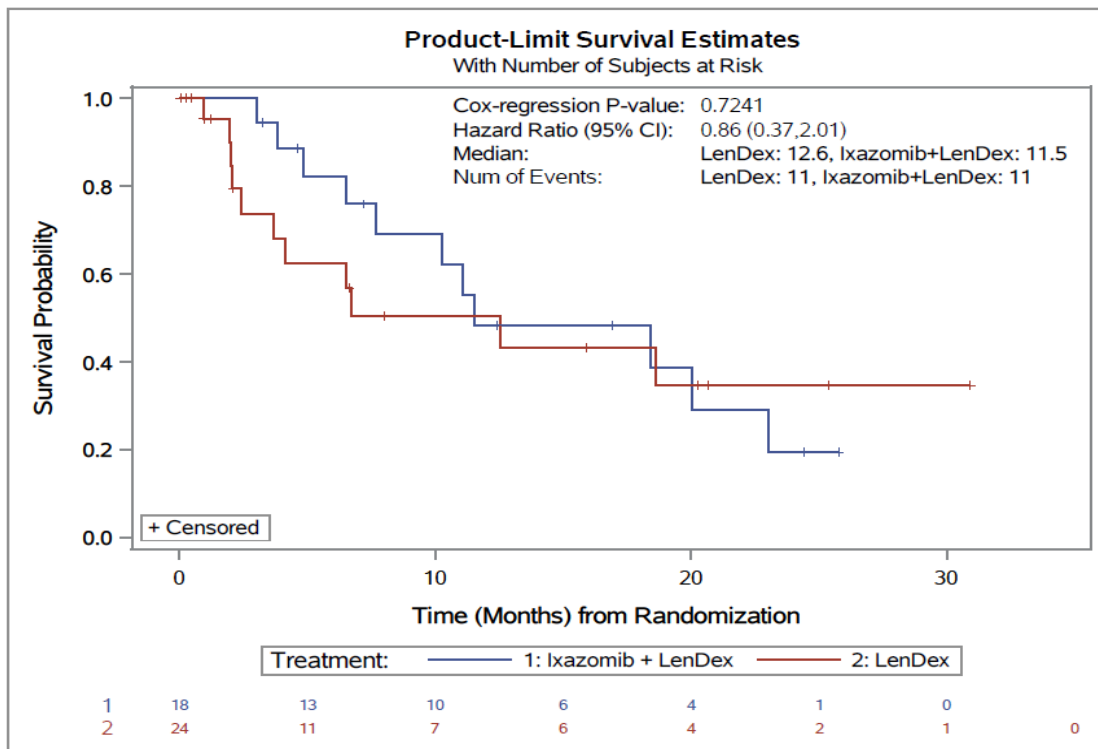


Abbildung 4-320 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten mit ECOG-PS 2

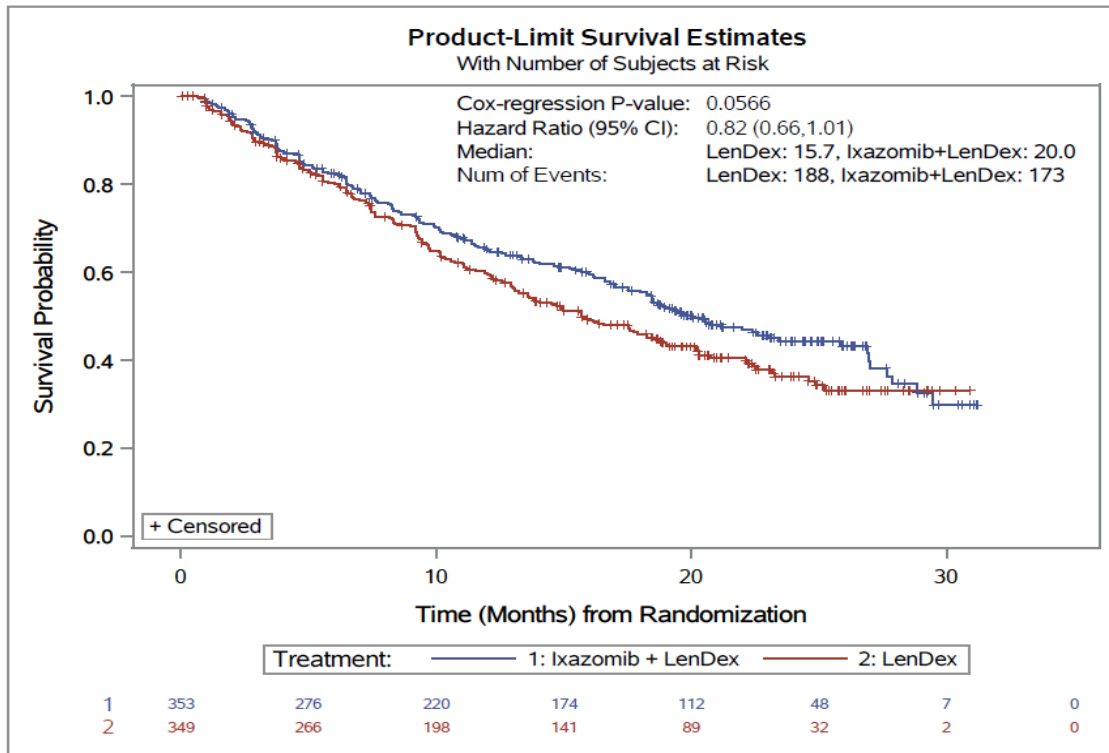


Abbildung 4-321 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten mit normaler Leberfunktion

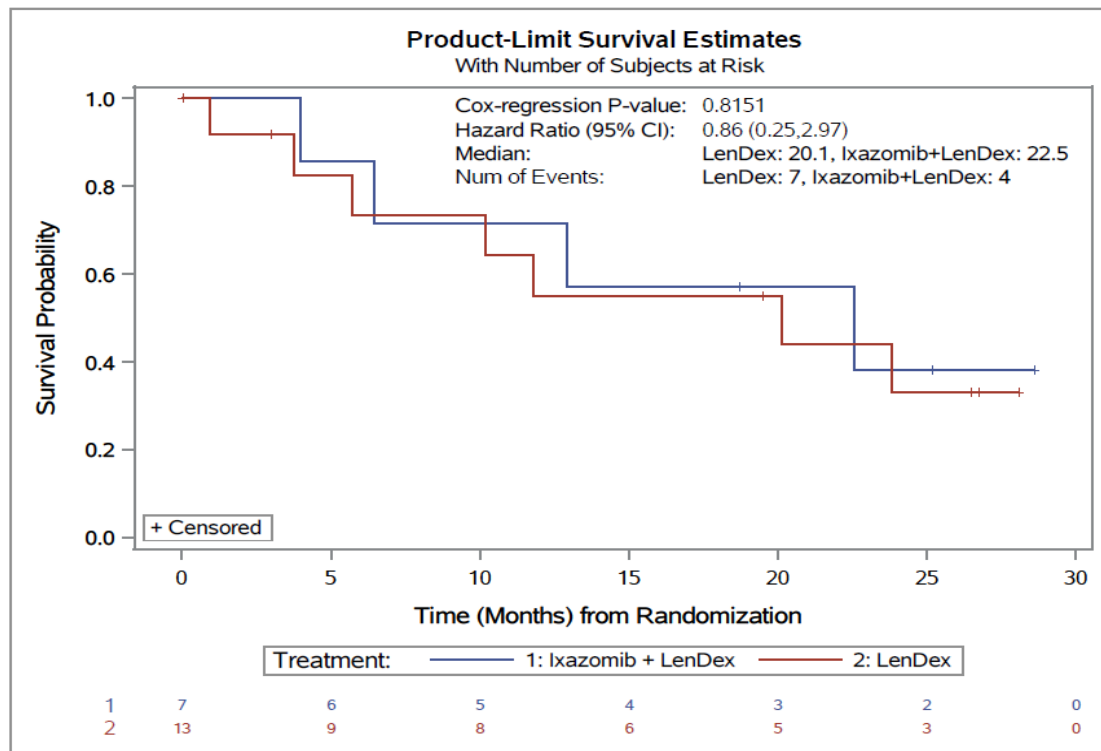


Abbildung 4-322 Kaplan-Meier-Diagramm für Progressionsfreies Überleben – Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

**Zeit bis zur Progression***Subgruppen mit statistisch signifikanter Interaktion*

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikanter Interaktion für Zeit bis zur Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: C16010	Finale Analyse				
	Placebo + LenDex		Ixazomib + LenDex		Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex
Endpunkt: Zeitpunkt bis zur Progression	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert <sup>#</sup>
<b>Anzahl der vorherigen Therapielinien</b>					
<b>Interaktions-p-Wert: 0,0289</b>					
1	106/213 (49,8)	18,7	100/212 (47,2)	19,5	0,96 [0,73; 1,26] 0,7621
2 oder 3	74/149 (49,7)	14,1	58/148 (39,2)	28,8	0,58 [0,41; 0,83] 0,0026
<b>Sensitivitätsanalyse</b>					
Anzahl der vorherigen Therapielinien	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio <sup>†</sup> [95 %-KI] p-Wert <sup>§</sup>
<b>Interaktions-p-Wert: 0,0289</b>					
1	106/213 (49,8)	18,7	100/212 (47,2)	19,5	0,96 [0,73; 1,26] 0,7618
2 oder 3	74/149 (49,7)	14,1	58/148 (39,2)	28,8	0,58 [0,41; 0,83] 0,0023
*basierend auf einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell mit Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) als Stratifizierungsfaktoren und Behandlung, Subgruppenvariable sowie dem Interaktionsterm Subgruppenvariable*Behandlung als Kovariablen					
<sup>#</sup> basierend auf dem Wald-Test des Interaktionsmodells aus *					
<sup>†</sup> basierend auf dem für die jeweilige Subgruppenausprägung separaten stratifizierten Cox-Regressionsmodell mit Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) als Stratifizierungsfaktoren					
<sup>§</sup> basierend auf dem stratifizierten Log-Rank-Test, stratifiziert nach Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) für die jeweilige Subgruppenausprägung					
ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht					
Ref.: Analysen C16010 (23)					

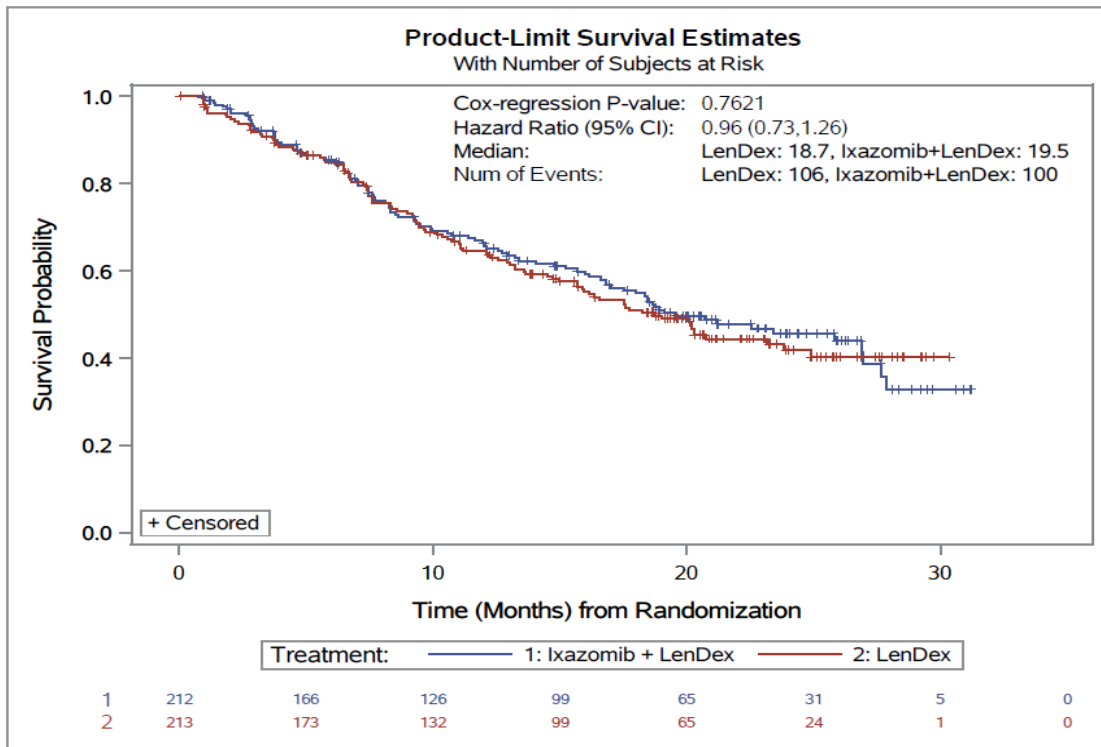


Abbildung 4-323 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten mit 1 Vortherapie

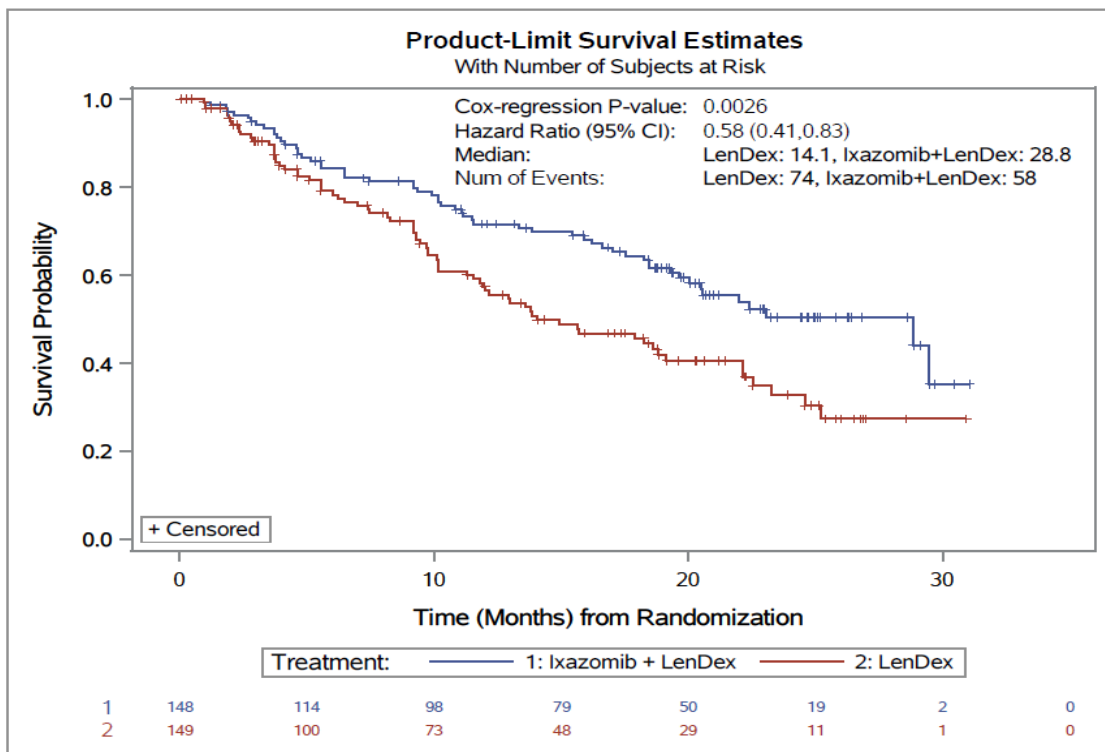


Abbildung 4-324 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten mit  $\geq 2$  Vortherapien

*Subgruppen ohne statistisch signifikante Interaktion*

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalysen ohne statistisch signifikante Interaktion für Zeit bis zur Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: C16010	Finale Analyse				
	Placebo + LenDex		Ixazomib + LenDex		Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex
Endpunkt: Zeit bis zur Progression	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
<b>Proteasom-Inhibitor-Vortherapie</b> Interaktions-p-Wert: 0,7411					
ja	132/253 (52,2)	15,9	116/250 (46,4)	19,6	0,81 [0,63; 1,04] 0,1000
nein	48/109 (44,0)	20,2	42/110 (38,2)	29,4	0,75 [0,49; 1,14] 0,1717
<b>Geschlecht</b> Interaktions-p-Wert: 0,6110					
männlich	100/202 (49,5)	17,9	88/207 (42,5)	25,8	0,75 [0,56; 1,01] 0,0563
weiblich	80/160 (50,0)	15,9	70/153 (45,8)	19,6	0,84 [0,61; 1,17] 0,3048
<b>Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss</b> Interaktions-p-Wert: 0,6448					
I oder II	154/318 (48,4)	18,6	133/314 (42,4)	23,4	0,81 [0,64; 1,02] 0,0760
III	26/44 (59,1)	10,2	25/46 (54,3)	18,5	0,70 [0,40; 1,23] 0,2162
<b>Ethnie</b> Interaktions-p-Wert: 0,7736					
kaukasisch	151/302 (50,0)	17,6	138/311 (44,4)	22,5	0,80 [0,63; 1,01] 0,0555
nicht kaukasisch	24/46 (52,2)	15,7	18/43 (41,9)	17,0	0,72 [0,39; 1,34] 0,2998
<b>Alter</b> Interaktions-p-Wert: 0,9212					
≤65 vs. vs.	89/176 (50,6)	15,6	74/168 (44,0)	21,2	0,77 [0,56; 1,05] 0,1034
66-74	62/125 (49,6)	20,1	66/145 (45,5)	23,0	0,84 [0,59; 1,20] 0,3364

Studie: C16010	Finale Analyse				
	Placebo + LenDex		Ixazomib + LenDex		Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex
Endpunkt: Zeit bis zur Progression	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
≥75	29/61 (47,5)	15,7	18/47 (38,3)	22,4	0,76 [0,41; 1,40] 0,3787
<b>Bortezomib-Vortherapie</b> <b>Interaktions-p-Wert: 0,4622</b>					
ja	131/250 (52,4)	15,7	119/248 (48,0)	19,6	0,83 [0,65; 1,07] 0,1467
nein	49/112 (43,8)	19,0	39/112 (34,8)	29,4	0,69 [0,45; 1,06] 0,0898
<b>Region</b> <b>Interaktions-p-Wert: 0,6435</b>					
Europa	124/236 (52,5)	15,0	121/247 (49,0)	20,5	0,81 [0,63; 1,04] 0,0986
Nicht-Europa	56/126 (50,0)	20,1	37/113 (32,7)	NE	0,72 [0,47; 1,09] 0,1244
<b>Zytopogenetisches Risiko</b> <b>Interaktions-p-Wert: 0,3581</b>					
Hochrisiko	41/62 (66,1)	9,7	38/75 (50,7)	18,9	0,63 [0,40; 0,98] 0,0425
Standard	100/216 (46,3)	18,3	79/199 (39,7)	23,0	0,76 [0,57; 1,03] 0,0744
unbekannt	39/84 (46,4)	20,3	41/86 (47,7)	26,9	1,00 [0,64; 1,55] 0,9856
<b>IMiD-Vortherapie</b> <b>Interaktions-p-Wert: 0,4224</b>					
ja	96/204 (47,1)	20,1	88/193 (45,6)	20,7	0,86 [0,64; 1,16] 0,3271
nein	84/158 (53,2)	15,9	70/167 (41,9)	25,8	0,72 [0,52; 1,00] 0,0464
<b>Therapierefraktär gegenüber Thalidomid</b> <b>Interaktions-p-Wert: 0,3798</b>					
ja	27/50 (54,0)	13,0	23/39 (59,0)	15,2	1,03 [0,58; 1,81] 0,9318
nein	153/312 (72,2)	18,3	135/321 (42,1)	23,4	0,78 [0,62; 0,98] 0,0356

Studie: C16010	Finale Analyse				
	Placebo + LenDex		Ixazomib + LenDex		Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex
Endpunkt: Zeit bis zur Progression	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
<b>Refraktär gegenüber der letzten Vortherapie</b> Interaktions-p-Wert: 0,4976					
ja	29/58 (50,0)	15,7	29/59 (49,2)	17,0	0,94 [0,56; 1,59] 0,8153
nein	151/304 (49,7)	17,6	129/301 (42,9)	23,4	0,77 [0,61; 0,98] 0,0304
<b>Refraktär gegenüber einer Vortherapie</b> Interaktions-p-Wert: 0,8757					
ja	41/83 (49,4)	15,7	39/83 (47,0)	20,5	0,82 [0,52; 1,29] 0,3875
nein	139/279 (49,8)	17,7	119/277 (43,0)	22,5	0,79 [0,62; 1,01] 0,0570
<b>Rezidiert, refraktär, rezidiert und refraktär</b> Interaktions-p-Wert: 0,7076					
rezidiert	139/279 (49,8)	17,7	119/277 (43,0)	22,5	0,79 [0,61; 1,00] 0,0543
refraktär	19/40 (47,5)	13,6	19/40 (47,5)	15,2	1,01 [0,52; 1,95] 0,9753
rezidiert und refraktär	22/43 (51,2)	15,7	20/43 (46,5)	23,0	0,70 [0,38; 1,29] 0,2521
<b>Kreatinin-Clearance zu Baseline</b> Interaktions-p-Wert: 0,2100					
<60 mL/min	48/101	15,9	41/79	18,3	1,01 [0,66; 1,54] 0,9667
≥60 mL/min	132/261	17,7	117/281	26,9	0,73 [0,57; 0,95] 0,0168
<b>ECOG-Performance Status</b> Interaktions-p-Wert: 0,8296					
0 oder 1	167/334 (50,0)	17,6	144/336 (42,9)	22,5	0,79 [0,63; 0,99] 0,0387
2	11/24 (45,8)	12,6	11/18 (61,1)	11,5	0,87 [0,37; 2,03] 0,7455
<b>Leberfunktion</b> Interaktions-p-Wert: 0,8872					

Studie: C16010	Finale Analyse				
	Placebo + LenDex		Ixazomib + LenDex		Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex
Endpunkt: Zeit bis zur Progression	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
normal	173/349	17,5	154/353	22,4	0,79 [0,64; 0,99] 0,0368
eingeschränkt	7/13	20,1	4/7	22,5	0,87 [0,25; 2,99] 0,8211

Hazard Ratio und p-Wert basieren auf einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell mit Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) als Stratifizierungsfaktoren und Behandlung, Subgruppenvariable sowie dem Interaktionsterm Subgruppenvariable\*Behandlung als Kovariablen

ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht

Ref.: Analysen C16010 (23)

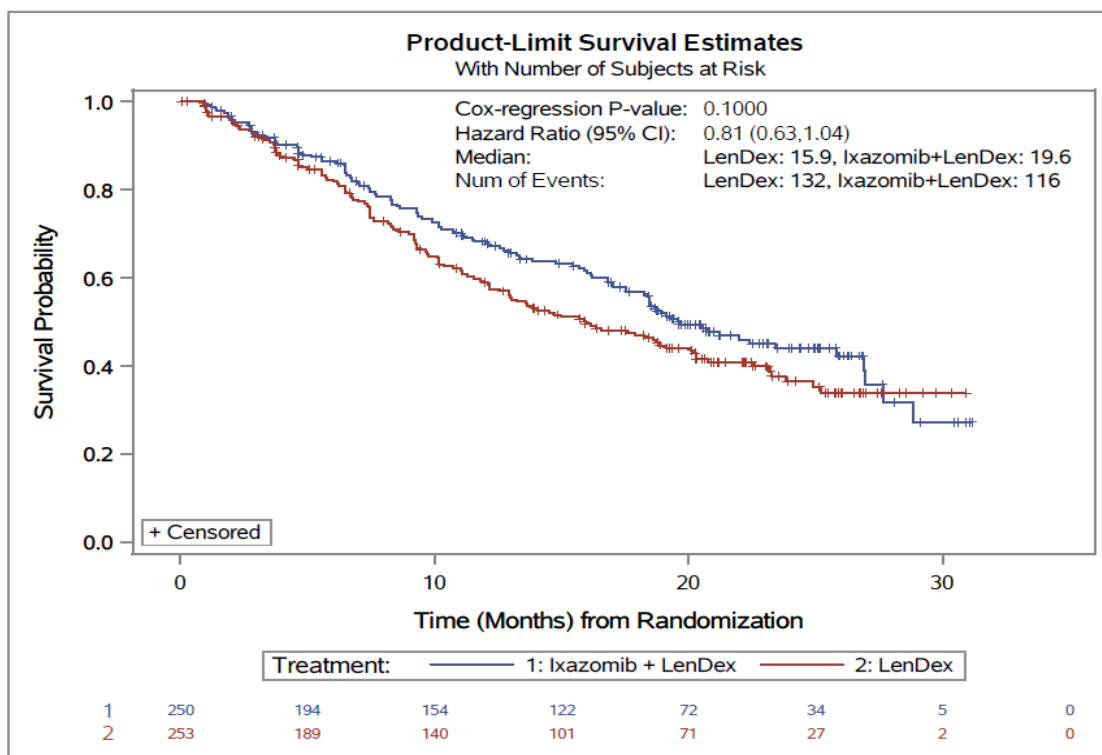


Abbildung 4-325 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten mit Proteasom-Inhibitor-Vortherapie



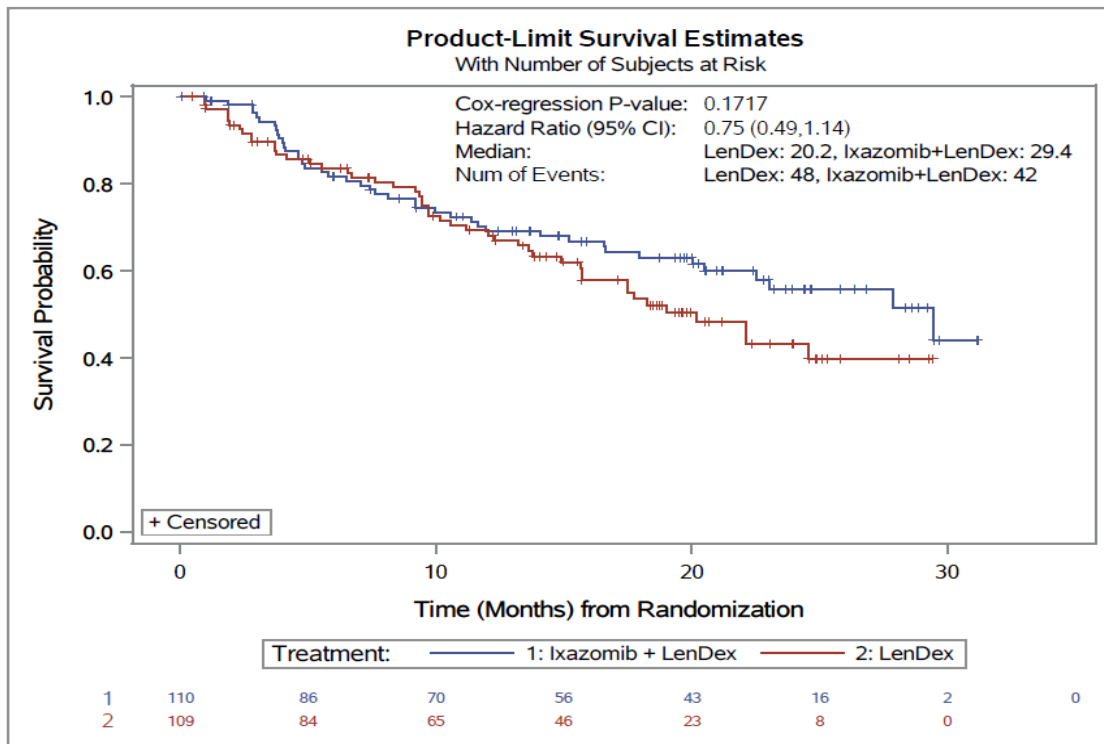


Abbildung 4-326 Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben – Patienten ohne Proteasom-Inhibitor-Vortherapie

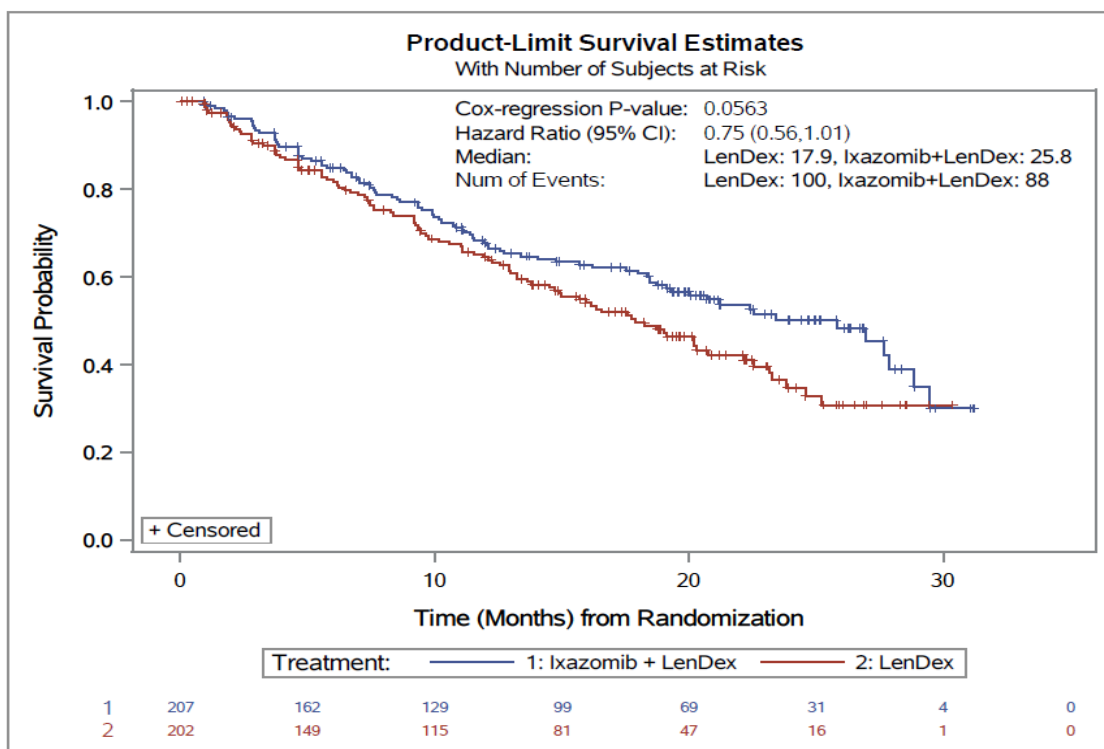


Abbildung 4-327 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – männliche Patienten

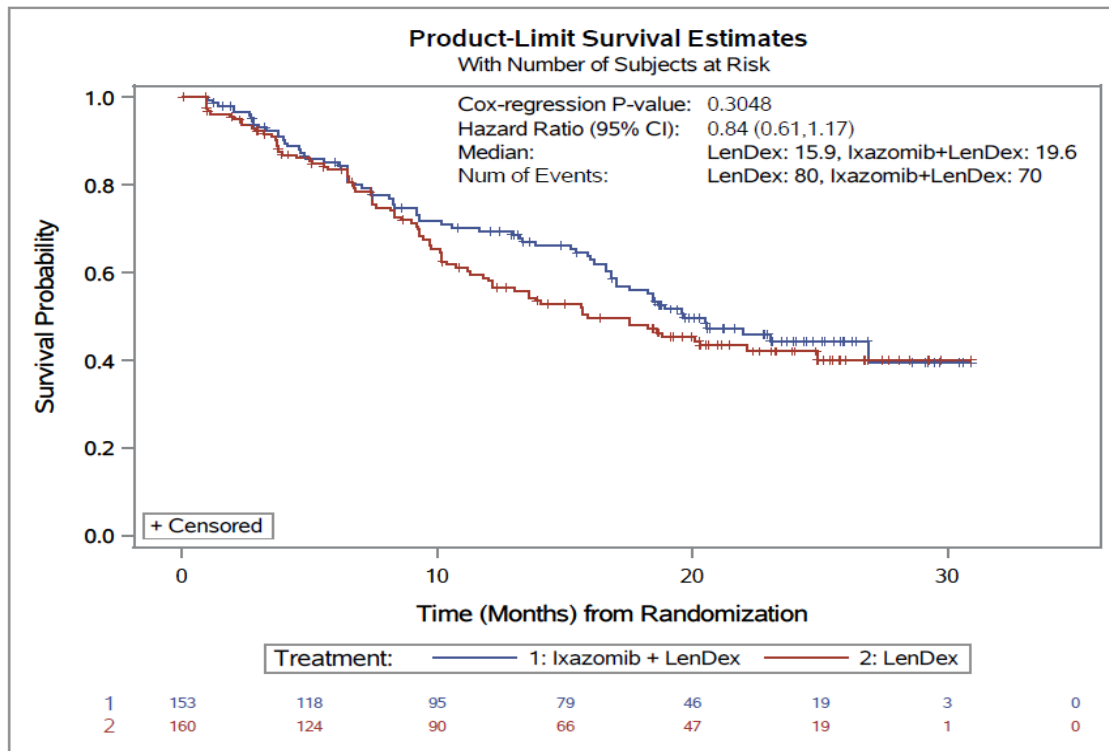


Abbildung 4-328 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – weibliche Patienten

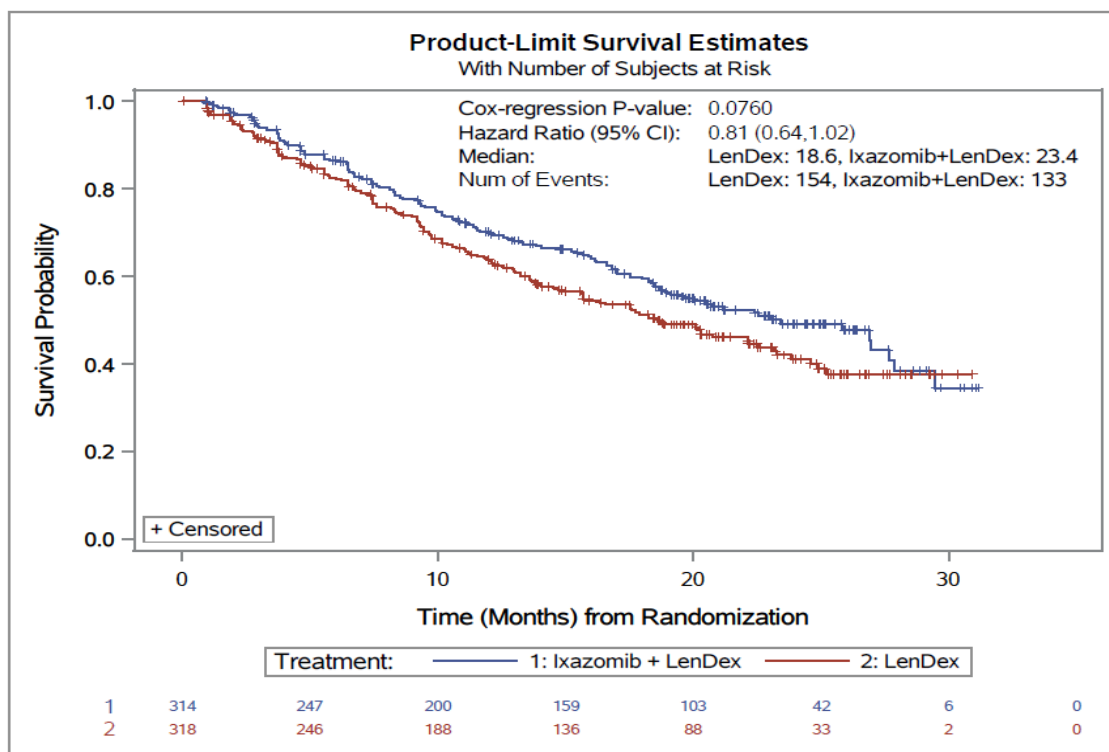


Abbildung 4-329 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten im ISS-Stadium I oder II

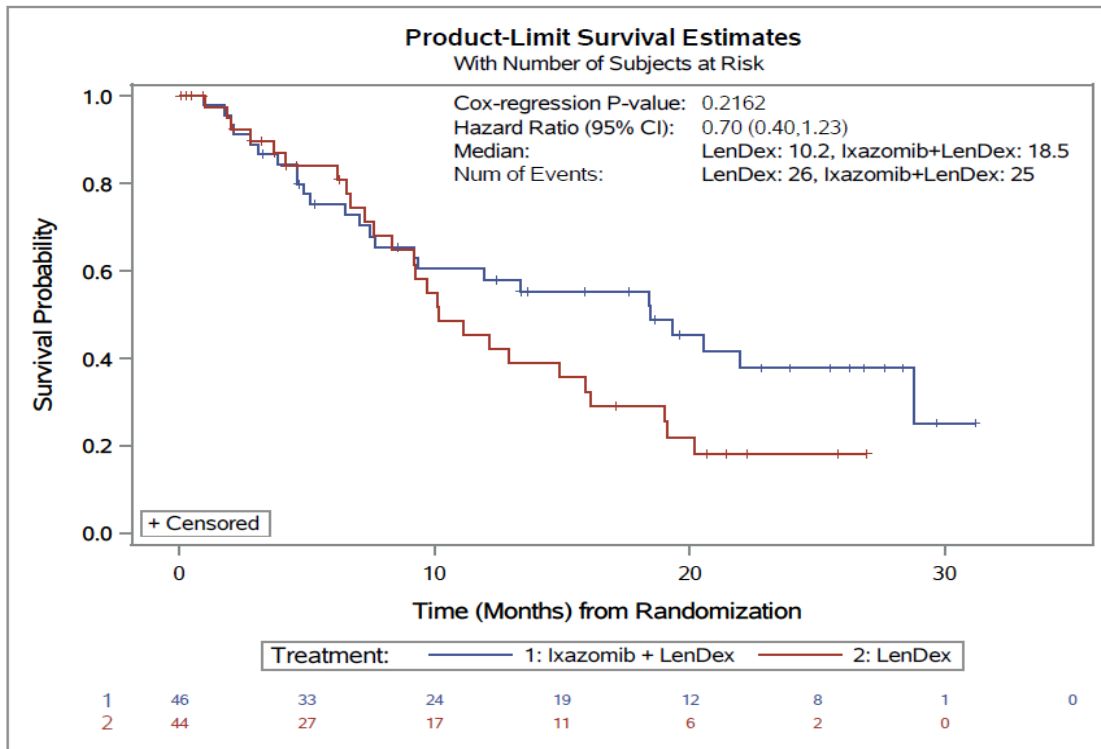


Abbildung 4-330 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten im ISS-Stadium III

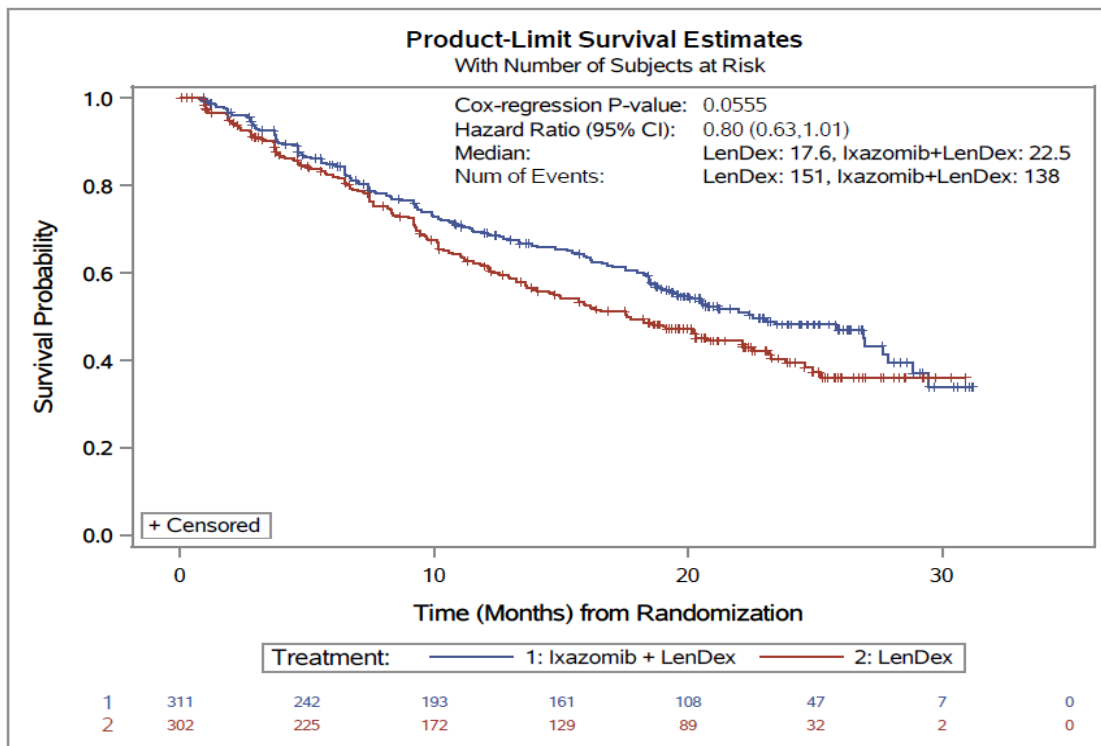


Abbildung 4-331 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – kaukasische Patienten

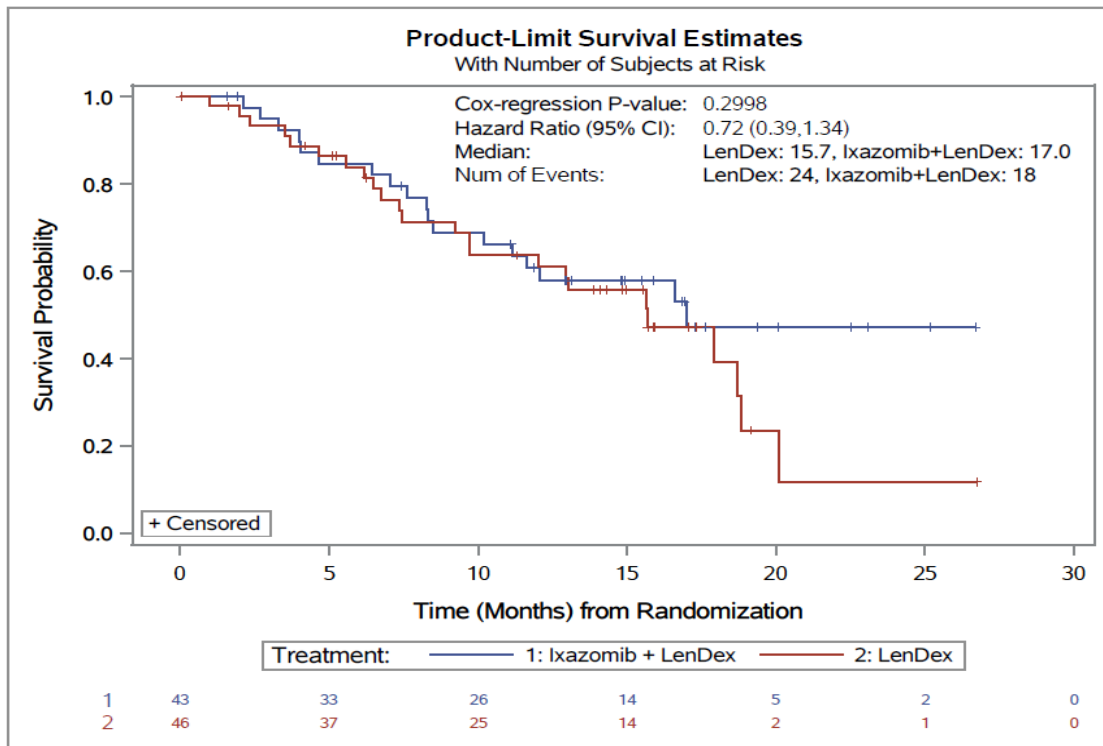


Abbildung 4-332 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – nichtkaukasische Patienten

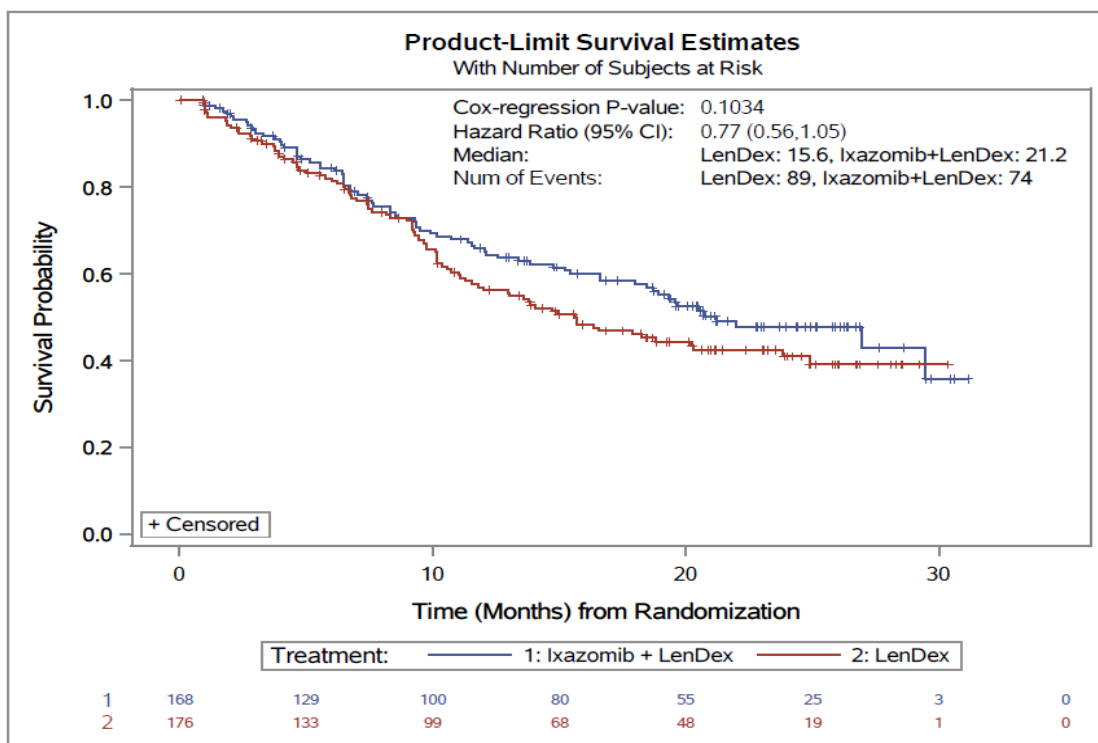


Abbildung 4-333 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten im Alter von ≤ 65 Jahren

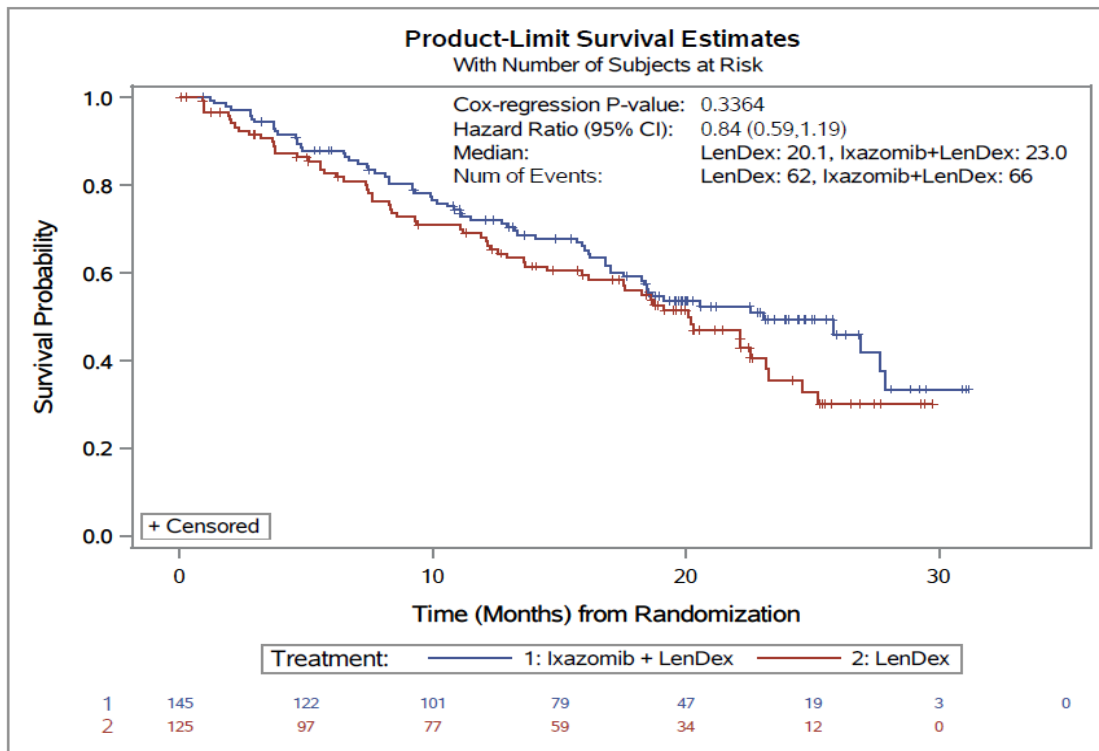


Abbildung 4-334 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten im Alter von 66-74 Jahren

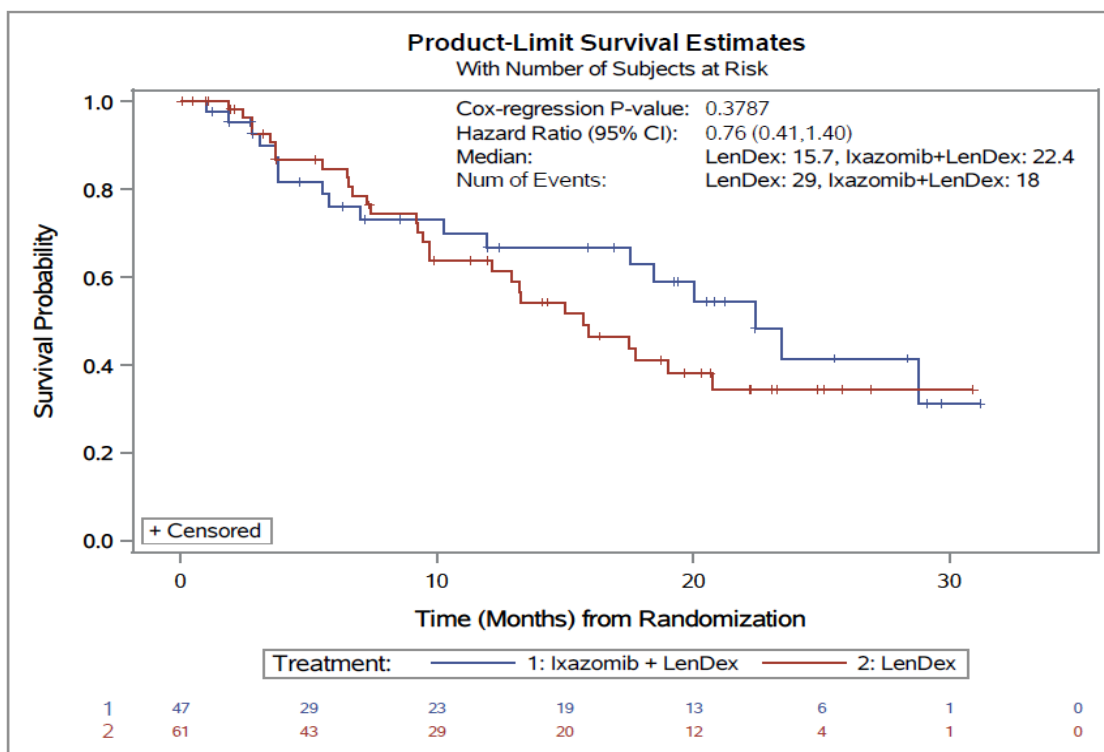


Abbildung 4-335 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten im Alter von  $\geq 75$  Jahren

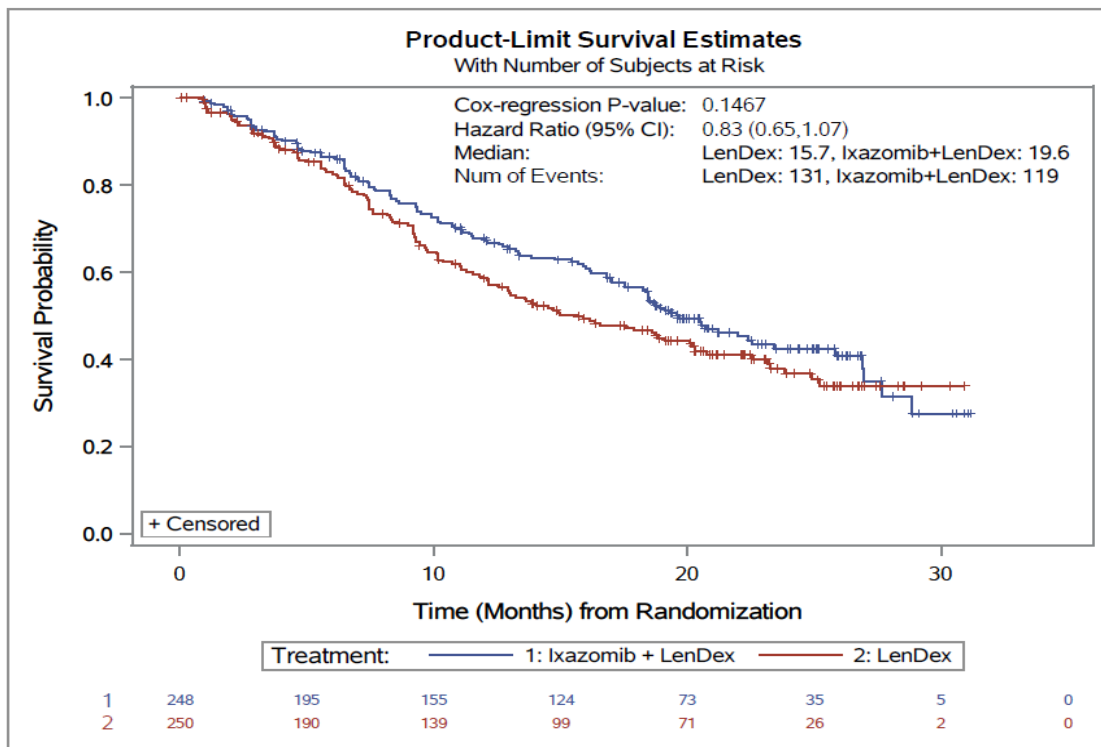


Abbildung 4-336 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten mit Bortezomib-Vortherapie

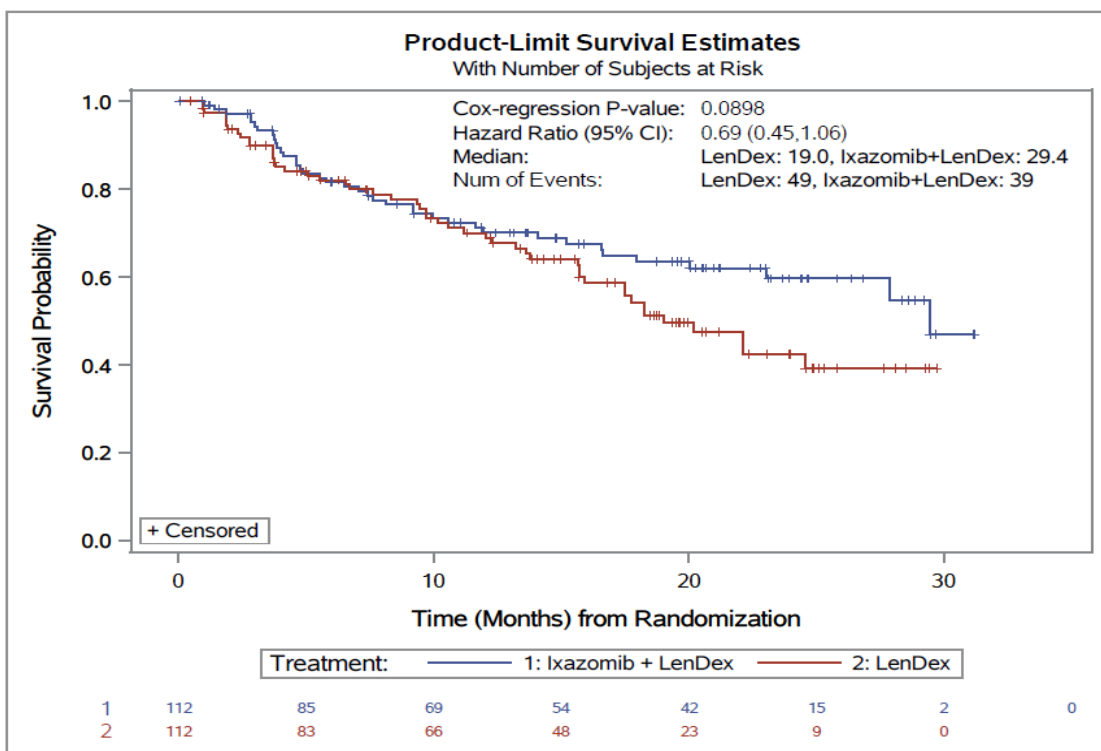


Abbildung 4-337 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten ohne Bortezomib-Vortherapie

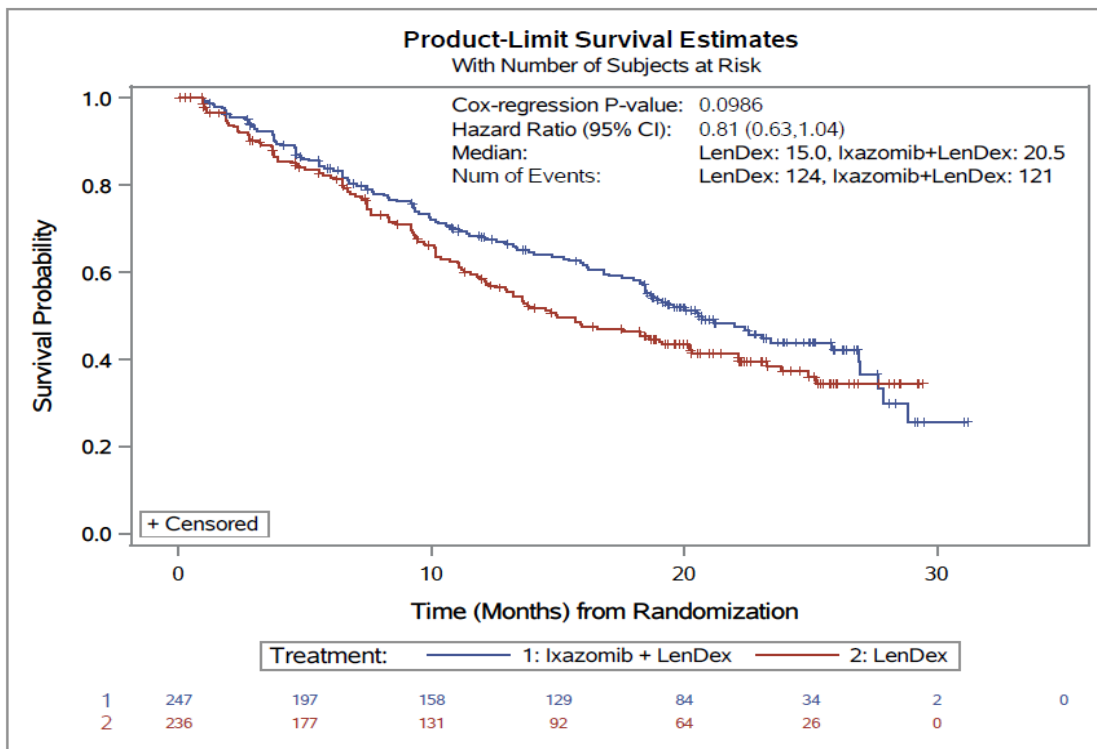


Abbildung 4-338 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten aus Europa

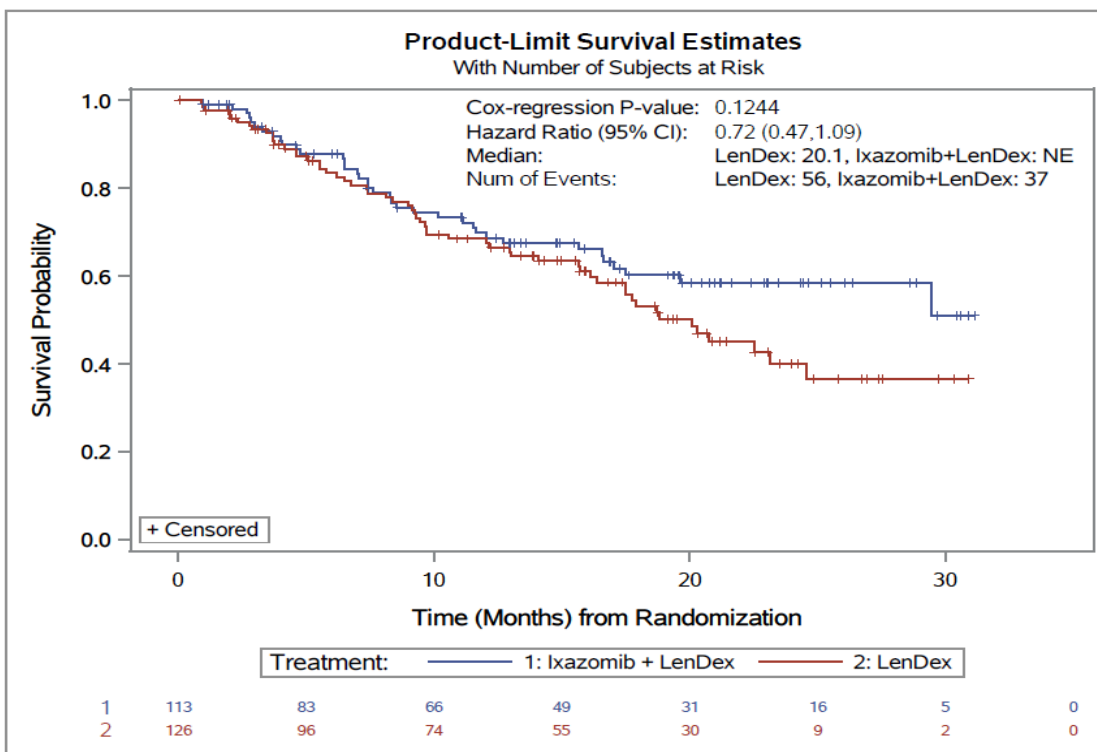


Abbildung 4-339 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten aus anderen Regionen („Nicht-Europa“)

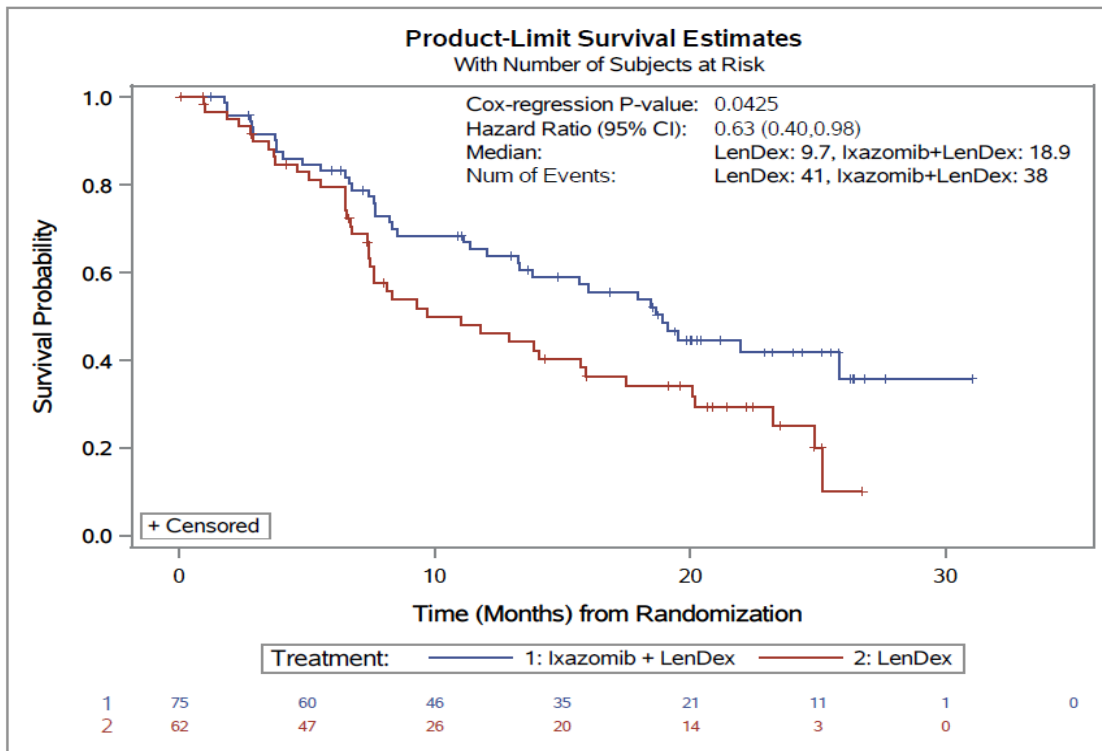


Abbildung 4-340 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik

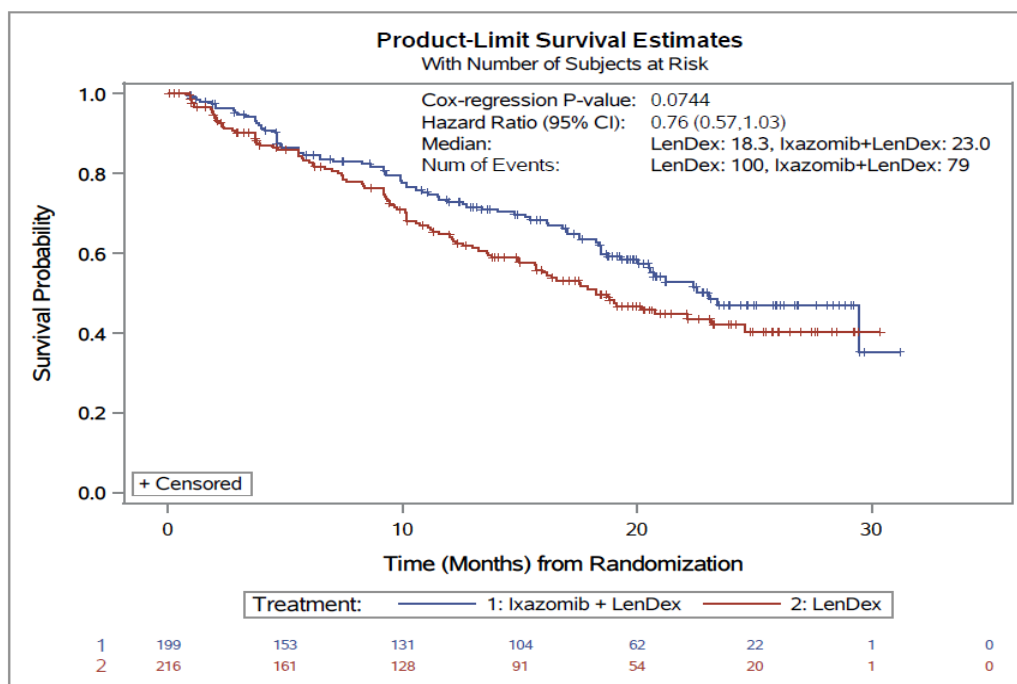


Abbildung 4-341 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten ohne Hochrisiko-Zytogenetik („Standard“)



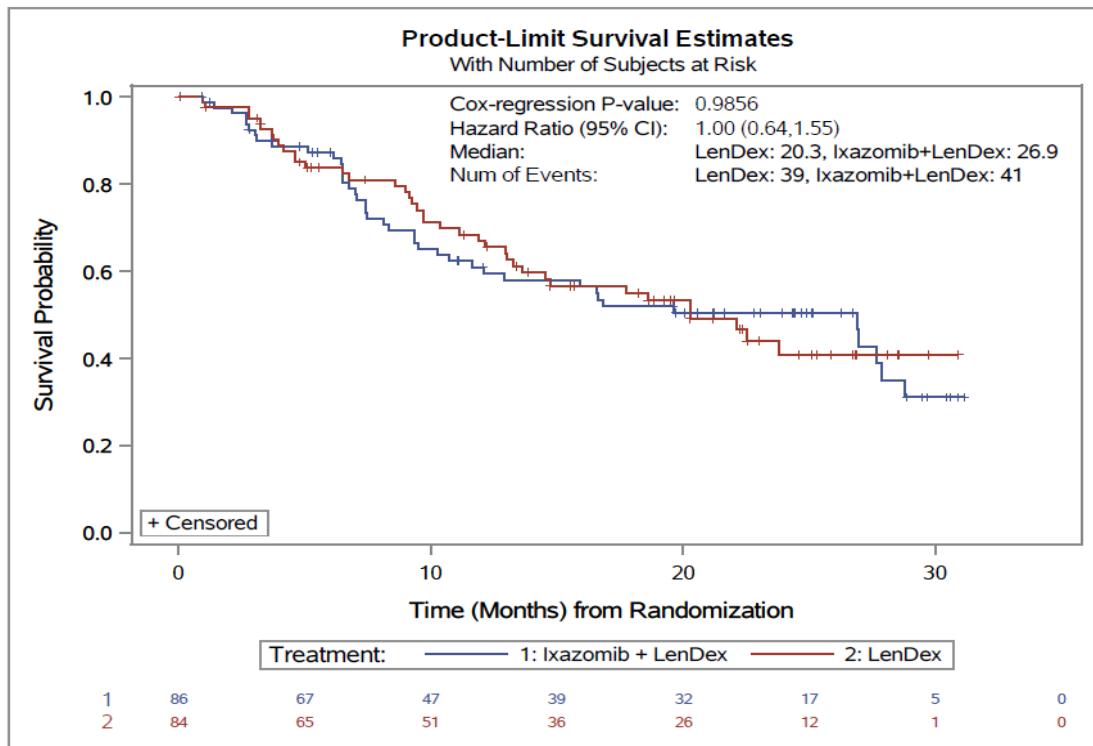


Abbildung 4-342 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten mit unbekanntem zytogenetischem Status

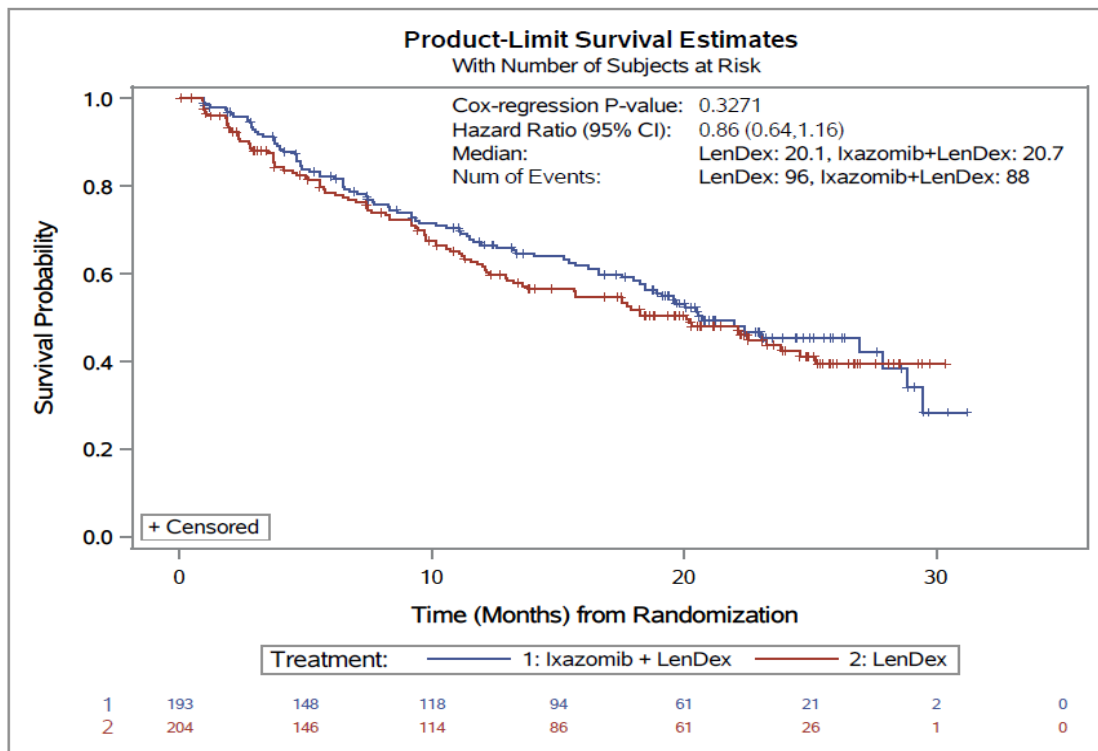


Abbildung 4-343 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten mit IMiD-Vortherapie

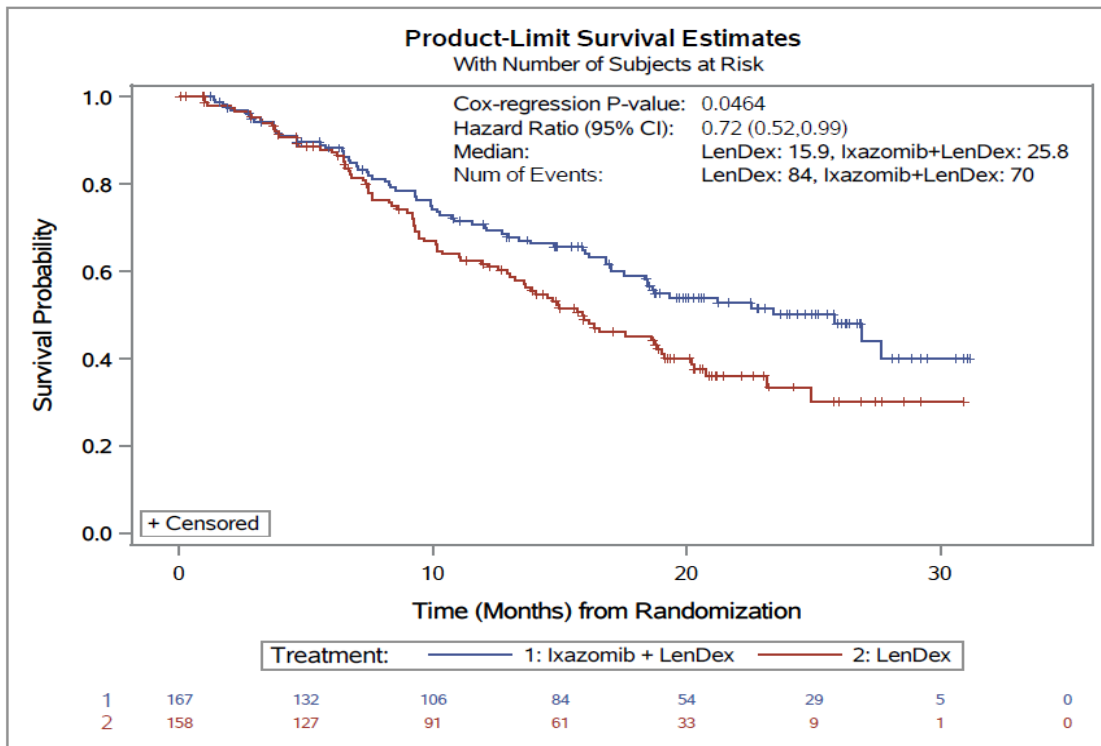


Abbildung 4-344 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten ohne IMiD-Vortherapie

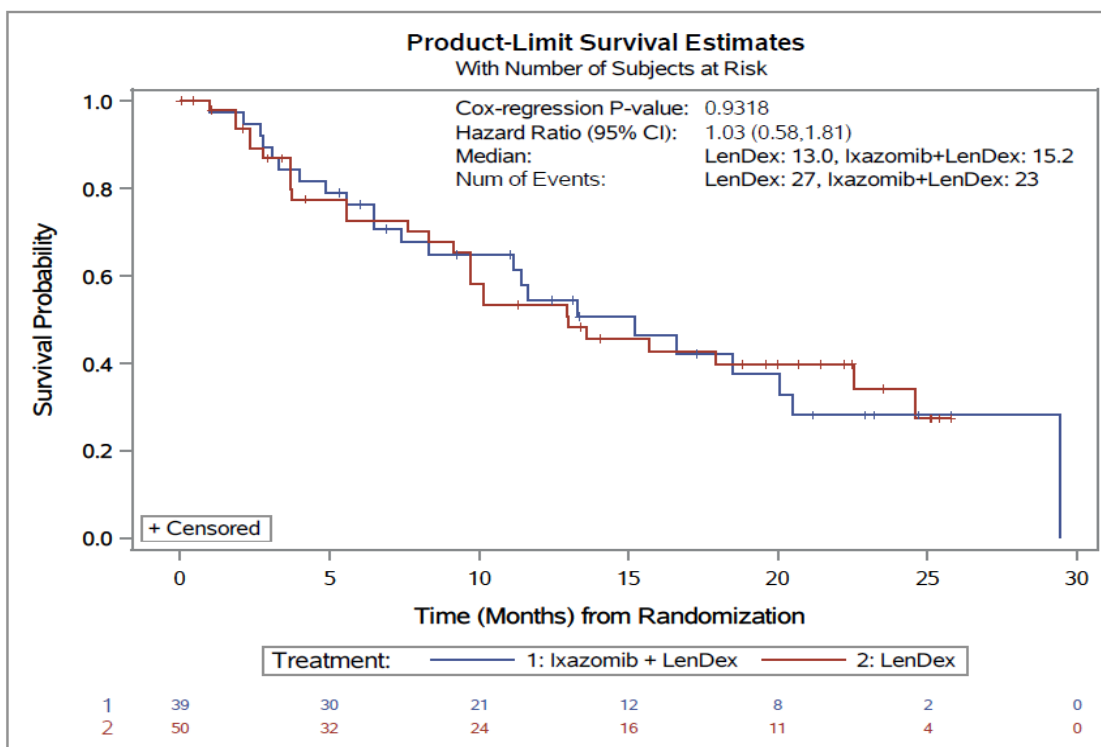


Abbildung 4-345 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Thalidomid-refraktäre Patienten

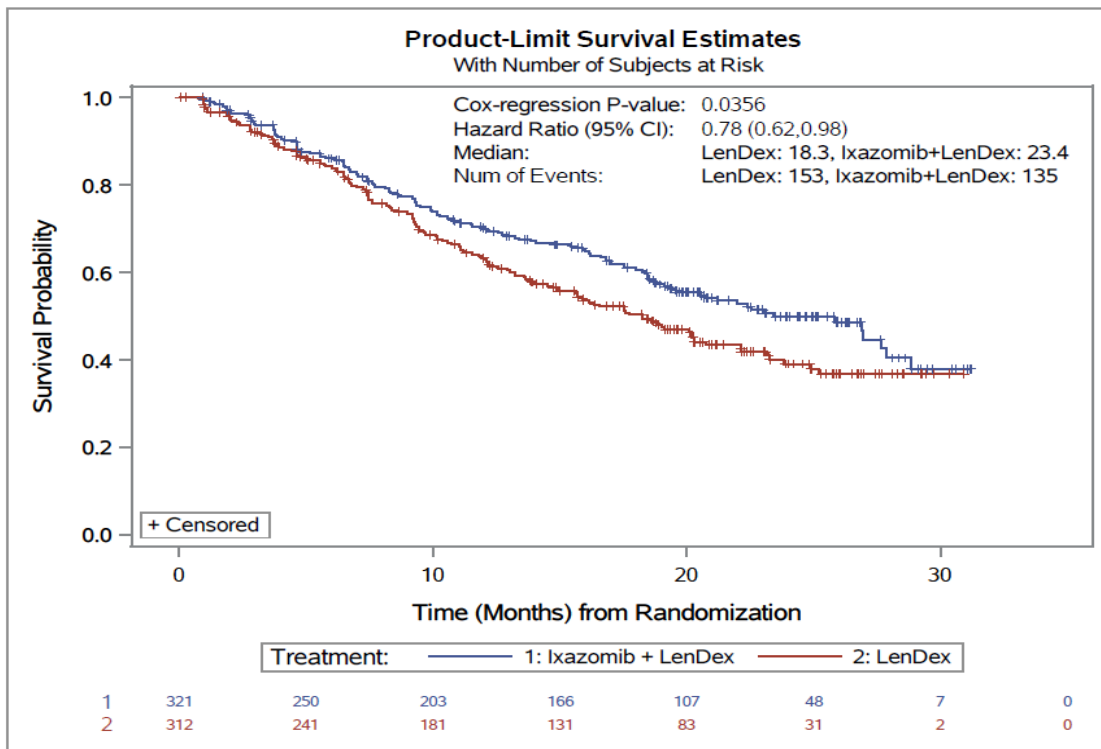


Abbildung 4-346 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten ohne Refraktärität gegenüber Thalidomid

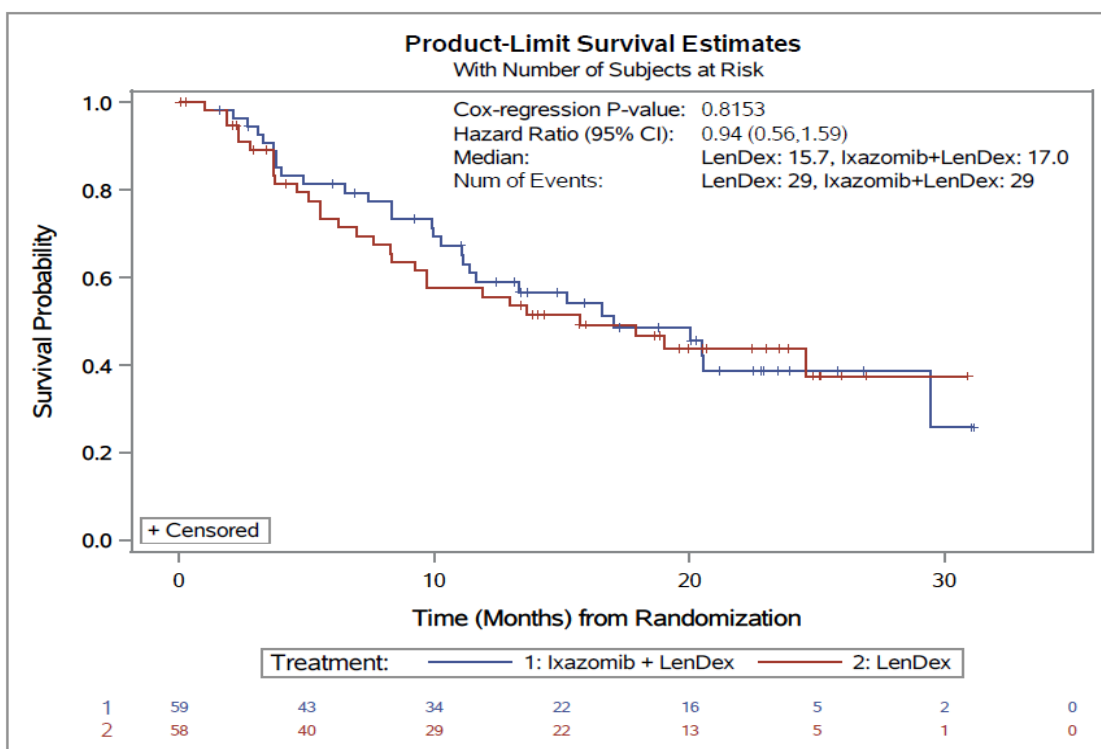


Abbildung 4-347 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten mit Refraktärität gegenüber der letzten Therapie

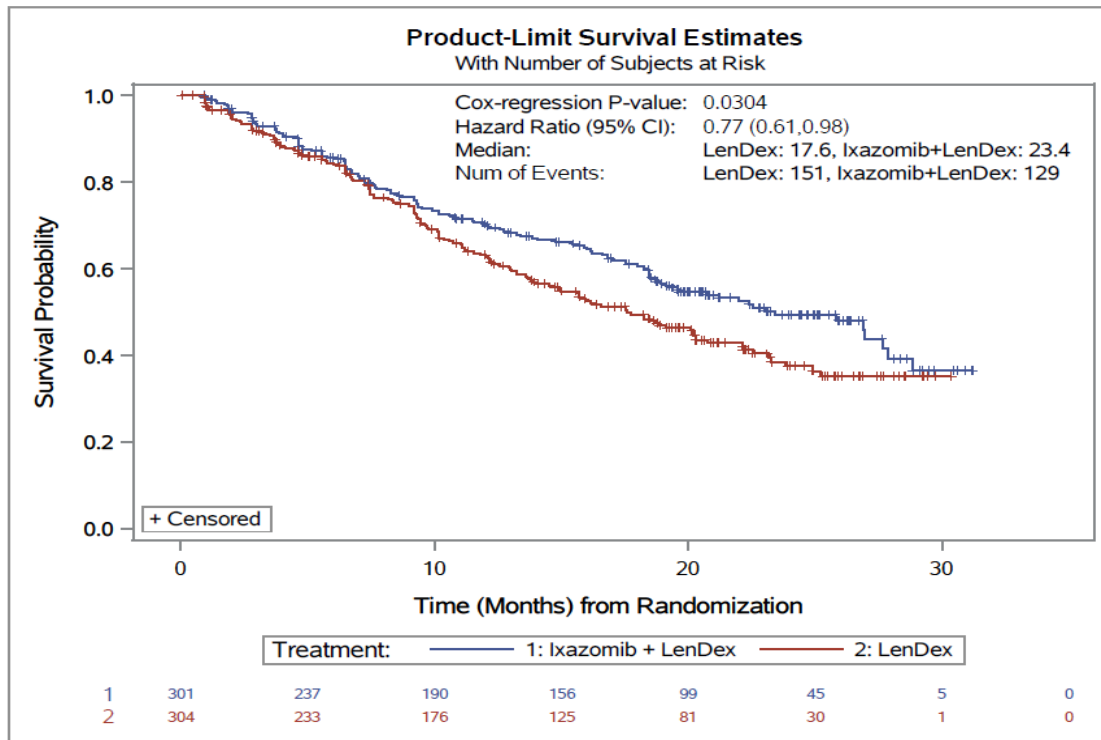


Abbildung 4-348 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten ohne Refraktärität gegenüber der letzten Therapie

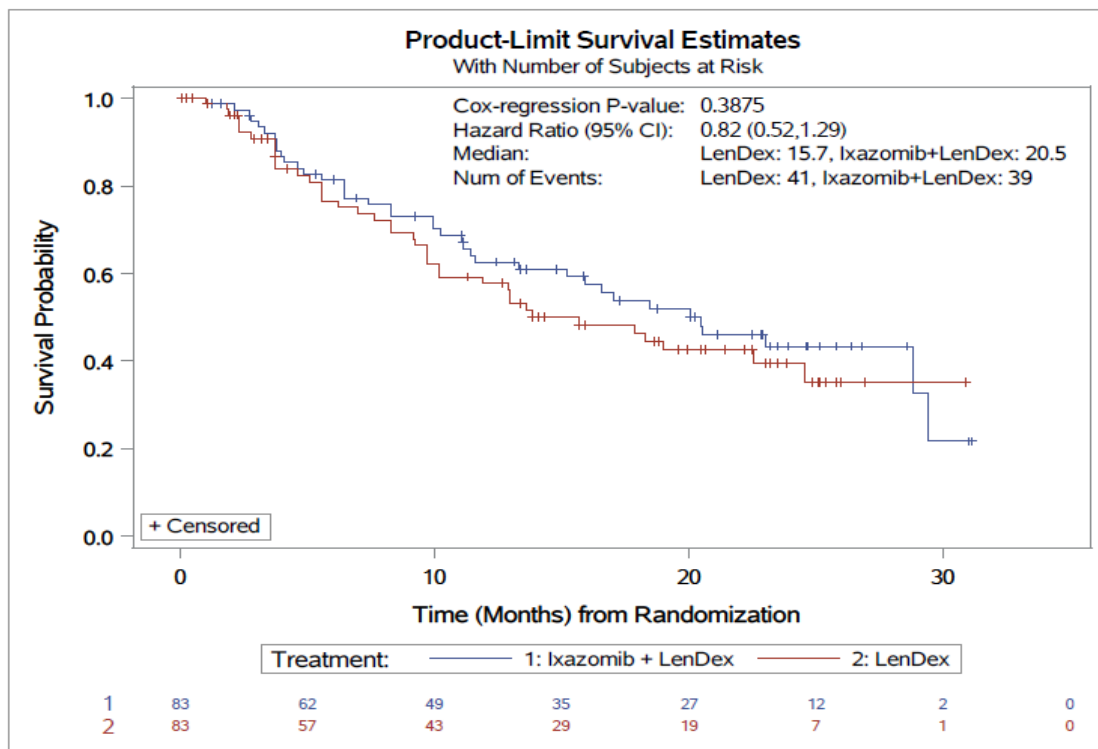


Abbildung 4-349 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten mit Refraktärität gegenüber einer Vortherapie

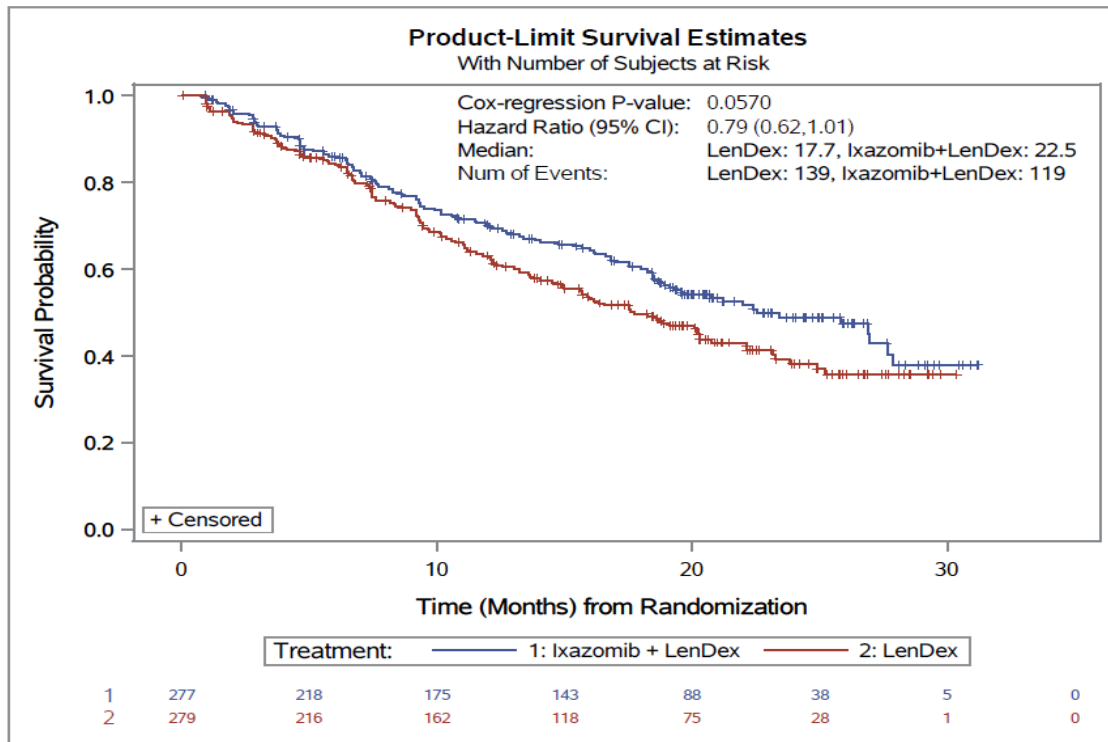


Abbildung 4-350 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten mit Refraktärtheit gegenüber einer Vortherapie

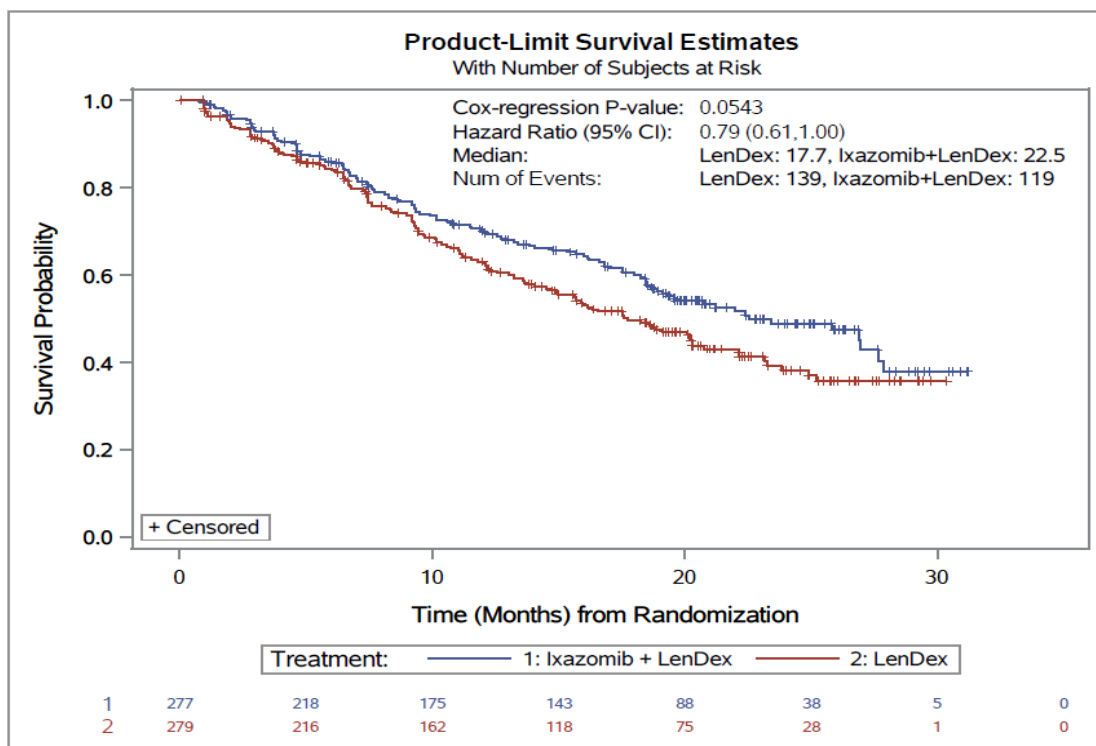


Abbildung 4-351 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten mit rezidivierter Erkrankung

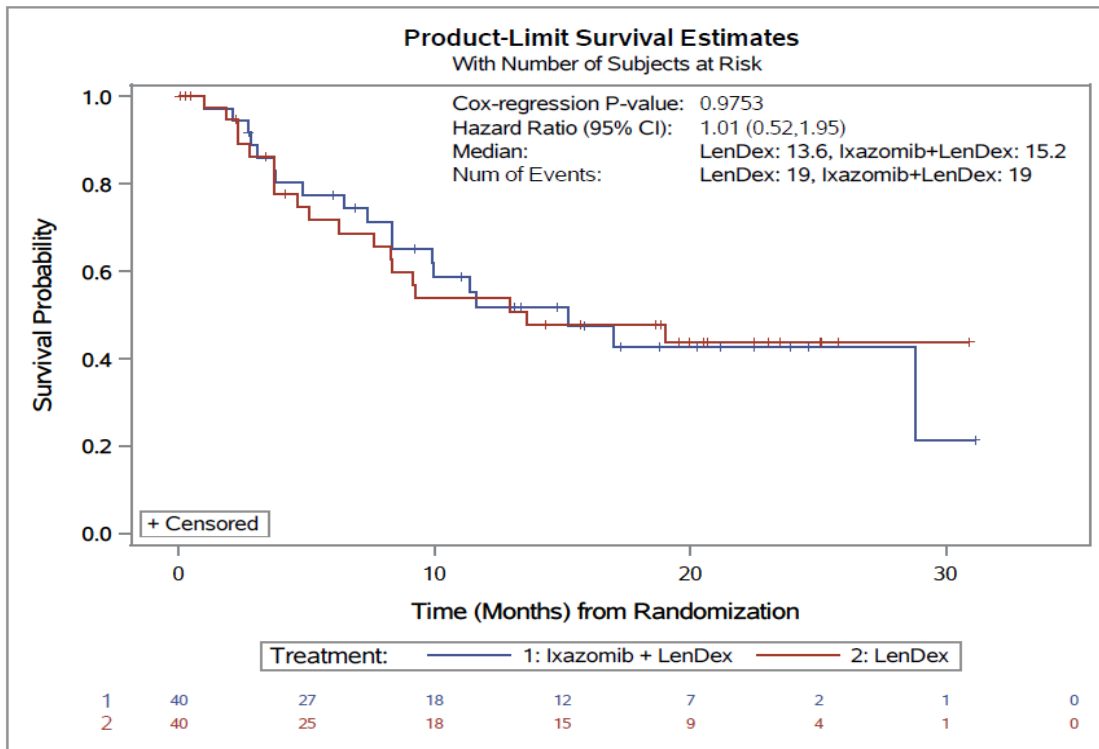


Abbildung 4-352 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten mit refraktärer Erkrankung

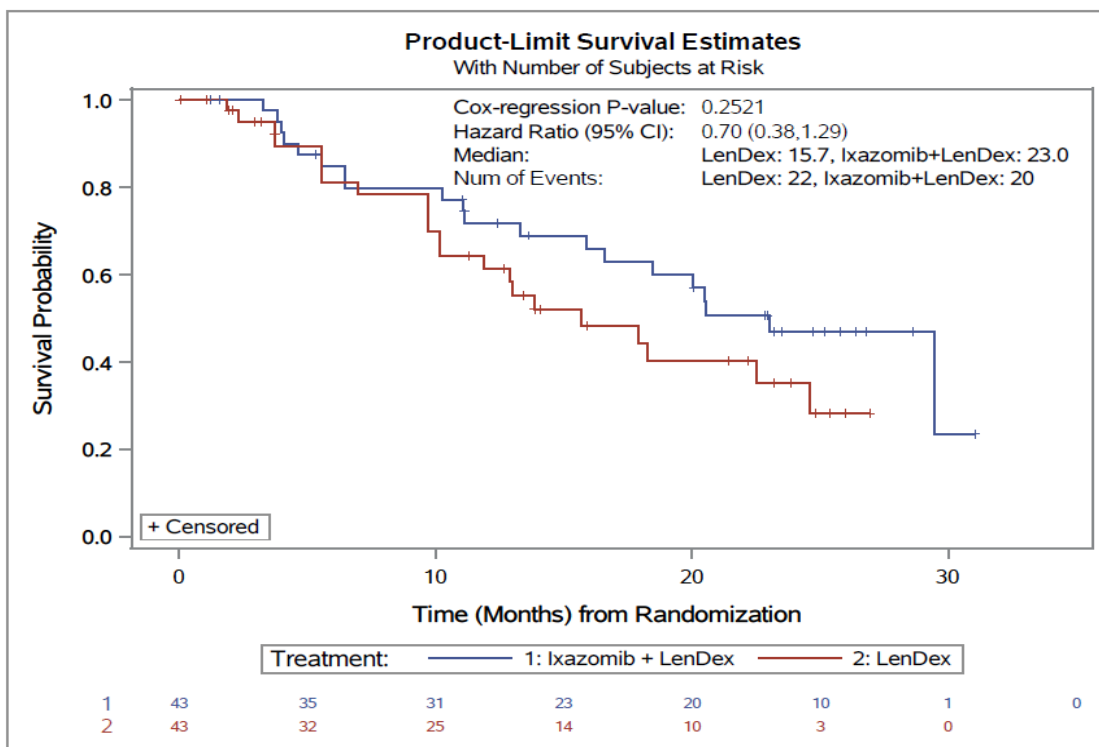


Abbildung 4-353 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten mit rezidivierender und refraktärer Erkrankung

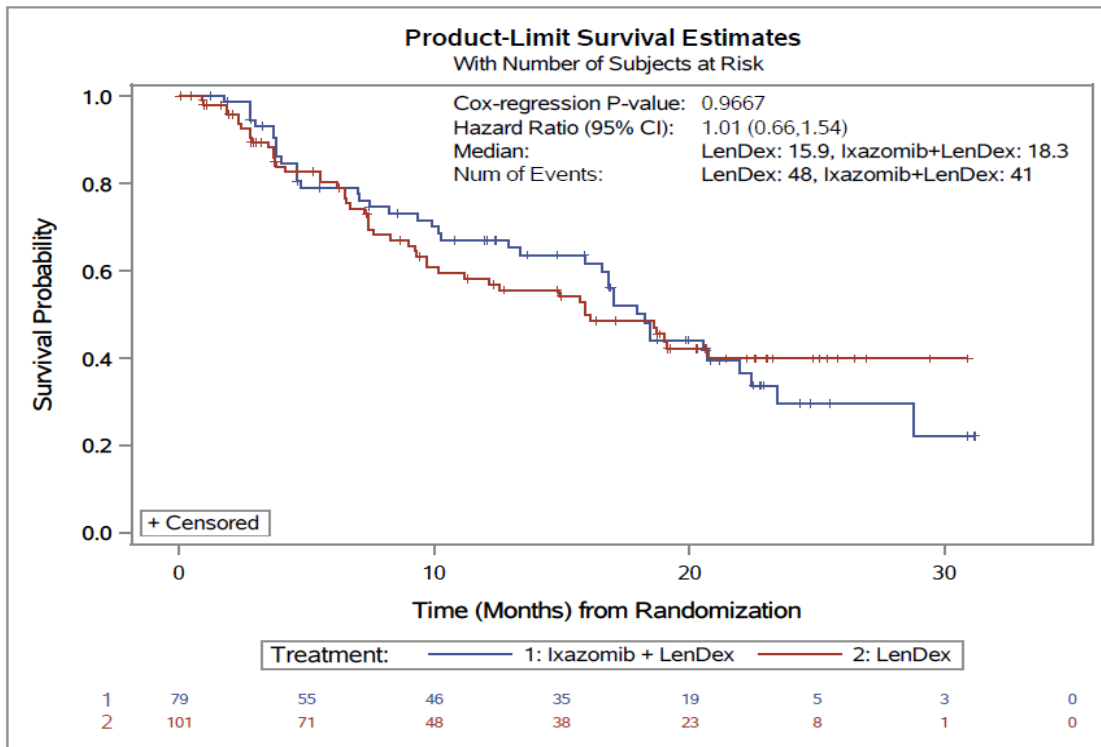


Abbildung 4-354 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten mit Kreatinin-Clearance von < 60 ml/min

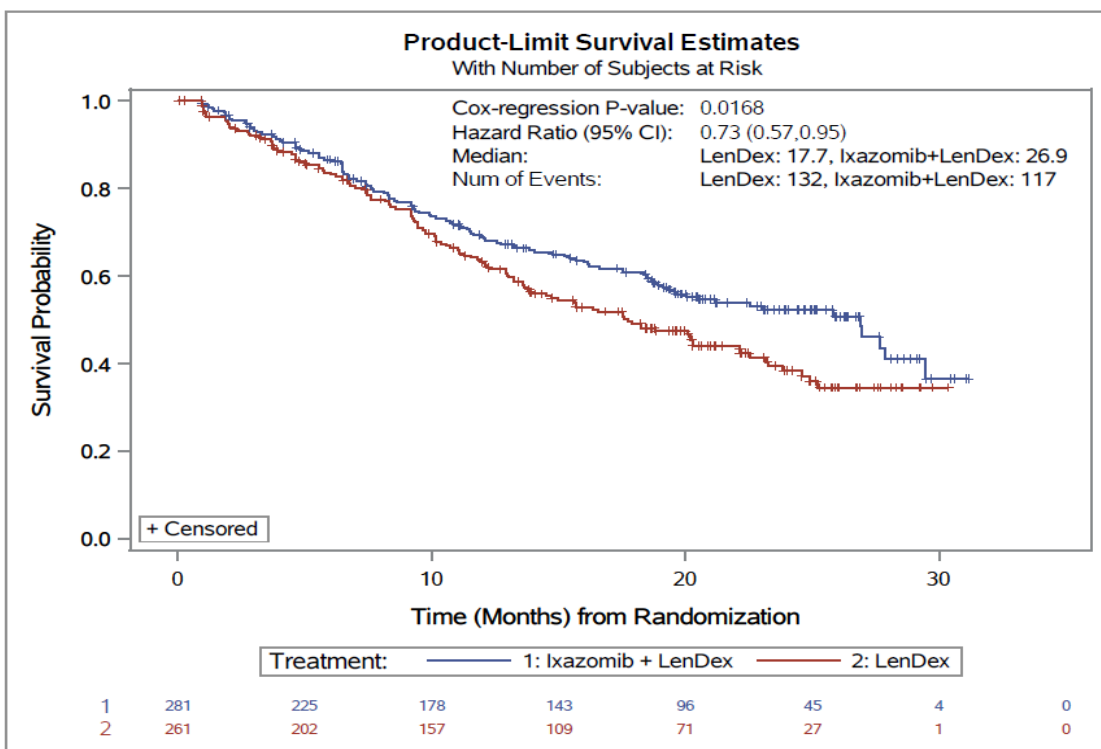


Abbildung 4-355 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten mit Kreatinin-Clearance von  $\geq 60$  ml/min

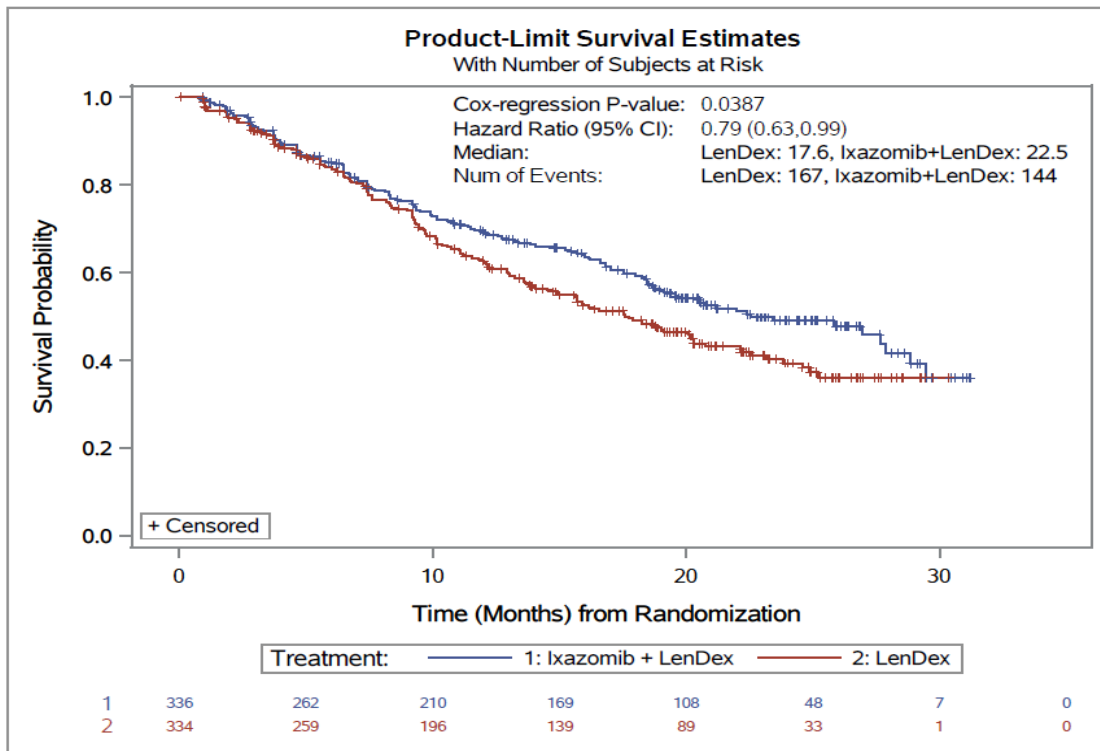


Abbildung 4-356 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten mit ECOG-PS 0 oder 1

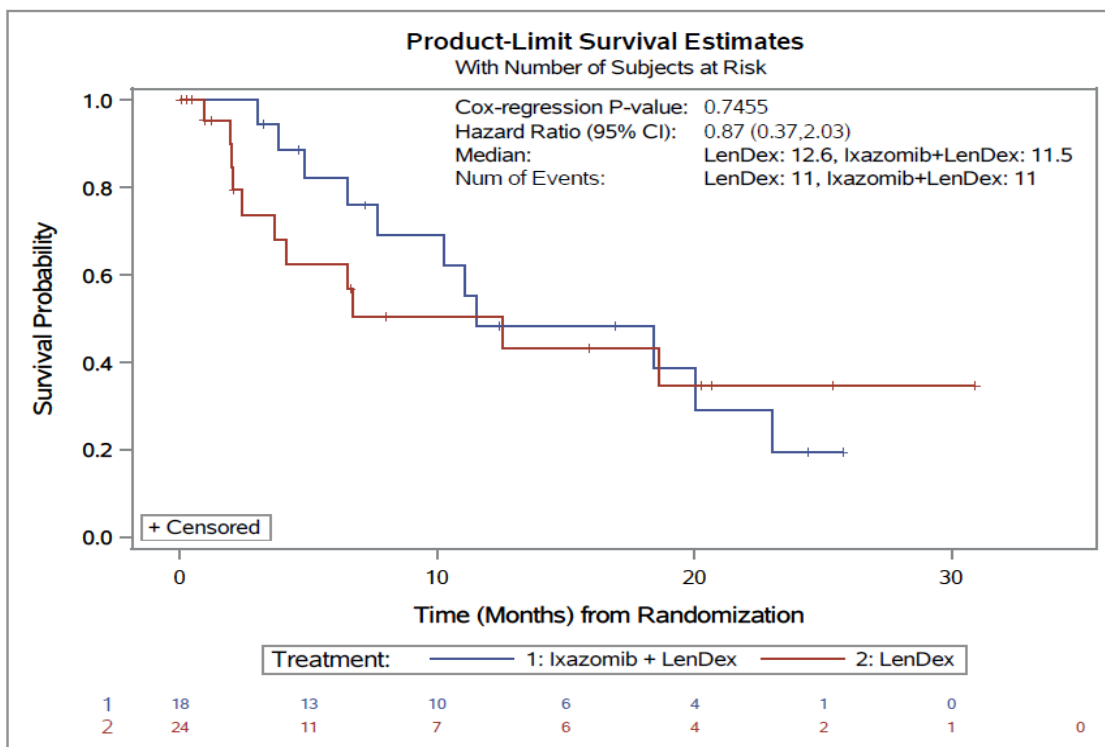


Abbildung 4-357 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten mit ECOG-PS 2



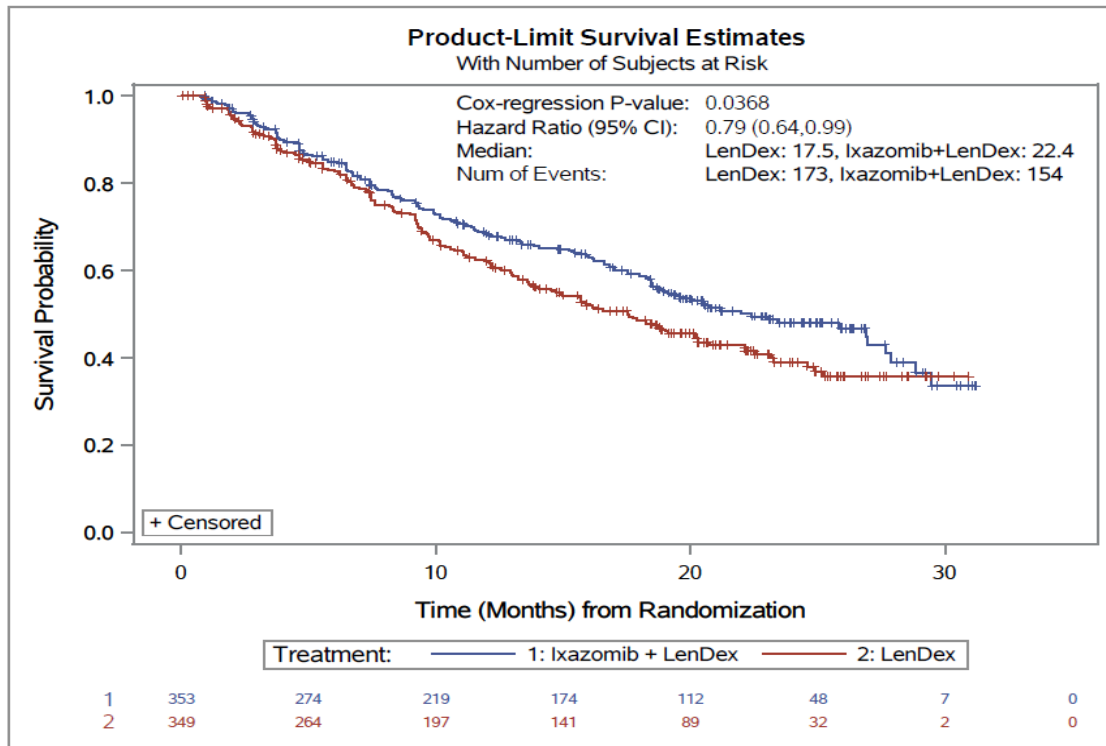


Abbildung 4-358 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten mit normaler Leberfunktion

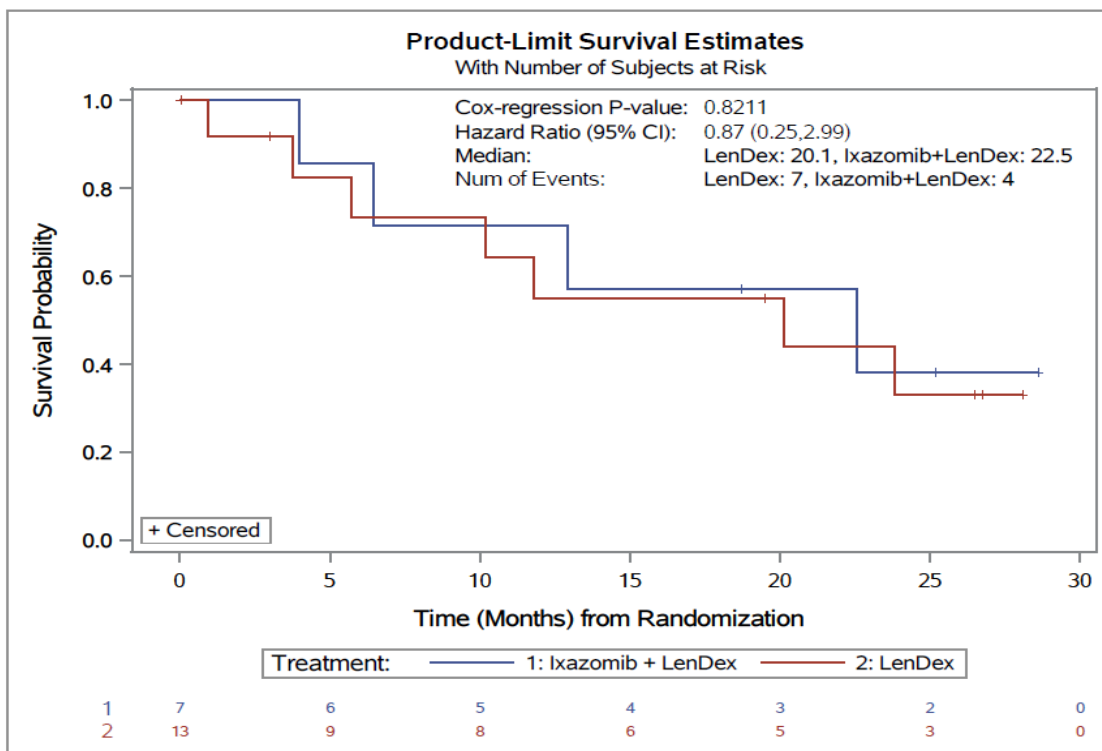


Abbildung 4-359 Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur Progression – Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

**Vollständiges Ansprechen***Subgruppen mit statistisch signifikanter Interaktion*

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikanter Interaktion für Vollständiges Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: C16010	Finale Analyse		
	Placebo + LenDex	Ixazomib + LenDex	Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex
<b>Endpunkt: Vollständiges Ansprechen</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Odds Ratio* [95 %-KI] p-Wert<sup>#</sup></b>
<b>Anzahl der vorherigen Therapielinien</b>			
<b>Interaktions-p-Wert: 0,0159</b>			
1	27/213 (12,7)	26/212 (12,2)	0,96 [0,54; 1,71] 0,8907
2 oder 3	10/149 (6,7)	27/148 (18,2)	3,12 [1,45; 6,73] 0,0036
<b>Sensitivitätsanalyse</b>			
<b>Anzahl der vorherigen Therapielinien</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Odds Ratio<sup>†</sup> [95 %-KI] p-Wert<sup>§</sup></b>
<b>Interaktions-p-Wert: 0,0159</b>			
1	27/213 (12,7)	26/212 (12,2)	0,96 [0,54; 1,71] 0,8950
2 oder 3	10/149 (6,7)	27/148 (18,2)	3,18 [1,47; 6,89] 0,0025
<p>*Odds Ratio basiert auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppenvariable, dem Interaktionsterm Subgruppenvariable*Behandlung sowie den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) als Kovariablen</p> <p><sup>#</sup>basierend auf dem Wald-Test des Interaktionsmodells aus *</p> <p><sup>†</sup>basierend auf dem für die jeweilige Subgruppenausprägung separaten logistischen Regressionsmodell mit Behandlung, Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) als Kovariaten</p> <p><sup>§</sup>basierend auf dem stratifizierten Cochran_Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) für die jeweilige Subgruppenausprägung</p> <p>ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht</p> <p>Ref.: Analysen C16010 (23)</p>			

*Subgruppen ohne statistisch signifikante Interaktion*

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalysen ohne statistisch signifikante Interaktion für Vollständiges Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: C16010	Finale Analyse		
	Placebo + LenDex	Ixazomib + LenDex	Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex
Endpunkt: Vollständiges Ansprechen	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Odds Ratio [95 %-KI] p-Wert
<b>Proteasom-Inhibitor-Vortherapie</b> Interaktions-p-Wert: 0,3504			
ja	25/253 (9,9)	31/250 (12,4)	1,29 [0,74; 2,26] 0,3673
nein	12/109 (11,0)	22/110 (20,0)	2,03 [0,95; 4,34] 0,0686
<b>Geschlecht</b> Interaktions-p-Wert: 0,3217			
männlich	21/202 (10,4)	26/207 (12,6)	1,23 [0,67; 2,24] 0,5032
weiblich	16/160 (10,0)	27/153 (17,7)	1,95 [1,00; 3,79] 0,0495
<b>Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss</b> Interaktions-p-Wert: 0,6725			
I oder II	34/318 (10,7)	47/314 (15,0)	1,47 [0,92; 2,36] 0,1098
III	3/44 (6,8)	6/46 (13,0)	2,05 [0,48; 8,76] 0,3351
<b>Ethnie</b> Interaktions-p-Wert: 0,4525			
kaukasisch	27/302 (8,9)	45/311 (14,5)	1,72 [1,04; 2,86] 0,0361
nicht kaukasisch	8/46 (17,4)	8/43 (18,6)	1,09 [0,37; 3,22] 0,8820
<b>Alter</b> Interaktions-p-Wert: 0,7549			
≤65 vs. vs.	20/176 (11,4)	28/168 (16,7)	1,61 [0,86; 2,99] 0,1343
66-74	13/125 (10,4)	19/145 (13,1)	1,24 [0,59; 2,64] 0,5708
≥75	4/61 (6,6)	6/47 (12,8)	2,15 [0,57; 8,14] 0,2599

Studie: C16010	Finale Analyse		
	Placebo + LenDex	Ixazomib + LenDex	Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex
<b>Endpunkt: Vollständiges Ansprechen</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Odds Ratio [95 %-KI] p-Wert</b>
<b>Bortezomib-Vortherapie Interaktions-p-Wert: 0,6238</b>			
ja	24/250 (9,6)	32/248 (12,9)	1,40 [0,80; 2,45] 0,2451
nein	13/112 811,6)	21/112 (18,8)	1,76 [0,83; 3,73] 0,1376
<b>Region Interaktions-p-Wert: 0,3214</b>			
Europa	23/236 (9,8)	30/247 (12,2)	1,28 [0,72; 2,28] 0,3986
Nicht-Europa	14/126 (11,1)	23/113 (20,4)	2,05 [0,99; 4,21] 0,0521
<b>Zytopogenetisches Risiko Interaktions-p-Wert: 0,1063</b>			
Hochrisiko	1/62 (1,6)	12/75 (16,0)	11,33 [1,43; 89,97] 0,0216
Standard	25/216 (11,6)	30/199 (15,0)	1,36 [0,77; 2,40] 0,2970
unbekannt	11/84 (13,1)	11/86 (12,9)	0,99 [0,40; 2,44] 0,9882
<b>IMiD-Vortherapie Interaktions-p-Wert: 0,5331</b>			
ja	16/204 (7,8)	24/193 (12,4)	1,73 [0,88; 3,38] 0,1093
nein	21/158 (13,3)	29/167 (17,4)	1,29 [0,70; 2,39] 0,4117
<b>Therapierefraktär gegenüber Thalidomid Interaktions-p-Wert: 0,9126</b>			
ja	2/50 (4,0)	2/39 (5,1)	1,32 [0,18; 9,88] 0,7848
nein	35/312 (11,2)	51/321 (15,9)	1,49 [0,93; 2,36] 0,0944
<b>Refraktär gegenüber der letzten Vortherapie Interaktions-p-Wert: 0,3220</b>			
ja	5/58 (8,6)	4/59 (6,8)	0,79 [0,20; 3,12] 0,7382

Studie: C16010	Finale Analyse		
	Placebo + LenDex	Ixazomib + LenDex	Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex
<b>Endpunkt: Vollständiges Ansprechen</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Odds Ratio [95 %-KI] p-Wert</b>
nein	32/304 (10,5)	49/301 (16,3)	1,65 [1,02; 2,66] 0,0407
<b>Refraktär gegenüber einer Vortherapie Interaktions-p-Wert: 0,9527</b>			
ja	5/83 (6,0)	7/82 (8,5)	1,47 [0,45; 4,86] 0,5261
nein	32/279 (11,5)	46/278 (16,5)	1,53 [0,94; 2,49] 0,0873
<b>Rezidiert, refraktär, rezidiert und refraktär Interaktions-p-Wert: 0,5718</b>			
rezidiert	32/279 (11,5)	46/277 (16,6)	1,53 [0,94; 2,49] 0,0870
refraktär	3/40 (7,5)	2/40 (5,0)	0,69 [0,11; 4,39] 0,6942
rezidiert und refraktär	2/43 (4,7)	5/43 (11,9)	2,67 [0,49; 14,64] 0,2594
<b>Kreatinin-Clearance zu Baseline Interaktions-p-Wert: 0,5876</b>			
<60 mL/min	9/101 (8,9)	8/79 (10,1)	1,59 [0,96; 2,64] 0,0738
≥60 mL/min	28/261 (10,7)	45/281 (16,0)	1,16 [0,43; 3,18] 0,7680
<b>ECOG-Performance Status Interaktions-p-Wert: n.a.</b>			
0 oder 1	37/334 (11,1)	51/336 (15,2)	1,44 [0,91; 2,27] 0,1167
2	0/24 (0)	2/18 (11,1)	n.a.
<b>Leberfunktion Interaktions-p-Wert: 0,7801</b>			
normal	35/349 (10,0)	51/353 (14,5)	1,52 [0,96; 2,41] 0,0743
eingeschränkt	2/13 (15,4)	2/7 (28,6)	2,10 [0,22; 19,79] 0,5152

Studie: C16010	Finale Analyse		
	Placebo + LenDex	Ixazomib + LenDex	Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex
Endpunkt: Vollständiges Ansprechen	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Odds Ratio [95 %-KI] p-Wert
Odds Ratio und p-Wert basieren auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppenvariable, dem Interaktionsterm Subgruppenvariable*Behandlung sowie den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) als Kovariablen ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht Ref.: Analysen C16010 (23)			

### Tiefes Ansprechen

*Subgruppen mit statistisch signifikanter Interaktion*

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikanter Interaktion für Tiefes Ansprechen (Anzahl der vorherigen Therapielinien) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: C16010	Finale Analyse		
	Placebo + LenDex	Ixazomib + LenDex	Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex
Endpunkt: Tiefes Ansprechen	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Odds Ratio* [95 %-KI] p-Wert <sup>#</sup>
<b>Anzahl der vorherigen Therapielinien</b> Interaktions-p-Wert: 0,0188			
1	105/213 (49,3)	105/212 (49,5)	1,01 [0,69; 1,48] 0,9628
2 oder 3	54/149 (36,2)	80/148 (54,1)	2,07 [1,30; 3,30] 0,0021
<b>Sensitivitätsanalyse</b>			
<b>Anzahl der vorherigen Therapielinien</b> Interaktions-p-Wert: 0,0188	<b>Patienten mit Ereignis</b> n/N (%)	<b>Patienten mit Ereignis</b> n/N (%)	<b>Odds Ratio<sup>†</sup> [95 %-KI]</b> p-Wert <sup>§</sup>
1	105/213 (49,3)	105/212 (49,5)	1,01 [0,69; 1,48] 0,9580
2 oder 3	54/149 (36,2)	80/148 (54,1)	2,08 [1,31; 3,33] 0,0021

Studie: C16010	Finale Analyse		
	Placebo + LenDex	Ixazomib + LenDex	Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex
Endpunkt: Tiefes Ansprechen	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Odds Ratio* [95 %-KI] p-Wert <sup>#</sup>
<p>*Odds Ratio basiert auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppenvariable, dem Interaktionsterm Subgruppenvariable*Behandlung sowie den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) als Kovariablen</p> <p><sup>#</sup>basierend auf dem Wald-Test des Interaktionsmodells aus *</p> <p>†basierend auf dem für die jeweilige Subgruppenausprägung separaten logistischen Regressionsmodell mit Behandlung, Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) als Kovariaten</p> <p>§basierend auf dem stratifizierten Cochran_Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) für die jeweilige Subgruppenausprägung</p> <p>ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht</p> <p>Ref.: Analysen C16010 (23)</p>			

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikanter Interaktion für Tiefes Ansprechen (Zytogenetisches Risiko) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: C16010	Finale Analyse		
	Placebo + LenDex	Ixazomib + LenDex	Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex
Endpunkt: Tiefes Ansprechen	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Odds Ratio* [95 %-KI] p-Wert*
<b>Zytogenetisches Risiko</b>			
<b>Interaktions-p-Wert: 0,0302</b>			
Hochrisiko	14/62 (22,6)	36/75 (48,0)	3,12 [1,48; 6,61] 0,0029
Standard	104/216 (48,2)	111/199 (55,5)	1,35 [0,92; 1,99] 0,1289
unbekannt	41/84 (48,8)	38/86 (44,7)	0,85 [0,46; 1,56] 0,6030
<b>Sensitivitätsanalyse</b>			
<b>Zytogenetisches Risiko</b>	<b>Patienten mit Ereignis</b>	<b>Patienten mit Ereignis</b>	<b>Odds Ratio<sup>#</sup> [95 %-KI]</b>
<b>Interaktions-p-Wert: 0,0302</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>p-Wert<sup>#</sup></b>
Hochrisiko	14/62 (22,6)	36/75 (48,0)	3,37 [1,57; 7,25] 0,0044
Standard	104/216 (48,2)	111/199 (55,5)	0,88 [0,47; 1,62] 0,6134
unbekannt	41/84 (48,8)	38/86 (44,7)	1,35 [0,92; 1,99] 0,1393

Studie: C16010	Finale Analyse		
	Placebo + LenDex	Ixazomib + LenDex	Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex
Endpunkt: Tiefes Ansprechen	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Odds Ratio* [95 %-KI] p-Wert*
*Odds Ratio und p-Wert basieren auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppenvariable, dem Interaktionsterm Subgruppenvariable*Behandlung sowie den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) als Kovariablen ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht Ref.: Analysen C16010 (23)			

*Subgruppen ohne statistisch signifikante Interaktion*

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalysen ohne statistisch signifikante Interaktion für Tiefes Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: C16010	Finale Analyse		
	Placebo + LenDex	Ixazomib + LenDex	Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex
Endpunkt: Tiefes Ansprechen	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Odds Ratio [95 %-KI] p-Wert
<b>Proteasom-Inhibitor-Vortherapie</b> Interaktions-p-Wert: 0,4824			
ja	112/253 (44,3)	125/250 (50,0)	1,26 [0,89; 1,79] 0,1963
nein	47/109 (43,1)	60/110 (54,6)	1,58 [0,93; 2,70] 0,0910
<b>Geschlecht</b> Interaktions-p-Wert: 0,5488			
männlich	89/202 (44,1)	103/207 (49,8)	1,25 [0,85; 1,85] 0,2609
weiblich	70/160 (43,8)	82/153 (53,6)	1,50 [0,96; 2,34] 0,0754
<b>Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss</b> Interaktions-p-Wert: 0,2776			
I oder II	143/318 (45,0)	160/314 (51,0)	1,27 [0,93; 1,74] 0,1333
III	16/44 (36,4)	25/46 (54,4)	2,09 [0,90; 4,88] 0,0867
<b>Ethnie</b> Interaktions-p-Wert: 0,4980			



Studie: C16010	Finale Analyse		
	Placebo + LenDex	Ixazomib + LenDex	Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex
<b>Endpunkt: Tiefes Ansprechen</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Odds Ratio [95 %-KI] p-Wert</b>
kaukasisch	130/302 (43,1)	160/311 (51,5)	1,41 [1,02; 1,93] 0,0365
nicht kaukasisch	23/46 (50,0)	22/43 (51,2)	1,03 [0,45; 2,37] 0,9408
<b>Alter</b>			
<b>Interaktions-p-Wert: 0,8451</b>			
≤65 vs. vs.	73/176 (41,5)	79/168 (47,0)	1,26 [0,82; 1,93] 0,2895
66-74	61/125 (48,8)	81/145 (55,9)	1,32 [0,82; 2,14] 0,2533
≥75	25/61 (41,0)	25/47 (53,2)	1,63 [0,76; 3,53] 0,2106
<b>Bortezomib-Vortherapie</b>			
<b>Interaktions-p-Wert: 0,5523</b>			
ja	111/250 (44,4)	125/248 (50,4)	1,27 [0,89; 1,81] 0,1808
nein	48/112 (42,9)	60/112 (53,6)	1,54 [0,91; 2,62] 0,1076
<b>Region</b>			
<b>Interaktions-p-Wert: 0,3693</b>			
Europa	96/236 (40,7)	125/247 (50,6)	1,13 [0,68; 1,88] 0,6448
Nicht-Europa	63/126 (50,0)	60/113 (53,1)	1,50 [1,05; 2,15] 0,0275
<b>IMiD-Vortherapie</b>			
<b>Interaktions-p-Wert: 0,4220</b>			
ja	79/204 (38,7)	93/193 (48,2)	1,50 [1,00; 2,23] 0,0489
nein	80/158 (50,6)	92/167 (55,2)	1,17 [0,76; 1,82] 0,4773
<b>Therapierefraktär gegenüber Thalidomid</b>			
<b>Interaktions-p-Wert: 0,7347</b>			
ja	14/50 (28,0)	12/39 (30,8)	1,14 [0,45; 2,86] 0,7832
nein	145/312 (46,5)	173/321 (53,9)	1,35 [0,98; 1,84] 0,0625

Studie: C16010	Finale Analyse		
	Placebo + LenDex	Ixazomib + LenDex	Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex
Endpunkt: Tiefes Ansprechen	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Odds Ratio [95 %-KI] p-Wert
<b>Refraktär gegenüber der letzten Vortherapie</b> Interaktions-p-Wert: 0,8610			
ja	16/58 (27,6)	21/59 (35,6)	1,45 [0,66; 3,19] 0,3507
nein	143/304 (47,0)	164/301 (54,5)	1,35 [0,98; 1,86] 0,0677
<b>Refraktär gegenüber einer Vortherapie</b> Interaktions-p-Wert: 0,9083			
ja	26/83 (31,3)	32/82 (39,0)	1,40 [0,74; 2,67] 0,3025
nein	133/279 (47,7)	153/278 (55,0)	1,34 [0,96; 1,88] 0,0824
<b>Rezidiert, refraktär, rezidiert und refraktär</b> Interaktions-p-Wert: 0,9582			
rezidiert	133/279 (47,7)	153/277 (55,0)	1,35 [0,96; 1,88] 0,0812
refraktär	11/40 (27,5)	13/40 (32,5)	1,27 [0,49; 3,33] 0,6202
rezidiert und refraktär	15/43 (34,9)	19/43 (45,2)	1,52 [0,63; 3,65] 0,3461
<b>Kreatinin-Clearance zu Baseline</b> Interaktions-p-Wert: 0,2933			
<60 mL/min	45/101 (44,6)	47/79 (59,5)	1,81 [1,00; 3,30] 0,0509
≥60 mL/min	114/261 (43,7)	138/281 (49,1)	1,25 [0,89; 1,76] 0,1907
<b>ECOG-Performance Status</b> Interaktions-p-Wert: 0,1057			
0 oder 1	155/334 (46,4)	176/336 (52,4)	1,27 [0,94; 1,72] 0,1228
2	2/24 (8,3)	6/18 (33,3)	5,50 [0,96; 31,64] 0,0561
<b>Leberfunktion</b> Interaktions-p-Wert: 0,8717			
normal	152/349 (53,6)	181/353 (51,3)	1,36 [1,01; 1,84] 0,0406

Studie: C16010	Finale Analyse		
	Placebo + LenDex	Ixazomib + LenDex	Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex
<b>Endpunkt: Tiefes Ansprechen</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>	<b>Odds Ratio [95 %-KI] p-Wert</b>
eingeschränkt	7/13 (53,9)	4/7 (57,1)	1,17 [0,18; 7,48] 0,8692
<p>Odds Ratio und p-Wert basieren auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppenvariable, dem Interaktionsterm Subgruppenvariable*Behandlung sowie den Stratifizierungsfaktoren Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3), Proteasom-Inhibitor-Vortherapie (ja vs. nein) und Krankheitsstadium (ISS) bei Einschluss (I oder II vs. III) als Kovariablen ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht Ref.: Analysen C16010 (23)</p>			

### Bewertung der Subgruppenanalysen

In Tabelle 4-87 sind die Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest zusammenfassend dargestellt. Nachfolgend werden die Ergebnisse für alle betreffenden Merkmale erläutert.

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

Tabelle 4-87: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: C16010 Subgruppenmerkmal	Endpunkt	Interaktionstest p-Wert	Subgruppenausprägung	Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex
Anzahl der vorherigen Therapielinien	Progressionsfreies Überleben	0,0282	1	HR: 0,99 [0,76; 1,29]; p=0,9210
			2 oder 3	<b>HR: 0,62 [0,45; 0,85]; p=0,0037</b>
	Zeit bis zur Progression	0,0289	1	HR: 0,96 [0,73; 1,26]; p=0,7621
			2 oder 3	<b>HR: 0,58 [0,41; 0,83]; p=0,0026</b>
	Vollständiges Ansprechen	0,0159	1	OR: 0,96 [0,54; 1,71]; p=0,8907
			2 oder 3	<b>OR: 3,12 [1,45; 6,73]; p=0,0036</b>
	Tiefes Ansprechen	0,0188	1	OR: 1,01 [0,69; 1,48]; p=0,9628
			2 oder 3	<b>OR: 2,07 [1,30; 3,30]; 0,0021</b>
Bortezomib-Vortherapie	Gesamtüberleben	0,0424	ja	HR: 1,06 [0,85; 1,31]; p=0,5990
			nein	<b>HR: 0,70 [0,50; 0,98]; p=0,0382</b>
Zytogenetisches Risiko	Tiefes Ansprechen	0,0302	Hochrisiko	<b>OR: 3,12 [1,48; 6,61]; p=0,0029</b>
			Standard	OR: 1,35 [0,92; 1,99]; p=0,1289
			unbekannt	OR: 0,85 [0,46; 1,56]; p=0,6030
HR: Hazard Ratio; OR: Odds Ratio Ref.: Analysen C16010 (23)				

### **Anzahl der vorherigen Therapielinien**

Eine Interaktion in Abhängigkeit der Anzahl an vorherigen Therapielinien wurde für die Wirksamkeitsendpunkte Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur Progression, Vollständiges Ansprechen und Tiefes Ansprechen beobachtet. Die Subgruppenanalysen belegen, dass insbesondere Patienten mit 2 oder 3 Vortherapien von einer Behandlung mit Ixazomib profitieren.

Die Subgruppenanalysen des progressionsfreien Überlebens zeigten für Patienten, die 2 oder 3 Vortherapien hatten, statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Ixazomib. Das Risiko zu versterben oder einen Progress zu erleiden, reduzierte sich in dieser Subpopulation für Patienten im Ixazomib-Arm gegenüber Patienten im Placebo-Arm um 38 % (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,45; 0,85]; p=0,0037). Bei Patienten, die vor Studienbeginn nur eine Vortherapie erhalten hatten, zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 0,99 [0,76; 1,29]; p=0,9210). Patienten mit  $\geq 2$  Vortherapien zeigten mit Ixazomib zudem statistisch signifikante Vorteile in der Zeit bis zur Progression mit einer Risikoreduktion um 42 % (HR [95 %-KI]: 0,58 [0,41; 0,83]; p=0,0026), während sich wiederum keine Unterschiede bei Patienten mit einer Vortherapie ergaben (HR [95 %-KI]: 0,96 [0,73; 1,26]; p=0,7621).

Ixazomib führte darüber hinaus bei Patienten, die vor Studienbeginn  $\geq 2$  Vortherapien erhalten hatten, statistisch signifikant häufiger zu einem vollständigen sowie tiefen Ansprechen im Vergleich zu Placebo. Für das vollständige Ansprechen betrug das Odds Ratio 3,12 (95 %-KI: [1,45; 6,73]; p=0,0036) und für das tiefe Ansprechen 2,07 (95 %-KI [1,30; 3,30]; p=0,0021). In der Population der Patienten mit einer vorherigen Therapielinie wurden bezüglich des vollständigen Ansprechens und tiefen Ansprechens keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet mit einem Odds-Ratio von OR: 0,96 (95 %-KI [0,54; 1,71]; p=0,8907) bzw. 1,01 (95 %-KI [0,69; 1,48]; p=0,9628).

Im Hinblick auf das Gesamtüberleben zeigte sich für Patienten mit  $\geq 2$  Vortherapien ein Trend zugunsten von Ixazomib (HR [95 %-KI]: 0,85 [0,64; 1,11]; p=0,2322), obgleich keine positive Interaktion vorlag.

### **Bortezomib-Vortherapie**

Eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Bortezomib-Vortherapie wurde für den Endpunkt Gesamtüberleben beobachtet. In der Subpopulation der Bortezomib-naiven Patienten war das Risiko zu versterben im Ixazomib-Arm ggü. dem Placebo-Arm um 30% signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,50; 0,98]; p=0,0382). Für Patienten mit vorheriger Bortezomib-Behandlung zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen HR [95 %-KI]: 1,06 [0,85; 1,31]; p=0,5990).

### **Zytogenetisches Risiko**

Bezüglich des Subgruppenmerkmals Zytogenetisches Risiko zeigte sich eine Effektmodifikation für den Endpunkt Tiefes Ansprechen mit statistisch signifikantem Vorteil für Ixazomib bei Patienten mit Hochrisikozytogenetik (OR [95 %-KI]: 3,12 [1,48; 6,61]; p=0,0029). In der Population der Patienten mit Standard-Risiko (OR [95 %-KI]: 1,35 [0,92;

1,99];  $p=0,1289$ ) sowie bei Patienten mit unbekanntem zytogenetischem Status (OR [95 %-KI]: 0,85 [0,46; 1,56];  $p=0,6030$ ) wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen festgestellt.

Darüber hinaus führte Ixazomib bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik im Vergleich zu Placebo zu statistisch signifikanten Vorteilen in den Endpunkten Progressionsfreies Überleben (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,39; 0,94];  $p=0,0237$ ), Zeit bis zur Progression (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,40; 0,98],  $p=0,0425$ ) sowie Vollständiges Ansprechen (11,33 [1,43; 89,97];  $p=0,0216$ ). Für das Gesamtüberleben ergab sich ein Trend zugunsten von Ixazomib (HR [95 %-KI]: 0,83 [0,56; 1,23];  $p=0,3599$ ). Eine Effektmodifikation durch das zytogenetische Risiko wurde für diese Endpunkte allerdings nicht beobachtet.

#### 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	Verfügbare Quellen		
	Studienunterlagen	Studienregistereinträge	Publikationen und sonstige Quellen
C16010 (TOURMALINE-MM1)	Statistical Analysis Plan C16010 (89) Clinical Study Protocol C16010 (85) Clinical Study Protocol C16010, Amendment 1 (91) Clinical Study Protocol C16010, Amendment 3 (86) Clinical Study Protocol C16010, Amendment 6 (92) Clinical Study Report C16010 (8) Clinical Study Report C16010, Addendum 1 (9) Clinical Study Report C16010, Addendum 2 (12)	<u>ClinicalTrials.gov</u> NCT01564537 (76) <u>EU Clinical Trials Register</u> EudraCT number 2011-005496-17 (77) <u>WHOICTRP</u> NCT01564537 (78) JapicCTI-132345 (79) <u>ClinicalData EMA</u> EMEA/H/C/003844/0000 (80)	Gupta et al. 2017 (73), Di Bacco et al. 2020 (71), Dash et al. 2020 (70), Hou et al. 2017 <sup>a</sup> (74), Avet-Loiseau et al. 2017 (69), Moreau et al. 2016 (10), Leleu et al. 2018 (75), Richardson et al. 2021 (11), Garderet et al. 2018 (72), Mateos et al. 2017 (61) Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2017-01-15-D-272) (81) G-BA-Nutzenbewertung (G17-02) (82) IQWiG Nutzenbewertung (G17-02) (83) Beschlusstext und Tragende Gründe zum Beschluss (Banz AT 27.07.2017 B2) (5, 84)

a: Die Ergebnisse der chinesischen Erweiterungsstudie (China Continuation Study, CCS) zur C16010 (TOURMALINE-MM1) werden aufgrund der limitierten Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der chinesischen CCS-Erweiterungsstudie auf den deutschen Versorgungskontext, im vorliegenden Dossier nicht für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet herangezogen. Die Gründe der limitierten Übertragbarkeit wurden vom G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss vom 06.07.2021 detailliert dargelegt (5).

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

#### 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

Nicht zutreffend.

**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.*

Nicht zutreffend.



#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-88: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 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 4-89: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-90: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-92: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: 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.*

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.4 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).

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

##### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-93: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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 4-94: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

**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 4-95: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-96: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2.4 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).*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3 Weitere Untersuchungen**

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

#### **4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen 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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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 4-97: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

#### 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 4-98: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt; – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

*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.*

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.4 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).*

Nicht zutreffend.

#### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

##### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

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

Ixazomib hat nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden durch das Komitee für Seltene Erkrankungen (COMP, Committee for Orphan Medicinal Products) der EMA im Jahr 2011 den Status eines Orphan Drug erhalten, der am 07.12.2016 bestätigt wurde (1-3). Für Orphan Drugs gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, internationalen, placebokontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie C16010 mit der Evidenzstufe Ib festgestellt. Die Studie weist auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Durch ihren doppelblinden Aufbau hat die Studie C16010 für das betrachtete Anwendungsgebiet, in dem unverblindete Studiendesigns die Regel sind, eine außergewöhnlich hohe methodische Qualität. Hinsichtlich der hohen Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität, und der Einhaltung der höchsten Gütekriterien der evidenzbasierten Medizin, ist von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen. Hiervon ausgenommen sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben, die aufgrund antineoplastischer Folgetherapien als potenziell hoch verzerrt einzuschätzen sind (siehe 4.3.1.3.1.1).

#### **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.*

Ixazomib ist zugelassen in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben (14).

Ixazomib wurde als Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden (Orphan Drug) zugelassen (1-3). Der medizinische Zusatznutzen von Orphan Drugs gilt durch die Zulassung als belegt. Lediglich das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen vorliegt, nachzuweisen (4). Dieser soll im Folgenden für die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit anhand der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen, internationalen Phase-III-Studie C16010 auf Basis der ITT-Population (Original-Protokoll-Population) hergeleitet werden. Hierbei wird auf den in Abschnitt 3.2.2 dargestellten therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet Bezug genommen.

## **Mortalität**

Das Multiple Myelom ist eine unheilbare, tödliche Erkrankung mit einer relativen 5-Jahresüberlebensrate von etwa 50 % (17). Eine äußerst schlechte Prognose haben Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik, bei denen die Erkrankung häufig aggressiv fortschreitet und deutlich schneller zum Tod führt (18). Die negativen Auswirkungen genetischer Aberrationen auf das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben zeigen sich vor allem in späteren Therapielinien (19).

Es besteht somit ein therapeutischer Bedarf nach Therapien, die es Patienten mit Multiplem Myelom einschließlich Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik ermöglichen, durch effektive Tumorkontrolle und Verhinderung eines Krankheitsprogresses, eine Verlängerung der Überlebenszeit zu erreichen.

### ***Gesamtüberleben (ITT-Population)***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der ITT-Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,94 [0,78; 1,13];  $p=0,495$ ). Allerdings erreichten Patienten des Ixazomib-Arms gegenüber Patienten des Placebo-Arms eine um zwei Monate längere mediane Gesamtüberlebenszeit (53,6 vs. 51,6 Monate).

Die Subgruppenanalysen des OS in Bezug auf antineoplastische Folgetherapien weisen darauf hin, dass das Gesamtüberleben in der Studie C16010 maßgeblich durch die Art und die Anzahl der Folgetherapien beeinflusst wurde. Ein wesentlicher Verzerrungsfaktor war das doppelblinde Design der C16010-Studie, welches zur Folge hatte, dass ein signifikanter Anteil an Patienten einen Proteasom-Inhibitor (PI) als unmittelbare Folgetherapie erhielt, die für Patienten des Placebo-Arms faktisch eine Crossover-Behandlung und für PI-refraktäre Patienten des Ixazomib-Arms eine größtenteils ineffektive Folgebehandlung darstellte (Tabelle 4-36). Weiterhin erhielten Patienten des Placebo-Arms häufiger und früher eine Behandlung mit dem hochwirksamen Anti-CD38-Antikörper Daratumumab, wodurch die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zusätzlich verzerrt wurden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1.1).

Die Analyse des Gesamtüberlebens mit Adjustierung für antineoplastische Folgetherapien mittels IPCW- und MSM-Methode ergab einen substanziellen Vorteil für die Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Das Hazard Ratio betrug für die IPCW-Analyse 0,70 ([95 % KI]: 0,48; 1,03) bei einem p-Wert von 0,071 und für die MSM-Analyse 0,68 ([95 % KI]: 0,46; 1,00) bei einem p-Wert von 0,054.

Dies lässt darauf schließen, dass der tatsächliche Behandlungseffekt von Ixazomib in einer signifikanten Reduktion des Sterblichkeitsrisikos und einer Verlängerung der Überlebenszeit besteht. Aufgrund der eingeschränkten Aussagekraft der adjustierten Analysen lässt sich dieser Effekt allerdings nicht quantifizieren.

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben in der ITT-Population ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

#### ***Gesamtüberleben (Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik)***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigten sich bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik deutliche Vorteile zugunsten von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason, die sich in einer klinisch bedeutsamen Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit in allen untersuchten Hochrisiko-Gruppen widerspiegeln.

Patienten mit 17p-Deletion erreichten im Ixazomib-Arm ein medianes Gesamtüberleben von 42,2 Monaten, Patienten im Kontroll-Arm von 29,4 Monaten. Die mediane Gesamtüberlebenszeit konnte unter dem Ixazomib-Regime somit um 12,8 Monate verlängert werden, das Hazard Ratio lag bei 0,92 (95 %-KI:[0,52; 1,63]; p=0,764).

In der Hochrisiko-Population, die Patienten mit 17p-Deletion, Translokation t(4;14) oder Translokation t(14;16) umfasste, führte die Kombinationstherapie mit Ixazomib im Vergleich zu Placebo + LenDex zu einer um 16 Monate (46,9 vs. 30,0 Monate) längeren Gesamtüberlebenszeit. Das Risiko im Studienverlauf zu versterben, reduzierte sich für Patienten im Ixazomib-Arm gegenüber Patienten im Placebo-Arm um 13 % (HR [95%-KI]: 0,87 [0,58; 1,31]; p=0,500). In der erweiterten Hochrisiko-Population, die zusätzlich Patienten mit einem Zugewinn von Chromosom 1q21 einschloss, verlängerte sich die mediane Gesamtüberlebenszeit für Patienten im Ixazomib-Arm um 11 Monate gegenüber Patienten im Placebo-Arm (44,6 vs. 33,4 Monate) bei einer Reduktion des Sterblichkeitsrisikos um 14 % (HR [95%-KI]: 0,86 [0,66; 1,12]; p=0,273).

Für Patienten mit Translokation t(4;14) reduzierte sich unter der Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason das Risiko zu versterben um 28 % im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (HR [95%-KI]: 0,72 [0,37;1,39]; p=0,323). Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 50,4 Monate im Ixazomib-Arm und 42,3 Monate im Placebo-Arm.

Bei der Interpretation der Ergebnisse zum Gesamtüberleben bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik muss berücksichtigt werden, dass diese durch antineoplastische Folgetherapien verzerrt sind und sich der wahre Behandlungseffekt von Ixazomib nicht quantifizieren lässt.

Daher ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

#### ***Gesamtüberleben (Bortezomib-naive Patienten)***

**Patienten ohne Bortezomib-Vortherapie** profitierten in besonderem Maße von Ixazomib, wie aus den präspezifizierten Subgruppenanalysen hervorging. Die Ixazomib-basierte Triplett-Therapie führte im Vergleich zur Placebo-Kombination zu einer Verlängerung des

Gesamtüberlebens um mehr als 16 Monate (63,5 vs. 47,1 Monate) und **reduzierte das Sterblichkeitsrisiko statistisch signifikant um 30 %** (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,50; 0,98];  $p=0,0382$ ). In Bezug auf den Endpunkt **Gesamtüberleben** lässt sich **für Bortezomib-naive Patienten** folglich ein **geringer Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ableiten.

### ***Gesamtbewertung der Mortalität***

In der Gesamtschau der Ergebnisse ergibt sich für die Nutzendimension Mortalität unter Berücksichtigung des erheblichen Verzerrungspotenzials ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

### **Morbidität**

Primäres Ziel in der Behandlung des rezidierten/refraktären Multiplen Myeloms ist die Reduktion der Tumorlast und die Verlängerung der progressionsfreien Zeit. Insbesondere bei einem tiefen Ansprechen ( $\geq$  VGPR oder besser) ist die Erkrankung durch die Behandlung soweit zurückgedrängt, dass Patienten eine Symptomreduktion und Verbesserung der Lebensqualität erfahren (20). Des Weiteren kann eine signifikante Reduktion und längerfristige Eliminierung des M-Proteins im Serum und Urin, wie sie bei Patienten mit tiefem Ansprechen erreicht wird, das Entstehen bzw. das Fortschreiten einer myelombedingten Niereninsuffizienz verhindern oder hinauszögern.

Darüber hinaus ist ein tiefes Ansprechen mit einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) und der Gesamtüberlebenszeit assoziiert (21). Das PFS beschreibt einen Zeitraum zurückgehender oder stabiler Krankheitslast mit entsprechend geringer Symptomatik und wenigen erkrankungsbedingten Beschwerden.

Es besteht somit ein therapeutischer Bedarf nach wirksamen Therapien, die die Tumorlast reduzieren und den Krankheitsprogress hinauszögern und – damit verbunden – zu einer Verbesserung der Symptomatik, einer Reduktion krankheitsbedingter Schmerzen und einer Stabilisierung des allgemeinen Gesundheitszustands führen.

### ***Ansprechen***

Das Tumorsprechen ist die Voraussetzung für eine effektive Tumorkontrolle und wurde in der Studie C16010 mittels der Kategorien Gesamtansprechen, Tiefes Ansprechen, Vollständiges Ansprechen (CR) und stringentes vollständiges Ansprechen (sCR) anhand der IMWG-Kriterien bestimmt.

Gemäß der IMWG-Kriterien erreichten 73,2 % der Patienten des Placebo-Arms und 78,6 % der Patienten des Ixazomib-Arms ein Gesamtansprechen (OR [95%-KI]: 1,35 [0,96; 1,91];  $p=0,089$ ).

Für den Endpunkt Tiefes Ansprechen, das ein mindestens sehr gutes partielles Ansprechen voraussetzte, zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zur Placebo-Kombination (OR [95%-KI]: 1,35 [1,01; 1,81];  $p=0,045$ ). Gemäß der IMWG-Kriterien erreichten 43,9 % der Patienten des Placebo-Armes und 51,4 % der Patienten des Ixazomib-Arms ein Tiefes Ansprechen.

Die Analysen zur CR sowie zur sCR ergaben ebenfalls deutliche Vorteile zugunsten des Ixazomib-Behandlungsarms. 10,2 % der Patienten des Placebo-Arms und 14,7 % der Patienten des Ixazomib-Arms erreichten gemäß der IMWG-Kriterien eine CR, das Odds Ratio lag bei 1,52 (95 %-KI: [0,97; 2,38];  $p=0,067$ ) zugunsten von Ixazomib. Für die sCR betrug das Odds Ratio 3,09 (95 %-KI: [0,99; 9,66];  $p=0,0529$ ) bei einer Ansprechrate gemäß IMWG von 1,1 % in der Placebo-Gruppe bzw. 3,3 % in der Ixazomib-Gruppe.

Insgesamt führte die Behandlung mit der Ixazomib-Kombination im Vergleich zur Kontrolltherapie zu einer deutlichen Reduktion der Tumorlast, die sich insbesondere in einer statistisch signifikanten Verbesserung bezüglich der Rate an Patienten mit tiefem Ansprechen widerspiegelte. Somit ergibt sich für den Endpunkt Ansprechen ein **geringer Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

### ***Progressionsfreies Überleben***

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben zeigte sich ein deutlich positiver Trend zugunsten der Ixazomib-basierten Triplett-Therapie im Vergleich zur Placebo-Kombination. Das in der Studie beobachtete Risiko einen Progress zu erleiden oder zu versterben war im Ixazomib-Arm gegenüber dem Placebo-Arm um ca. 18 % reduziert (HR [95%-KI]: 0,82 [0,67; 1,00];  $p=0,0543$ ). Das mediane progressionsfreie Überleben konnte mit Ixazomib um mehr als 4 Monate verlängert werden (20,0 vs. 15,9 Monate).

Die Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben sind durch antineoplastische Folgetherapien geringfügig verzerrt, weshalb für **Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet wird.

### ***Zeit bis zur Progression***

Der Endpunkt Zeit bis zur Progression bildet den unmittelbaren Behandlungseffekt durch Ixazomib ab und ist im Gegensatz zum Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben nicht durch Folgetherapien verzerrt. Die Analyse des Endpunktes ergab einen statistisch signifikanten Vorteil für eine Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Das Risiko für eine Krankheitsprogression im Ixazomib-Arm war im Vergleich zum Kontroll-Arm um 21 % reduziert (HR [95%-KI]: 0,79 [0,64; 0,98];  $p=0,035$ ). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses lag im Placebo-Arm bei 17,6 Monaten mit 180 Ereignissen (49,7 %)

und im Ixazomib-Arm bei 22,4 Monaten mit 158 Ereignissen (43,9%). Dadurch ergab sich eine absolute Differenz der Mediane von 4,8 Monaten zwischen den Behandlungsarmen.

Somit ergibt sich für den Endpunkt Zeit bis zur Progression ein **geringer Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

#### ***Zeit bis zur ersten antineoplastischen Folgetherapie***

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten antineoplastischen Folgetherapie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 0,92 [0,77; 1,10]; p=0,341).

Ein **Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ist für den Endpunkt Zeit bis zur ersten antineoplastischen Folgetherapie **nicht belegt**.

#### ***Allgemeiner Gesundheitszustand***

Für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigte sich in der Responderanalyse zur erstmaligen Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 0,97 [0,80; 1,17]; p=0,731).

Ein **Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ist für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand **nicht belegt**.

#### ***Schmerzwahrnehmung***

Für den Endpunkt Schmerzwahrnehmung (BPI-SF) zeigten sich in Bezug auf das Item BPI Stärkster Schmerz keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Responderanalyse zur erstmaligen Verschlechterung ergab ein Hazard Ratio von 0,99 (95 %-KI: [0,81; 1,20]; p=0,894).

Das Hazard Ratio für die Zeit bis zur ersten Verbesserung von BPI Stärkster Schmerz betrug 1,01 (95 %-KI: [0,80; 1,28]; p=0,932), das Hazard Ratio für die Dauer der Verbesserung von BPI Stärkster Schmerz 0,92 (95 %-KI: [0,71; 1,20]; p=0,525).

In den MMRM-Analysen zur Schmerzintensität sowie Schmerzinterferenz waren die Ergebnisse zwischen den Behandlungsarmen ebenfalls vergleichbar.

Ein **Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ist für den Endpunkt Schmerzwahrnehmung **nicht belegt**.

#### ***Symptomatik***

Die Symptomatik wurde in der Studie C16010 anhand der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC MY-20 erhoben.



### EORTC QLQ-C30

In der Responderanalyse zur erstmaligen Verschlechterung von Appetitverlust zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,63; 0,92]; p=0,004). Die mediane Zeit bis zum erstmaligen Auftreten des Ereignisses lag bei 8,6 Monaten im Placebo-Arm und 14,5 Monaten im Ixazomib-Arm.

Für das **Symptom Appetitverlust** des EORTC QLQ-C30 lässt sich für **Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason somit **ein geringer Zusatznutzen** ableiten.

In den Responderanalysen zur erstmaligen Verschlechterung von Schmerzen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Fatigue, Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung und Finanzielle Schwierigkeiten wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. In Bezug auf die genannten Symptome des EORTC QLQ-C30 ergibt sich für **Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason **kein Zusatznutzen**.

### EORTC QLQ-MY20

In den Responderanalysen zur erstmaligen Verschlechterung von Krankheitssymptomen und Nebenwirkungen der Behandlung zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Hieraus ergibt sich für die Symptomatik gemäß EORTC QLQ-MY20 **kein Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

In der Gesamtschau ergibt sich für die Symptomatik **kein Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

### ***Gesamtbewertung der Morbidität***

Die Ixazomib-basierte Kombinationstherapie führte im Vergleich zur Placebo-Kombination zu einer deutlich besseren Tumorkontrolle mit einer statistisch signifikant höheren Rate an Patienten mit einem mindestens sehr guten partiellen Ansprechen (Tiefes Ansprechen). Patienten im Ixazomib-Arm erreichten auch mit höherer Wahrscheinlichkeit ein vollständiges bzw. stringentes vollständiges Ansprechen. Darüber hinaus war das Risiko für einen Progress unter Ixazomib + LenDex gegenüber Placebo + LenDex statistisch signifikant reduziert.

Die Behandlung mit Ixazomib führte zudem zu einem statistisch signifikanten Vorteil in Bezug auf das Symptom Appetitverlust.

In der Gesamtschau der Ergebnisse ergibt sich für die Nutzendimension Morbidität ein **geringer Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Zu den charakteristischen Merkmalen des Multiplen Myeloms gehören lytische Knochenläsionen, Kompressionsfrakturen, Hyperkalzämie, Anämie und Nierenfunktionsstörung. Infolgedessen ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität häufig durch Schmerzen, Müdigkeit und Einschränkungen im beruflichen und privaten Alltag beeinträchtigt (22). Weiterhin kann die Lebensqualität durch Nebenwirkungen der Behandlung eingeschränkt sein. Der therapeutische Bedarf in Bezug auf die Lebensqualität besteht demnach zum einen darin, die Therapie-assoziierte Beeinträchtigung der Lebensqualität der Myelom-Patienten zu minimieren und die Zeiträume zu verlängern, in denen die Lebensqualität der Patienten aufgrund einer guten Krankheitskontrolle hoch ist. Ebenso besteht der therapeutische Bedarf hinsichtlich der Lebensqualität darin, die darüber hinausgehenden Aspekte der patientenindividuellen Lebensqualität durch eine geeignete Therapie positiv zu beeinflussen.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie C16010 anhand der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC MY-20 erhoben.

#### EORTC QLQ-C30

Die Responderanalyse zur erstmaligen Verschlechterung von Lebensqualität/allgemeiner Gesundheitszustand ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zum Nachteil von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (HR [95 %-KI]: 1,21 [1,01; 1,45]; p=0,038). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses lag bei 8,25 Monaten im Placebo-Arm und 4,63 Monaten im Ixazomib-Arm. Hieraus ergibt sich für die Domäne Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 ein **geringerer Nutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Für die Skala Körperliche Funktion wurde für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason beobachtet (HR [95 %-KI]: 0,797 [0,635; 0,999]; p=0,048). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses war im Ixazomib-Arm mehr als 12 Monate länger als im Placebo-Arm (41,00 vs. 28,55 Monate). Hieraus ergibt sich für die Domäne Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 ein **geringer Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

In den Responderanalysen zur erstmaligen Verschlechterung von Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion und Rollenfunktion zeigten sich keine statistisch

signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Hieraus ergibt sich für die Domänen Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion und Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 **kein Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

### EORTC QLQ-MY20

In der Responderanalyse zur erstmaligen Verschlechterung von Zukunftsperspektive wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason beobachtet (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,50; 0,85]; p=0,001). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses lag bei 44,62 Monaten im Placebo-Arm, im Ixazomib-Arm wurde diese nicht erreicht. Hieraus ergibt sich für die Domäne Zukunftsperspektive des EORTC QLQ-MY20 ein **beträchtlicher Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

In der Responderanalyse zur erstmaligen Verschlechterung von Körperwahrnehmung wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Hieraus ergibt sich für die Domäne Körperwahrnehmung des EORTC QLQ-MY20 **kein Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

### ***Gesamtbewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität***

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität konnte unter Ixazomib insgesamt erhalten bzw. verbessert werden. Nachteile im allgemeinen Gesundheitszustand stehen Vorteile in der körperlichen Funktion gegenüber. Ixazomib wirkte sich besonders positiv auf die Zukunftsperspektive der Patienten aus. In der Gesamtschau der Ergebnisse ergibt sich für die Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **geringer Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

### **Sicherheit**

Bei den verfügbaren Wirkstoffen und deren Kombinationen im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um hochwirksame antineoplastische Therapien, die jedoch mit Nebenwirkungen verbunden sind. Insbesondere bei schweren Verläufen dieser Nebenwirkungen muss die Dosierung angepasst, die Therapie ausgesetzt oder sogar abgebrochen werden. Es besteht demnach ein Bedarf an Therapien, die aufgrund ihrer Verträglichkeit über die gesamte Therapiedauer in der optimalen therapeutischen Dosierung angewendet werden können, unter weitestgehender Vermeidung von Dosisreduktionen oder Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen.

In der Studie C16010 wurden unerwünschte Ereignisse nach MedDRA Version 23.0 kodiert. Der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse wurde nach NCI CTCAE, Version 4.03 klassifiziert.

In den Endpunkt-Kategorien Unerwünschte Ereignisse (unabhängig des Schweregrades), Leichte/moderate unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE-Grad  $\leq 2$ ), Schwere unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet.

In Bezug auf schwere unerwünschte Ereignisse zeigten sich für die Kombinationstherapie mit Ixazomib statistisch signifikante Vorteile für die SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege. Statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Ixazomib wurden für die SOCs Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sowie die PTs Diarrhoe, Thrombozytopenie, Leukopenie und Hypokalämie beobachtet. Gastrointestinale Erkrankungen traten unter Ixazomib zudem häufiger als schwerwiegendes Ereignis auf.

Die beobachteten schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse waren in der Mehrzahl der Fälle gut behandelbar und führten nicht signifikant häufiger zu Therapieabbrüchen. Dies ist insofern von hoher klinischer Relevanz, als dass der Kombinationstherapie bestehend aus Lenalidomid und Dexamethason mit Ixazomib eine dritte wirksame Substanz hinzugefügt wird, dies jedoch nicht mit einer Beeinträchtigung der Verträglichkeit der Kombinationstherapie einhergeht. Überdies wirkte sich Ixazomib positiv auf den Erhalt der Nierenfunktion aus, indem es das Risiko für eine chronische Nierenerkrankung erheblich reduzierte.

Für die Nutzendimension Sicherheit ist trotz des Hinzufügens von **Ixazomib** als dritte wirksame Substanz zur Kombinationstherapie Lenalidomid und Dexamethason somit **kein zusätzlicher Schaden** festzustellen.

### **Patienten mit besonderem therapeutischen Bedarf**

Die Wirksamkeit von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo mit Lenalidomid und Dexamethason bei Patienten mit besonderem therapeutischen Bedarf wurden in präspezifizierten sowie post hoc spezifizierten Subgruppenanalysen untersucht. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen, in denen für mindestens einen der Endpunkte ein statistisch signifikanter Interaktionstest vorlag (siehe 4.3.1.3.2), sind nachfolgend mit Bezug zu Abschnitt 3.2.2, der den therapeutischen Bedarf behandelt, dargestellt.

### ***Subgruppenanalysen***

#### *Patienten ohne Bortezomib-Vorthherapie*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Bortezomib-Vorthherapie. Die Ixazomib-basierte Triplet-Therapie führte bei Bortezomib-naiven Patienten im Vergleich zur Placebo-Kombination zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens um mehr als 16 Monate (63,5 vs. 47,1 Monate) und **reduzierte das Sterblichkeitsrisiko statistisch signifikant um 30 %** (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,50; 0,98];  $p=0,0382$ ).

In Bezug auf den Endpunkt **Gesamtüberleben** lässt sich **für Bortezomib-naive Patienten** folglich ein **geringer Zusatznutzen von Ixazomib** in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ableiten.

#### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Unter der Ixazomib-basierten Dreifachkombination wurde in der Studie C16010 bei den Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine vergleichbare Wirksamkeit beobachtet wie in der gesamten Population. Ixazomib führte in der ITT-Population darüber hinaus zu einer deutlichen Verringerung der Nephrotoxizität. Unter anderem war das mittlere Risiko für das erstmalige Auftreten einer chronischen Nierenerkrankung um 77 % statistisch signifikant reduziert (HR [95 %-KI]: 0,23 [0,08; 0,69]; p=0,0041). Für Erkrankungen der Nieren und Harnwege des Schweregrads  $\geq 3$  zeigte sich in der entsprechenden zeitadjustierten Analyse ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixazomib (HR [95 %-KI]: 0,40 [0,20; 0,79]; p=0,0063).

#### *Ältere und schwache / gebrechliche Patienten*

In Bezug auf das Subgruppenmerkmal Alter wurde für keinen der untersuchten Endpunkte eine Effektmodifikation beobachtet. Aus Sicht der Europäischen Patientenorganisation Myeloma Patients Europe (MPE) eignet sich Ixazomib aufgrund seiner Verträglichkeit und der einfachen Handhabung mittels einmal wöchentlicher oraler Einnahme unter anderem auch für ältere und gebrechlichere Patienten sowie Patienten mit eingeschränkter Mobilität, Patienten, die auf Pflegekräfte angewiesen sind und für Patienten, für die der Weg zur Klinik aufgrund ihrer Wohnlage sehr beschwerlich ist (MPE, 2021).

#### *Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik*

Wie bereits im Abschnitt zur Nutzendimension Mortalität ausgeführt, zeigte sich für die Behandlung der Ixazomib-Kombinationstherapie ein positiver Trend. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind allerdings aufgrund der antineoplastischen Folgetherapien und des doppelblinden Studiendesigns als hoch verzerrt einzustufen (siehe 4.3.1.3.1.1).

Eine Effektmodifikation durch das zytogenetische Risikoprofil zeigte sich für den Endpunkt tiefes Ansprechen mit einem statistisch signifikanten Vorteil für Patienten mit bestehender Hochrisiko-Zytogenetik unter der Kombinationstherapie mit Ixazomib (OR [95 %-KI]: 3,12 [1,48; 6,61]; p=0,0029). Diese Patientenpopulation erreichte unter Ixazomib im Vergleich zu Placebo zudem statistisch signifikante Vorteile in den Endpunkten Progressionsfreies Überleben (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,39; 0,94]; p=0,0237), Zeit bis zur Progression (HR [95 %-KI]: 0,63 [0,40; 0,98], p=0,0425) und Vollständiges Ansprechen (11,33 [1,43; 89,97]; p=0,0216).

#### *Patienten in späteren Therapielinien*

Bezüglich des Subgruppenmerkmals Anzahl an vorherigen Therapielinien (1 vs. 2 oder 3) lag für alle Wirksamkeitsendpunkte (ausgenommen Gesamtüberleben) eine Effektmodifikation vor. Die Subgruppenanalysen belegen, dass insbesondere Patienten, die in mindestens zwei

vorherigen Therapielinien behandelt wurden, von einer Behandlung mit Ixazomib profitieren. Für diese stark vorbehandelte Patientenpopulation reduzierte sich das Risiko zu versterben oder einen Progress zu erleiden, mit Ixazomib im Vergleich zu Placebo um 38 % (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,45; 0,85]; p=0,0037) und das Risiko für einen Progress um 42 % (HR [95 %-KI]: 0,58 [0,41; 0,83]; p=0,0026). Ixazomib führte in dieser Patientenpopulation überdies statistisch signifikant häufiger zu einem vollständigen Ansprechen (OR [95 %-KI]: 3,12 [1,45; 6,73]; p=0,0036) sowie tiefen Ansprechen (OR [95 %-KI]: 2,07 [1,30; 3,30]; p=0,0021) im Vergleich zu Placebo. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich für Patienten mit  $\geq 2$  Vortherapien ein positiver Trend zugunsten von Ixazomib (HR [95 %-KI]: 0,85 [0,64; 1,11]; p=0,2322).

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

Die Ergebnisse der Studie C16010 sind aufgrund der Intervention und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Intervention in der Studie war Ixazomib, das in einer Dosierung von 4 mg am 1., 8. und 15. Tag eines 28-tägigen Zyklus oral eingenommen wurde. Zusätzlich erhielten die Patienten des Interventionsarms Dexamethason (40 mg p.o.) an den Tagen 1, 8, 15 und 22, sowie Lenalidomid (25 mg p.o.) an den Tagen 1 bis 21. Dies entspricht der im deutschen Praxisalltag gemäß Fachinformation eingesetzten Dosierung (23). Zudem war die überwiegende Mehrheit der Studienteilnehmer kaukasischer Abstammung (85 %) bzw. wurde in europäischen Studienzentren eingeschlossen (67 %). An der Studie nahmen zudem insgesamt 15 Patienten aus Deutschland teil. Zusammenfassend ist somit festzustellen, dass die Ergebnisse der Studie C16010 uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

**Gesamtbewertung des Zusatznutzens**

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Ixazomib ist in Tabelle 4-99 dargestellt.

Tabelle 4-99: Zusammenfassung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

<b>Studie: C16010</b>	<b>Ixazomib + LenDex vs. Placebo + LenDex</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens von Ixazomib</b>
<b>Endpunktkategorie</b>	<b>Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert</b>	<b>Wahrscheinlichkeit: Hinweis</b>
<b>Endpunkt</b>		
<b>Mortalität</b>		
<b>Gesamtüberleben (ITT-Population)</b>	HR: 0,91 [0,57; 1,47]; 0,495	Nicht quantifizierbar
ITT-Population mit Adjustierung für antineoplastische Folgetherapien		
IPCW-Methode	HR: 0,70 [0,48; 1,03]; 0,071	
MSM-Methode	HR: 0,68 [0,46; 1,01]; 0,054	
<b>Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik</b>		
del(17p)	HR: 0,92 [0,52; 1,63]; 0,764	Nicht quantifizierbar
del(17p), t(4;14) oder t(14;16)	HR: 0,87 [0,58; 1,31]; 0,500	
del(17p), t(4;14), t(14;16) oder +1q21	HR: 0,86 [0,66; 1,12]; 0,273	
t(4;14)	HR: 0,72 [0,37; 1,39]; 0,323	
<b>Patienten mit Bortezomib-Vortherapie</b>		
ja	HR: 1,06 [0,85; 1,31]; p=0,5990	Nicht belegt
nein	HR: 0,70 [0,50; 0,98]; p=0,0382	Gering
<b>Gesamtbewertung Mortalität</b>		<b>Nicht quantifizierbar</b>
<b>Morbidität</b>		
<b>Progressionsfreies Überleben</b>	HR: 0,82 [0,67; 1,00]; 0,0543	Nicht quantifizierbar
<b>Zeit bis zur Progression</b>	HR: 0,79 [0,64; 0,98]; 0,035	Gering
<b>Ansprechen</b>		
Gesamtansprechen	OR: 1,35 [0,96; 1,91]; 0,089	Gering
Tiefes Ansprechen	OR: 1,35 [1,01; 1,81]; 0,045	
Vollständiges Ansprechen	OR: 1,52 [0,97; 2,38]; 0,067	
Stringentes vollständiges Ansprechen	OR: 3,10 [0,99; 9,75]; 0,0439	
<b>Zeit bis zur ersten antineoplastischen Therapie</b>	HR: 0,92 [0,77; 1,10]; 0,341	Nicht belegt
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand</b>	HR: 0,97 [0,80; 1,17]; 0,731	Nicht belegt
<b>Schmerzwahrnehmung</b>		
Zeit bis zur ersten Verschlechterung von Stärkster Schmerz	HR: 0,99 [0,81; 1,20]; 0,894	

Zeit bis zur ersten Verbesserung von Stärkster Schmerz	HR: 1,01 [0,80; 1,28]; 0,932	Nicht belegt
Dauer der Verbesserung von Stärkster Schmerz	HR: 0,92 [0,71; 1,20]; 0,525	
Stärkster Schmerz (MMRM)	LS-MWD: -0,03 [-0,30; 0,25]; 0,894	
Durchschnittlicher Schmerz (MMRM)	LS-MWD: -0,02 [-0,26; 0,22]; 0,893	
Geringster Schmerz (MMRM)	LS-MWD: -0,04 [-0,25; 0,17]; 0,802	
Derzeitiger Schmerz (MMRM)	LS-MWD: -0,02 [-0,26; 0,23]; 0,931	
Schmerzinterferenz (MMRM)	LS-MWD: -0,20 [-0,43; 0,04]; 0,267	
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30)</b>		
Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID $\geq$ 15 Punkte)		
Appetitverlust	HR: 0,76 [0,625; 0,919]; 0,004	Gering
Schmerzen	HR: 0,92 [0,76; 1,10]; 0,344	Nicht belegt
Dyspnoe	HR: 0,86 [0,70; 1,04]; 0,100	Nicht belegt
Schlafstörungen	HR: 1,12 [0,92; 1,36]; 0,238	Nicht belegt
Fatigue	HR: 0,86 [0,71; 1,05]; 0,126	Nicht belegt
Diarrhoe	HR: 1,13 [0,95; 1,36]; 0,169	Nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	HR: 1,17 [0,95; 1,43]; 0,138	Nicht belegt
Verstopfung	HR: 1,03 [0,85; 1,25]; 0,744	Nicht belegt
Finanzielle Schwierigkeiten	HR: 0,87 [0,68; 1,11]; 0,257	Nicht belegt
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-MY20)</b>		
Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung (MID $\geq$ 15 Punkte)		
Krankheitssymptome	HR: 0,90 [0,72; 1,14]; 0,384	Nicht belegt
Nebenwirkungen der Behandlung	HR: 0,98 [0,79; 1,24]; 0,907	Nicht belegt
Gesamtbewertung Symptomatik		Nicht belegt
<b>Gesamtbewertung Morbidität</b>		<b>Gering</b>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)</b>		
Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung		
Lebensqualität/allgemeiner Gesundheitszustand	HR: 1,21 [1,01; 1,45]; 0,038	Geringerer Nutzen
Körperliche Funktion	HR: 0,80 [0,635; 0,999]; 0,048	Gering
Emotionale Funktion	HR: 0,91 [0,75; 1,11]; 0,355	Nicht belegt
Kognitive Funktion	HR: 0,98 [0,82; 1,18]; 0,833	Nicht belegt
Soziale Funktion	HR: 0,90 [0,76; 1,08]; 0,256	Nicht belegt
Rollenfunktion	HR: 0,95 [0,79; 1,14]; 0,571	Nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-MY20)</b>		
Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verschlechterung		
Zukunftsperspektive	HR: 0,65 [0,50; 0,85]; 0,001	Beträchtlich
Körperwahrnehmung	HR: 0,98 [0,80; 1,29]; 0,815	Nicht belegt
<b>Gesamtbewertung Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		<b>Gering</b>
<b>Sicherheit</b>		
<b>Alle unerwünschte Ereignisse</b>		
Patienten mit $\geq$ 1 UE	HR: 1,05 [0,90; 1,22]; 0,518	Kein zusätzlicher Schaden
Patienten mit $\geq$ 1 UE, NCI CTCAE Grad $\leq$ 2	HR: 1,08 [0,92; 1,26]; 0,252	Kein zusätzlicher Schaden



Patienten mit $\geq 1$ schweren UE (NCI CTCAE Grad $\geq 3$ )	HR: 1,17 [0,99; 1,39]; 0,061	Kein zusätzlicher Schaden
Patienten mit $\geq 1$ schwerwiegenden UE	HR: 0,93 [0,77; 1,14]; 0,484	Kein zusätzlicher Schaden
Patienten mit einem UE, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte	HR: 1,13 [0,88; 1,46]; 0,319	Kein zusätzlicher Schaden
<b>Unerwünschte Ereignisse ohne erkrankungsbezogene Ereignisse</b>		
Patienten mit $\geq 1$ UE	HR: 1,05 [0,90; 1,22]; 0,518	Kein zusätzlicher Schaden
Patienten mit $\geq 1$ UE, NCI CTCAE Grad $\leq 2$	HR: 1,08 [0,92; 1,26]; 0,252	Kein zusätzlicher Schaden
Patienten mit $\geq 1$ schweren UE (NCI CTCAE Grad $\geq 3$ )	HR: 1,17 [0,99; 1,39]; 0,061	Kein zusätzlicher Schaden
Patienten mit $\geq 1$ schwerwiegenden UE	HR: 0,93 [0,76; 1,13]; 0,438	Kein zusätzlicher Schaden
Patienten mit einem UE, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte	HR: 1,15 [0,89; 1,48]; 0,280	Kein zusätzlicher Schaden
<b>Gesamtbewertung Sicherheit</b>		<b>Kein zusätzlicher Schaden</b>
<b>Gesamtbewertung</b>		<b>Gering</b>

Die Behandlung mit der komplett oralen Dreifach-Kombinationstherapie Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason führte im Vergleich zur Therapie mit Lenalidomid und Dexamethason zu einer deutlichen Verbesserung der antineoplastischen Wirksamkeit in Bezug auf die Nutzendimensionen Mortalität und Morbidität, unter gleichzeitiger Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ohne zusätzliche Nebenwirkungen in die Behandlung einzuführen.

Vor dem Hintergrund der sehr schlechten Prognose ist der in den adjustierten OS-Analysen beobachtete positive Effekt von Ixazomib auf die Gesamtüberlebenszeit sowie die Verlängerung des progressionsfreien Intervalls um ca. 5 Monate gegenüber LenDex von wesentlicher klinischer Relevanz für die betroffenen Patienten. Die Hinzugabe von Ixazomib zur Standardtherapie Lenalidomid und Dexamethason führt zudem zu einer erheblichen Reduktion der Tumorlast mit einem statistisch signifikanten Vorteil im Endpunkt Tiefes Ansprechen und deutlichen Vorteilen in den Endpunkten Vollständiges Ansprechen (CR) und stringentes CR – die Erkrankung ist also vergleichsweise besser und länger unter Kontrolle. Die individuelle psychische und physische Belastungssituation, die bei betroffenen Patienten oftmals allein durch das Wissen um ihre unheilbare Krebserkrankung entsteht, kann sich für den Zeitraum der kontrollierten Erkrankung zumindest teilweise lösen. Dies zeigt sich auch in einem statistisch signifikanten Effekt beim Endpunkt Zukunftsperspektive, der Sorgen und Ängste der Patienten betreffend Tod und Gesundheit in der Zukunft erfasst. Ixazomib zeigte darüber hinaus statistisch einen signifikanten Vorteil im Endpunkt Körperliche Funktion, wodurch Patienten alltägliche Vorgänge und Aktivitäten wie z.B. Ankleiden, Toilettengang, Waschen, Nahrungsaufnahme, Spaziergänge länger selbstständig bewerkstelligen konnten. Weiterhin führte Ixazomib zu einer Verbesserung der Symptomkontrolle in Bezug auf Appetitverlust. Ixazomib wirkte sich durch die deutliche Reduktion der Tumorlast zudem positiv auf den Erhalt der Nierenfunktion aus, indem es das Risiko für eine chronische Nierenerkrankung und Erkrankungen der Nieren und Harnwege des Schweregrads  $\geq 3$  statistisch signifikant verringerte.

Der Zusatz von Ixazomib zur Basis-Zweifachkombination führte nicht zum Auftreten zusätzlicher Nebenwirkungen. Dies ist im Indikationsgebiet Multiples Myelom von hohem Nutzen, da viele der gegenwärtig verwendeten antineoplastischen Therapien mit teils schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden sind, die zu Dosisreduktionen bis hin zu einem Abbruch der Behandlung führen können. Die orale Anwendung des Proteasom-Inhibitors Ixazomib bietet Patienten die Möglichkeit einer hochwirksamen Dreifach-Kombinationstherapie unter Erhaltung des persönlichen Freiraums und der selbstbestimmten Lebensführung, und ohne Infusions-bedingten Aufwand für Patienten und Angehörige.

Wie die Subgruppenanalysen belegen, profitieren insbesondere Patienten von Ixazomib, die zuvor keine Behandlung mit Bortezomib erhalten haben, durch eine statistisch signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und deutliche Vorteile in allen untersuchten Morbiditätsendpunkten. Positive Behandlungseffekte durch Ixazomib zeigten sich zudem für Patienten mit schlechter Prognose wie Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik und Patienten mit  $\geq 2$  Vortherapien. So erreichten Patienten im Ixazomib-Arm gegenüber Patienten im Placebo-Arm statistisch signifikante Vorteile in den Endpunkten Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur Progression, Vollständiges Ansprechen und Tiefes Ansprechen.

In der Gesamtschau bietet die Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für alle Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet einen **geringen Zusatznutzen** gegenüber der Vergleichstherapie Lenalidomid und Dexamethason, der durch eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer moderaten Verlängerung der progressionsfreien Zeit, einer spürbaren Linderung der Erkrankung mit verbessertem Ansprechen, sowie positiven Auswirkungen auf die Lebensqualität und Symptomatik der Patienten (§5 Abs. 7 Nr. 2 AM-NutzenV) erreicht wird. Überdies lassen die Ergebnisse der OS-Analysen mit Adjustierung für antineoplastische Folgetherapien mittels IPCW- und MSM-Methode darauf schließen, dass Patienten unter Ixazomib eine Verlängerung der Überlebenszeit erreichen können.

#### 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 4-100: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.	Gering

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>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 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

---

<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. *PharmStat* 2006; 5(3): 173-186.

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

- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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

Nicht zutreffend.

#### 4.6 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. Europäische Arzneimittelagentur (EMA). Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation - Ninlaro (ixazomib) for the treatment of multiple myeloma 2016. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2011/10/human\\_orphan\\_000977.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2011/10/human_orphan_000977.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b).
2. Europäische Arzneimittelagentur (EMA). Public summary of opinion on orphan designation - 2,2'-{2-[(1R)-1-({[(2,5-dichlorobenzoyl)amino]acetyl}amino)-3-methylbutyl]-5-oxo-1,3,2-dioxaborolane-4,4-diyl}diacetic acid for the treatment of multiple myeloma. EMA/COMP/635488/2011 Rev2 [Internet]. 2015a. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2011/10/human\\_orphan\\_000977.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2011/10/human_orphan_000977.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b).
3. Europäische Arzneimittelagentur (EMA). Ninlaro - EPAR summary for the public; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/ninlaro-epar-summary-public\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/ninlaro-epar-summary-public_en.pdf); letzter Zugriff am 21.09.2021. 2017.
4. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung. 2021.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Ixazomib; Stand: 06. Juli 2017. 2017a.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ixazomib; Stand: 05. September 2019. 2019.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ixazomib; Stand: 05. November 2020. 2020.
8. Millennium Pharmaceuticals I. CLINICAL STUDY REPORT C16010 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing Oral MLN9708 Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. 2015.
9. Millennium Pharmaceuticals I. C16010 CLINICAL STUDY REPORT ADDENDUM 1 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing Oral MLN9708 Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. 2016a.

10. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, et al. Treatment of Multiple Myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2016;blood-2016-01-631200.
11. Richardson PG, Kumar SK, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, et al. Final Overall Survival Analysis of the TOURMALINE-MM1 Phase III Trial of Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(22):2430-42.
12. Takeda. C16010 - CLINICAL STUDY REPORT ADDENDUM 2 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing Oral MLN9708 Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma; Stand: 09. April 2021. 2021a.
13. Millennium Pharmaceuticals I. CLINICAL STUDY REPORT China Continuation of Study C16010 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing Oral MLN9708 Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. 2016.
14. Takeda. Fachinformation NINLARO® 2,3 mg/3 mg/4 mg Hartkapseln. Stand: März 2021/2021b. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des G-BA; Stand: 28. August 2021. 2021.
16. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340.
17. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland - 2015/2016. 2019.
18. Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2016;127(24):2955-62.
19. Lin HM, Davis KL, Kaye JA, Luptakova K, Nagar SP, Mohty M. Real-World Treatment Patterns, Outcomes, and Healthcare Resource Utilization in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Evidence from a Medical Record Review in France. *Advances in hematology*. 2019;2019:4625787.
20. Sonneveld P, Verelst SG, Lewis P, Gray-Schopfer V, Hutchings A, Nixon A, et al. Review of health-related quality of life data in multiple myeloma patients treated with novel agents. *Leukemia*. 2013;27(10):1959-69.
21. Lonial S, Anderson KC. Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma. *Leukemia*. 2014;28(2):258-68.
22. Sherman AC, Simonton S, Latif U, Plante TG, Anaissie EJ. Changes in quality-of-life and psychosocial adjustment among multiple myeloma patients treated with high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15(1):12-20.
23. Takeda. Analysen C16010. 2021c.
24. 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. *Journal of the Medical Library Association*. 2006;94:451.
25. Lefebvre C ME, Glanville J, . Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision). In: Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011)*. The Cochrane Collaboration, 2011. 2011.

26. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *The oncologist*. 2008;13:19-21.
27. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV); Stand: 09.08.2019. 2019.
28. Aidelsburger P, Wasem J. Kosten-Nutzen-Bewertungen von onkologischen Therapien: Gutachten für die Deutsche Krebsgesellschaft e. V.–Juli. 2008.
29. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry: clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics2007. Available from: <https://www.google.de/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwin1L-KmPXLAhUKcRQKHaeuCb0QFggmMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.fda.gov%2Fdownloads%2FDrugs%2F...%2FGuidances%2Fucm071590.pdf&usq=AFQjCNGVEI4LsS0rn73B-RQ9JDv2Am7gJg>.
30. Broglio KR, Berry DA. Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009.
31. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. Nutzenbewertung von Medikamenten in der Onkologie - Diskussionspapier AWMF und DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses2010. Available from: <https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3001/AWMF%20und%20DGHO.pdf>.
32. Wörmann B. GESUNDHEITSPOLITISCHE SCHRIFTENREIHE DER DGHO - Band 6 - Frühe Nutzenbewertung neuer Arzneimittel in Deutschland2015. Available from: <https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/band-6>.
33. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland - 2011/20122015 05.12.2016. Available from: [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_inhalt.html](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_inhalt.html).
34. CHMP. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man2012. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000406.jsp&mid=WC0b01ac0580034cf3](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000406.jsp&mid=WC0b01ac0580034cf3).
35. Europäische Arzneimittelagentur (EMA). Assessment report Pomalidomid Celgene - Imnovid2013. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002682/human\\_med\\_001669.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002682/human_med_001669.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
36. Europäische Arzneimittelagentur (EMA). Assessment report Kyprolis2015b. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003790/human\\_med\\_001932.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003790/human_med_001932.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
37. Europäische Arzneimittelagentur (EMA). Assessment report Farydak2015c. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003725/human\\_med\\_001895.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003725/human_med_001895.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
38. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2013;14:1055-66.



39. San-Miguel JF, Hungria VTM, Yoon S-S, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15:1195-206.
40. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 2015;372:142-52.
41. Wörmann B. GESUNDHEITSPOLITISCHE SCHRIFTENREIHE DER DGHO - Band 2 - Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung 2013. Available from: <https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/band-2-nutzenbewertung-von-arzneimitteln>.
42. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20:1467-73.
43. Rajkumar SV, Harousseau J-L, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*. 2011;117:4691-5.
44. CHMP. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline 2012. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000406.jsp&mid=WC0b01ac0580034cf3](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000406.jsp&mid=WC0b01ac0580034cf3).
45. Félix J, Aragão F, Almeida JM, Calado FJM, Ferreira D, Parreira ABS, et al. Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. *BMC cancer*. 2013;13:122.
46. Gay F, Larocca A, Wijermans P, Cavallo F, Rossi D, Schaafsma R, et al. Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with novel agents: analysis of 1175 patients. *Blood*. 2011;117:3025-31.
47. Hoering A, Crowley J, Shaughnessy JD, Hollmig K, Alsayed Y, Szymonifka J, et al. Complete remission in multiple myeloma examined as time-dependent variable in terms of both onset and duration in Total Therapy protocols. *Blood*. 2009;114:1299-305.
48. Boudhahay I, Titah C, Talbot A, Harel S, Verine J, Touchard G, et al. Multiple myeloma with crystal-storing histiocytosis, crystalline podocytopathy, and light chain proximal tubulopathy, revealed by retinal abnormalities: A case report. *Medicine*. 2018;97(52):e13638.
49. Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom, Langversion 1.01 (Konsultationsfassung, 2021, AWMF Registernummer: 018/035OL; <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/multiples-myelom/> (Zugriff am: 21.09.2021). 2021.
50. Gödecke V, Schmidt JJ, Bräsen JH, Koenecke C, Haller H. [Diagnosis and treatment of kidney involvement in plasma cell diseases : Renal involvement in multiple myeloma and monoclonal gammopathies]. *Der Internist*. 2019;60(1):10-22.
51. van Reenen. EQ-5D-5L User Guide - Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument V3.0; file:///C:/Users/rz3642/OneDrive%20-%20Takeda/Downloads/EQ-5D-5LUserguide-08-0421.pdf; letzter Zugriff am 21.09.2021. 2019.
52. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.0 vom 05.11.2020. 2020.

53. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 1994;23(2):129-38.
54. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the national cancer institute*. 1993;85:365-76.
55. Cocks K, Cohen D, Wisløff F, Sezer O, Lee S, Hippe E, et al. An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-MY20) in assessing the quality of life of patients with multiple myeloma. *European Journal of Cancer*. 2007;43:1670-8.
56. Kvam AK, Fayers PM, Wisloff F. Responsiveness and minimal important score differences in quality-of-life questionnaires: a comparison of the EORTC QLQ-C30 cancer-specific questionnaire to the generic utility questionnaires EQ-5D and 15D in patients with multiple myeloma. *European journal of haematology*. 2011;87:330-7.
57. Wisløff F, Eika S, Hippe E, Hjorth M, Holmberg E, Kaasa S, et al. Measurement of health-related quality of life in multiple myeloma. Nordic Myeloma Study Group. *British journal of haematology*. 1996;92(3):604-13.
58. Braunlin M, Belani R, Buchanan J, Wheeling T, Kim C. Trends in the multiple myeloma treatment landscape and survival: a U.S. analysis using 2011-2019 oncology clinic electronic health record data. *Leukemia & lymphoma*. 2021;62(2):377-86.
59. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *British journal of haematology*. 2016;175(2):252-64.
60. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Onkopedia-Leitlinie Multiples Myelom; <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>; letzter Zugriff am 21.09.2021. 2018.
61. Mateos MV, Masszi T, Grzasko N, Hansson M, Sandhu I, Pour L, et al. Impact of prior therapy on the efficacy and safety of oral ixazomib-lenalidomide-dexamethasone vs. placebo-lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in TOURMALINE-MM1. *Haematologica*. 2017;102(10):1767-75.
62. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015a;33(26):2863-9.
63. Europäische Arzneimittelagentur (EMA). ICH topic E7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics - Questions and Answers; Stand: 27.07.2010. 2010.
64. Wang M, Dimopoulos MA, Chen C, Cibeira MT, Attal M, Spencer A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone is more effective than dexamethasone alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma regardless of prior thalidomide exposure. *Blood*. 2008;112(12):4445-51.
65. Afram G, Gran C, Borg Bruchfeld J, Wagner AK, Hussain A, Alici E, et al. Impact of performance status on overall survival in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma: Real-life outcomes of daratumumab treatment. *Eur J Haematol*. 2020;105(2):196-202.
66. Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Renal failure in multiple myeloma. Pathogenesis and prognostic implications. *Archives of internal medicine*. 1990;150(8):1693-5.

67. Eleutherakis-Papaiakovou V, Bamias A, Gika D, Simeonidis A, Pouli A, Anagnostopoulos A, et al. Renal failure in multiple myeloma: incidence, correlations, and prognostic significance. *Leukemia & lymphoma*. 2007;48(2):337-41.
68. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic proceedings*. 2003;78(1):21-33.
69. Avet-Loiseau H, Bahlis NJ, Chng W-J, Masszi T, Viterbo L, Pour L, et al. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients. *Blood*. 2017;130(24):2610-8.
70. Dash AB, Zhang J, Shen L, Li B, Berg D, Lin J, et al. Clinical benefit of ixazomib plus lenalidomide-dexamethasone in myeloma patients with non-canonical NF- $\kappa$ B pathway activation. *European Journal of Haematology*. 2020;105(3):274-85.
71. Di Bacco A, Bahlis NJ, Munshi NC, Avet-Loiseau H, Masszi T, Viterbo L, et al. c-MYC expression and maturity phenotypes are associated with outcome benefit from addition of ixazomib to lenalidomide-dexamethasone in myeloma. *European Journal of Haematology*. 2020;105(1):35-46.
72. Garderet L, Laubach JP, Stoppa A-M, Hari P, Cavo M, Ludwig H, et al. Association between response kinetics and outcomes in relapsed/refractory multiple myeloma: analysis from TOURMALINE-MM1. *Leukemia*. 2018;32(9):2032-6.
73. Gupta N, Yang H, Hanley MJ, Zhang S, Liu R, Kumar S, et al. Dose and Schedule Selection of the Oral Proteasome Inhibitor Ixazomib in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Clinical and Model-Based Analyses. *Targeted Oncology*. 2017;12(5):643-54.
74. Hou J, Jin J, Xu Y, Wu D, Ke X, Zhou D, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of ixazomib plus lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: China Continuation study. *Journal of Hematology & Oncology*. 2017;10(1):137.
75. Leleu X, Masszi T, Bahlis NJ, Viterbo L, Baker B, Gimsing P, et al. Patient-reported health-related quality of life from the phase III TOURMALINE-MM1 study of ixazomib-lenalidomide-dexamethasone versus placebo-lenalidomide-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *American Journal of Hematology*. 2018;93(8):985-93.
76. ClinicalTrials.gov. NCT01564537. A Phase 3 Study Comparing Oral Ixazomib Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma; letzter Zugriff am 07.10.2021. 2021.
77. Register ECT. 2011-005496-17. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing Oral MLN9708 Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. 2021.
78. WHO ICTRP. NCT01564537. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing Oral Ixazomib (MLN9708) Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. 2021. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01564537>.
79. WHO ICTRP. JPRN-JapicCTI-132345. Phase 3 of MLN9708 in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. 2021.
80. Clinical Data EMA. EMEA/H/C/003844/0000. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing Oral MLN9708 Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus

Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. 2021.

81. Takeda GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ixazomib (Ninlaro). Modul 4 (Vorgangsnummer 2017-01-15-D-272. 2017.

82. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung Dossierbewertung für Orphan Drugs von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Wirkstoff: Ixazomib; 18. April 2017. 2017b.

83. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 504; Ixazomib (multiples Myelom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; 07. April 2017. . 2017.

84. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Ixazomib; 06. Juli 2017. . 2017c.

85. Millennium Pharmaceuticals I. CLINICAL STUDY PROTOCOL - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing Oral MLN9708 Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. 2012.

86. Millennium Pharmaceuticals I. CLINICAL STUDY PROTOCOL C16010 Amendment 3 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing Oral MLN9708 Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma; Stand: 08. Juli 2014. 2014a.

87. Robins JM, Finkelstein DM. Correcting for noncompliance and dependent censoring in an AIDS Clinical Trial with inverse probability of censoring weighted (IPCW) log-rank tests. *Biometrics*. 2000;56(3):779-88.

88. Robins JM, Hernán MÁ, Brumback B. Marginal Structural Models and Causal Inference in Epidemiology. *Epidemiology*. 2000;11(5):550-60.

89. Millennium Pharmaceuticals I. C16010 - Statistical Analysis Plan- A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing Oral MLN9708 Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma; Stand: 16. Dezember 2014. 2014b.

90. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze); Stand: 15. Februar 2018. 2018.

91. Millennium Pharmaceuticals I. CLINICAL STUDY PROTOCOL C16010 Amendment 1 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing Oral MLN9708 Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma; Stand: 14.09.2012. 2012b.

92. Millennium Pharmaceuticals I. CLINICAL STUDY PROTOCOL C16010 Amendment 6 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing Oral MLN9708 Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma; Stand: 12. Dezember 2016. 2016b.



**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>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	15.09.2021	
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Ixazomib*.mp.	227
2	Ninlaro*.mp.	9
3	(MLN9708 or MLN-9708 or MLN9708).mp.	27
4	(mln 2238 or mln-2238 or mln2238).mp.	0
5	[1072833-77-2.m.]	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	229
7	exp Multiple Myeloma/	1.699
8	exp Plasmacytoma/	86
9	(multiple* adj3 myelom*).mp.	5.817
10	((plasma cell or plasmacell) adj3 myelom*).mp.	95
11	myelomatos#s.mp.	36
12	((kahler* adj2 disease*) or morbus kahler*).mp.	7
13	plasm##ytom*.mp.	329
14	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	5.966
15	6 and 14	202
16	remove duplicates from 15	<b>128</b>

<b>Datenbankname</b>	Medline (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions)	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	15.09.2021	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 (25) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (24)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Ixazomib*.mp.	438
2	Ninlaro*.mp.	14
3	(MLN9708 or MLN-9708 or MLN9708).mp.	45

4	(mIn 2238 or mIn-2238 or mIn2238).mp.	28
5	1072833-77-2.rm.	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	466
7	exp Multiple Myeloma/	43.539
8	exp Plasmacytoma/	8.703
9	(multiple* adj3 myelom*).mp.	55.184
10	((plasma cell or plasmacell) adj3 myelom*).mp.	2.821
11	myelomatos#s.mp.	775
12	((kahler* adj2 disease*) or morbus kahler*).mp.	241
13	plasm##ytom*.mp.	11.671
14	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	64.178
15	6 and 14	343
16	randomized controlled trial.pt.	543.474
17	controlled clinical trial.pt.	94.391
18	randomi#ed.ab.	638.406
19	placebo.ab.	221.428
2	clinical trials as topic.sh.	197.327
21	randomly.ab.	365.852
22	trial.ti.	247.519
23	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	1.434.367
24	exp animals/ not humans.sh.	4.885.466
25	23 not 24	1.322.021
26	randomized controlled trial.pt.	543.474
27	randomi#ed.mp.	958.901
28	placebo*.mp.	243.069
29	26 or 27 or 28	1.031.307
30	15 and 25	79
31	15 and 29	54
32	30 or 31	83
33	limit 32 to (english or german)	81
34	remove duplicates from 33	<b>81</b>



<b>Datenbankname</b>	Embase	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	15.09.2021	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (24)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp ixazomib/or exp ixazomib citrate/	2.036
2	Ixazomib*.mp.	2.123
3	Ninlaro*.mp.	79
4	(MLN9708 or MLN-9708 or MLN9708).mp.	323
5	(mln 2238 or mln-2238 or mln2238).mp.	132
6	1072833-77-2.rn.	1.678
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	2.187
8	exp multiple myeloma/	83.533
9	exp plasmacytoma/	12.113
10	(multiple* adj3 myelom*).mp.	92.366
11	((plasma cell or plasmacell) adj3 myelom*).mp.	2.163
12	myelomatos#s.mp.	524
13	((kahler* adj2 disease*) or morbus kahler*).mp.	113
14	plasm##ytom*.mp.	14.826
15	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	101.920
16	7 and 15	1.627
17	random*.tw.	1.704.840
18	placebo*.mp.	480.701
19	double-blind*.tw.	223.191
2	17 or 18 or 19	1.967.931
21	16 and 20	290
22	21 not Medline.cr.	286
23	limit 22 to (english or german)	283
24	remove duplicates from 23	<b>221</b>

**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*), 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>	lina gliptin 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>	16.09.2021
<b>Eingabeoberfläche</b>	Advanced Search
<b>Suchstrategie</b>	IXAZOMIB OR NINLARO OR (MLN9708) OR MLN-9708 OR MLN9708 OR (MLN2238) OR MLN-2238 OR MLN2238 OR 1072833-77-2 [Other Terms]
<b>Treffer</b>	<b>157</b>

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<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>	16.09.2021
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	IXAZOMIB OR NINLARO OR (MLN9708) OR MLN-9708 OR MLN9708 OR (MLN2238) OR MLN-2238 OR MLN2238 OR 1072833-77-2 [SearchTerm]
<b>Treffer</b>	<b>44</b>

<b>Studienregister</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.09.2021
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	IXAZOMIB OR NINLARO OR (MLN9708) OR MLN-9708 OR MLN9708 OR (MLN2238) OR MLN-2238 OR MLN2238 OR 1072833-77-2 [ <i>SearchTerm</i> ]
<b>Treffer</b>	<b>238</b>

<b>Studienregister</b>	Arzneimittel-Informationssystem (AMIce)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html</a>
<b>Datum der Suche</b>	28.09.2021
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie:</b>	IXAZOMIB OR NINLARO OR MLN9708 OR MLN2238 OR 1072833-77-2 [ <i>Arzneimittelname</i> ]  IXAZOMIB OR NINLARO OR MLN9708 OR MLN2238 OR 1072833-77-2 [ <i>Stoffname</i> ]
<b>Treffer</b>	<b>3</b>

<b>Studienregister</b>	Clinical Data Suchportal der EMA
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaldata.ema.europa.eu">https://clinicaldata.ema.europa.eu</a>
<b>Datum der Suche</b>	28.09.2021
<b>Eingabeoberfläche</b>	Advanced Search
<b>Suchstrategie:</b>	IXAZOMIB OR NINLARO OR MLN9708 OR MLN2238 OR 1072833-77-2 [ <i>Product name</i> ]  IXAZOMIB OR NINLARO OR MLN9708 OR MLN2238 OR 1072833-77-2 [ <i>Active substance name / INN</i> ]
<b>Treffer</b>	<b>1</b>

<b>Studienregister</b>	Internetseite des G-BA
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.g-ba.de/sys/suche/">https://www.g-ba.de/sys/suche/</a>
<b>Datum der Suche</b>	28.09.2021
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standardsuche
<b>Suchstrategie</b>	IXAZOMIB [ <i>Suchbegriff</i> ] AND Nutzenbewertungsverfahren [ <i>Suchbereich</i> ] NINLARO [ <i>Suchbegriff</i> ] AND Nutzenbewertungsverfahren [ <i>Suchbereich</i> ] MLN9708 [ <i>Suchbegriff</i> ] AND Nutzenbewertungsverfahren [ <i>Suchbereich</i> ] MLN2238 [ <i>Suchbegriff</i> ] AND Nutzenbewertungsverfahren [ <i>Suchbereich</i> ] 1072833-77-2 [ <i>Suchbegriff</i> ] AND Nutzenbewertungsverfahren [ <i>Suchbereich</i> ]
<b>Treffer</b>	<b>36 (Nutzenbewertungsverfahren)</b>

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Bernal-Mizrachi L, Nooka AK, Heffner L, Cole CE, Ye JC, Vij R, et al. Phase II trial of ixazomib and dexamethasone versus ixazomib, dexamethasone and lenalidomide, randomized with NFKB2 rearrangement. (Proteasome inhibitor NFKB2 rearrangement driven trial PINR). Blood. 2019;134(Supplement 1).	Publikationstyp
2	Iida S, Izumi T, Aotsuka N, Komeno T, Ishida T, Sunami K, et al. Safety and management of adverse events of ixazomib/lenalidomide/dexamethasone therapy in Japanese patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Rinsho ketsueki [Japanese journal of clinical hematology]. 2018;59(11):2399	Publikationstyp (Sprache)
3	Fu W, Lu J, Jin J, Xu Y, Wu D, Zhou D-B, et al. Overall survival (OS) benefit of oral ixazomib in combination with lenalidomide and dexamethasone (IRd) vs lenalidomide and dexamethasone (Rd) in asian patients (pts) with relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM): Pooled-analysis from the tourmaline-MM1 and the China continuation studies. Blood. 2018;132(Suppl. 1).	Publikationstyp
4	Hou J, Jin J, Xu Y, Wu D, Ke X, Daobin Z, et al. Ixazomib plus lenalidomide-dexamethasone (IRd) vs placebo- Rd in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): China continuation of TOURMALINE-MM1. Journal of Clinical Oncology. 2016;34(Supplement 15).	Publikationstyp
5	Richardson PG, Avet-Loiseau H, Palumbo A, Viterbo L, Nagler A, Ganly P, et al. Efficacy and safety of ixazomib plus lenalidomide-dexamethasone (IRd) vs placebo-rd in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) by cytogenetic risk status in the global phase III Toumaline-MM1 study. Journal of Clinical Oncology. 2016;34(Supplement 15).	Publikationstyp
6	Mateos M-V, Masszi T, Grzasko N, Hansson M, Sandhu I, Pour L, et al. Impact of prior therapy on efficacy and safety of oral ixazomib-lenalidomide-dexamethasone (IRd) vs placebo-Rd in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) in TOURMALINE-MM1. Journal of Clinical Oncology. 2016;34(Supplement 15).	Publikationstyp
7	Suzuki K, Handa H, Chou T, Ishizawa K, Takubo T, Kase Y. Phase 1 study of ixazomib alone or combined with lenalidomide-dexamethasone in Japanese patients with relapsed/refractory multiple myeloma. International journal of hematology. 2016;1.	Studientyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
8	Burki TK. Ixazomib for multiple myeloma. The Lancet Oncology. 2016;17(6):e228.	Publikationstyp
9	Garderet L, Laubach JP, Stoppa A-M, Hari P, Cavo M, Ludwig H, et al. Longer time to best response and depth of response are associated with improved duration of best achieved response and progression-free survival (PFS): Post-Hoc analysis of phase 3 tourmaline-MM1 trial in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). Blood. 2016;128(22).	Publikationstyp
10	Di Bacco A, Bahlis NJ, Munshi NC, Avet-Loiseau H, Masszi T, Viterbo L, et al. Higher c-MYC expression is associated with ixazomib-lenalidomide-dexamethasone (IRd) progression-free survival (PFS) benefit versus placebo-rd: Biomarker analysis of the phase 3 tourmaline-mm1 study in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). Blood. 2016;128(22).	Publikationstyp
11	Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Ixazomib, an investigational oral proteasome inhibitor (PI), in combination with lenalidomide and dexamethasone (IRD), significantly extends progression-free survival (PFS) for patients (PTS) with relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM): The phase 3 tourmaline-MM1 study (NCT01564537). Blood. 2015;126(23):727.	Publikationstyp

#### **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.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.GOV</i>			
1	NCT03283917	Anderson Cancer Center. 2021 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Ixazomib, and Dexamethasone in AL Amyloidosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03283917">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03283917</a>	Population
2	NCT03763162	Anderson Cancer Center. 2021 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Followed by Daratumumab, Ixazomib, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03763162">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03763162</a>	Intervention
3	NCT02042989	Anderson Cancer Center Millennium Pharmaceuticals I. 2019 Mai 23. ClinicalTrials.gov: MLN9708 and Vorinostat in Patients With Advanced p53 Mutant Malignancies. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02042989">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02042989</a>	Intervention
4	NCT02302846	Anderson Cancer Center Millennium: The Takeda Oncology Company. 2018 Okt 3. ClinicalTrials.gov: Study of MLN9708 as Maintenance Therapy for Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) and High Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) in Remission. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302846">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302846</a>	Population
5	NCT02942095	Anderson Cancer Center Millennium: The Takeda Oncology Company. 2020 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Study of Ixazomib and Erlotinib in Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02942095">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02942095</a>	Population
6	NCT04047797	Anderson Cancer Center National Cancer Institute. 2020 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Ixazomib and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04047797">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04047797</a>	Population
7	NCT01718743	Anderson Cancer Center National Cancer Institute. 2020 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Ixazomib Citrate and Lenalidomide After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718743">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718743</a>	Population



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
8	NCT02420847	Anderson Cancer Center National Cancer Institute. 2020 Jul 17. ClinicalTrials.gov: Ixazomib Citrate With Gemcitabine Hydrochloride and Doxorubicin Hydrochloride in Treating Patients With Urothelial Cancer That is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02420847">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02420847</a>	Population
9	NCT03587662	Anderson Cancer Center National Cancer Institute. 2021 Jul 15. ClinicalTrials.gov: Ixazomib, Gemcitabine, and Doxorubicin in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Kidney Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03587662">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03587662</a>	Population
10	NCT04305691	AIDS Malignancy Consortium National Cancer Institute. 2021 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: Trial of Ixazomib for Kaposi Sarcoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04305691">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04305691</a>	Population
11	NCT03492138	Ajai Chari Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2020 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Ixazomib, ONC201, and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492138">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492138</a>	Intervention
12	NCT04052880	Ajai Chari Janssen LISOmaMS. 2020 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Study of SubQ Dara With Dose-Attenuated Bortezomib, Lenalidomide, Dexamethasone in Elderly NDMM. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04052880">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04052880</a>	Population
13	NCT02004275	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI) Celgene Corporation Millennium Pharmaceuticals I. 2021 Mai 27. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Ixazomib in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02004275">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02004275</a>	Intervention
14	NCT02516423	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI) Millennium Pharmaceuticals IBI. 2021 Aug 17. ClinicalTrials.gov: Ixazomib Citrate, Lenalidomide, Dexamethasone, and Zoledronic Acid or Zoledronic Acid Alone After Radiation Therapy in Treating Patients With Solitary Plasmacytoma of Bone. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02516423">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02516423</a>	Population
15	NCT04009109	Alliance Foundation Trials LJSALCC. 2021 Jun 15. ClinicalTrials.gov: Study of Lenalidomide/Ixazomib/Dexamethasone/Daratumumab in Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed MM. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04009109">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04009109</a>	Population
16	NCT04119336	Andrew Yee MBSTPNAIMGH. 2021 Mai 18. ClinicalTrials.gov: Nivolumab, Ixazomib, Cyclophosphamide, and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04119336">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04119336</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
17	NCT02993094	Arbeitsgemeinschaft medikamentöse Tumortherapie. 2020 Nov 30. ClinicalTrials.gov: Ixazomib (MLN9708) in Combination With Carboplatin in Pretreated Women With Advanced Triple Negative Breast Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02993094">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02993094</a>	Population
18	NCT02410694	Arbeitsgemeinschaft medikamentöse Tumortherapie. 2019 Dez 13. ClinicalTrials.gov: Ixazomib in Combination With Thalidomide - Dexamethasone in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02410694">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02410694</a>	Intervention
19	NCT03965624	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris de Paris Takeda Pharmaceuticals International I. 2019 Okt 28. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Ixazomib and Dexamethasone Refractory Autoimmune Cytopenia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03965624">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03965624</a>	Population
20	NCT04079738	Big Ten Cancer Research Consortium H Scott Boswell. 2021 Sep 2. ClinicalTrials.gov: Study Augmenting TAK-659 Action in Relapsed/Refractory AML by Addition Of the Proteasome Inhibitor Ixazomib. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04079738">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04079738</a>	Population
21	NCT02898259	Brian Hill, MD, PhD. 2021 Jan 13. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide, Ixazomib, and Rituximab as Front-Line Therapy for High Risk Indolent B-Cell Lymphoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02898259">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02898259</a>	Population
22	NCT02070458	Case Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute. 2018 Dez 13. ClinicalTrials.gov: Ixazomib, Mitoxantrone Hydrochloride, Etoposide, and Intermediate-Dose Cytarabine in Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02070458">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02070458</a>	Population
23	NCT03651128	Celgene. 2020 Aug 11. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of bb2121 Versus Standard Regimens in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03651128">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03651128</a>	keine Ergebnisse
24	NCT02119468	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2018 Apr 9. ClinicalTrials.gov: Ixazomib Plus Pomalidomide and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02119468">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02119468</a>	Intervention
25	NCT02916771	Dana-Farber Cancer Institute. 2021 Feb 2. ClinicalTrials.gov: Trial of Combination of Ixazomib and Lenalidomide and Dexamethasone in Smoldering Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02916771">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02916771</a>	Population
26	NCT02400437	Dana-Farber Cancer Institute Millennium Pharmaceuticals I. 2020 Sep 2. ClinicalTrials.gov: Trial of Ixazomib, Dexamethasone and Rituximab in Patients With Untreated Waldenström's Macroglobulinemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02400437">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02400437</a>	Population

---

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

---

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
27	NCT03422874	Dartmouth-Hitchcock Medical Center. 2018 Feb 6. ClinicalTrials.gov: Dose Escalation Study of Nelfinavir Plus MLN9708 in Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03422874">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03422874</a>	Intervention
28	NCT02384746	Dartmouth-Hitchcock Medical Center. 2019 Apr 29. ClinicalTrials.gov: Phase I Study of the Combination of MLN9708 and Fulvestrant. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02384746">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02384746</a>	Population
29	NCT02578511	Ehab LAMC. 2018 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Standard Maintenance POMP/D Plus Ixazomib Maintenance Therapy in Adult Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia, Lymphoblastic Lymphoma or Mixed Phenotype Acute Leukemia in Complete Remission (CR). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02578511">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02578511</a>	Population
30	NCT01887587	Ehab LAMC. 2020 Jan 22. ClinicalTrials.gov: Vincristine, Doxorubicin, And Dexamethasone + Ixazomib in Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL), Lymphoblastic Lymphoma Or Mixed Phenotype Acute Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01887587">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01887587</a>	Population
31	NCT02632396	Emory University Millennium Pharmaceuticals I. 2021 Mai 11. ClinicalTrials.gov: Ixazomib & Rituximab After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Mantle Cell Lymphoma in Remission. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02632396">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02632396</a>	Population
32	NCT02765854	Emory University Millennium Pharmaceuticals Multiple Myeloma Research Consortium. 2021 Jan 7. ClinicalTrials.gov: Ixazomib and Dexamethasone Versus Ixazomib, Dexamethasone and Lenalidomide, Randomized With NFKB2 Rearrangement. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02765854">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02765854</a>	keine Ergebnisse
33	NCT02630030	Emory University Takeda. 2021 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Phase 0 Analysis of Ixazomib (MLN9708) in Patients With Glioblastoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02630030">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02630030</a>	Population
34	NCT03942224	Emory University Takeda Janssen L. 2020 Dez 8. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Ixazomib, & Dexamethasone or Daratumumab, Bortezomib, & Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03942224">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03942224</a>	Population
35	NCT03896737	European Myeloma Network EMN Research Italy. 2021 Aug 19. ClinicalTrials.gov: Daratumumab-bortezomib-dexamethasone (Dara-Vcd) vs Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone (VTd), Then Maintenance With Ixazomib (IXA) or IXA-Dara. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03896737">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03896737</a>	Population
36	NCT02447887	Fox Chase Cancer Center. 2019 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Study of Ixazomib With Pegylated IFN-alpha 2b (pIFN) in	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02447887">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02447887</a>	
37	NCT02513498	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute. 2019 Feb 6. ClinicalTrials.gov: Ixazomib Citrate in Treating Patients With Chronic Graft-versus-Host Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513498">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513498</a>	Population
38	NCT02619682	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute. 2021 Apr 15. ClinicalTrials.gov: Alternating Ixazomib Citrate and Lenalidomide as Maintenance Therapy After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02619682">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02619682</a>	Population
39	NCT03225417	Fundación Pública Andaluza para la gestión de la Investigación en Sevilla. 2021 Jan 11. ClinicalTrials.gov: Ixazomib in the Prophylaxis of Chronic Graft-versus-host Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03225417">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03225417</a>	Population
40	NCT03731832	GWT-TUD GmbH. 2021 Sep 9. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide, Ixazomib, and Dexamethasone With or Without Intensification by Cyclophosphamide in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03731832">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03731832</a>	Intervention
41	NCT03746652	Hellenic Society of Hematology Janssen Pharmaceutica NV Takeda. 2018 Nov 23. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Daratumumab in Combination With Ixazomib and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03746652">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03746652</a>	Intervention
42	NCT03616782	Ho Sup Lee Takeda Kosin University Gospel Hospital. 2020 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Ixazomib Maintenance in Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma (MCL). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03616782">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03616782</a>	Population
43	NCT03236792	Icahn School of Medicine at Mount Sinai Millennium Pharmaceuticals I. 2020 Aug 26. ClinicalTrials.gov: Ixazomib In Combination With Cyclophosphamide And Dexamethasone for Newly Diagnosed AL Amyloidosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236792">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236792</a>	Population
44	NCT04008888	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital. 2019 Jul 5. ClinicalTrials.gov: a Clinical Trial of Efficacy and Safety of the Holistic Treatment of Young High-risk Multiple Myeloma Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04008888">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04008888</a>	Population
45	NCT04463953	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital. 2020 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Zanubrutinib, Ixazomib and Dexamethasone in Patients With Treatment Naive Waldenström's Macroglobulinemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04463953">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04463953</a>	Population
46	NCT03683277	Intergroupe Francophone du Myelome AXONAL Nantes University Hospital University Hospital GEP. 2018 Sep 25.	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		ClinicalTrials.gov: IPD in RRMM Characterized With Genomic Abnormalities of Adverse Prognostic. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03683277">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03683277</a>	
47	NCT02057640	Jason Valent Case Comprehensive Cancer Center. 2019 Dez 11. ClinicalTrials.gov: MLN9708 (Ixazomib) in Combination With Panobinostat and Dexamethasone in Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057640">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057640</a>	Intervention
48	NCT02412228	John Reagan Rhode Island Hospital The Miriam Hospital Memorial Hospital of Rhode Island Brown University. 2021 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Ixazomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412228">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412228</a>	Intervention
49	NCT02542657	Joseph Tuscano Takeda Celgene University of California D. 2021 Feb 8. ClinicalTrials.gov: Ixazomib With Pomalidomide, Clarithromycin and Dexamethasone in Treating Patients With Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542657">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542657</a>	Intervention
50	NCT02343042	Karyopharm Therapeutics Inc. 2021 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Selinexor and Backbone Treatments of Multiple Myeloma Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343042">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343042</a>	Intervention
51	NCT04837131	Leroy Griffing MC. 2021 Mai 4. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Oral Ixazomib in Scleroderma-related Lung Disease Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04837131">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04837131</a>	Population
52	NCT02586038	Mario Boccadoro University of Turin I. 2021 Apr 28. ClinicalTrials.gov: STUDY THAT COMPARE 3 ARM: MLN9708 DEXAMETHASONE, MLN9708 CYCLOPHOSPHAMIDE AND DEXAMETHASONE, MLN9708 THALIDOMIDE AND DEXAMETHASONE FOLLOWED BY MAINTENANCE WITH MLN9708 IN NEWLY DIAGNOSED ELDERLY MULTIPLE MYELOMA PATIENTS. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586038">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586038</a>	Population
53	NCT02228772	Massachusetts General Hospital Millennium Pharmaceuticals I. 2019 Nov 26. ClinicalTrials.gov: Phase I Study of MLN9708 in Addition to Chemotherapy for the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Older Adults. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228772">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228772</a>	Population
54	NCT02582359	Massachusetts General Hospital Millennium Pharmaceuticals I. 2021 Jan 20. ClinicalTrials.gov: MLN9708 in Induction and Consolidation for Adults With AML >= 60 Years of Age. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582359">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582359</a>	Population
55	NCT03880123	Matthew Ingham Karyopharm Therapeutics Inc Takeda Columbia University. 2020 Nov 27. ClinicalTrials.gov: Selinexor in Combination With Ixazomib for the Treatment of Advanced Sarcoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03880123">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03880123</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
56	NCT03506360	Mayo Clinic National Cancer Institute (. 2021 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab, Ixazomib Citrate, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506360">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506360</a>	Intervention
57	NCT02633059	Mayo Clinic National Cancer Institute. 2021 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Idasanutlin, Ixazomib Citrate, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02633059">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02633059</a>	Intervention
58	NCT01415882	Mayo Clinic National Cancer Institute. 2021 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Ixazomib in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma That Is Not Refractory to Bortezomib. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01415882">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01415882</a>	Intervention
59	NCT02547662	Mayo Clinic National Cancer Institute. 2021 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide, Ixazomib Citrate, and Dexamethasone in Treating Patients With Previously Treated Multiple Myeloma or Plasma Cell Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02547662">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02547662</a>	Intervention
60	NCT01864018	Mayo Clinic National Cancer Institute. 2021 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Ixazomib Citrate, Cyclophosphamide, and Dexamethasone in Treating Patients With Previously Untreated Symptomatic Multiple Myeloma or Light Chain Amyloidosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01864018">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01864018</a>	Population
61	NCT03506373	Mayo Clinic National Cancer Institute. 2021 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib and Ixazomib Citrate in Treating Patients With Newly Diagnosed, Relapsed or Refractory Waldenstrom Macroglobulinemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506373">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506373</a>	Population
62	NCT03202628	Mayo Clinic National Cancer Institute. 2021 Aug 13. ClinicalTrials.gov: Ixazomib Citrate, Pomalidomide, Dexamethasone, and Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03202628">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03202628</a>	Intervention
63	NCT02921893	Mayo Clinic National Cancer Institute. 2021 Aug 16. ClinicalTrials.gov: Ixazomib Citrate, Lenalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With POEMS Syndrome. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02921893">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02921893</a>	Population
64	NCT03012880	Mayo Clinic National Cancer Institute. 2021 Aug 18. ClinicalTrials.gov: Ixazomib Citrate, Lenalidomide, Dexamethasone, and Daratumumab in Treating Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03012880">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03012880</a>	Population
65	NCT03399539	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI) Multiple Myeloma Research Foundation. 2021 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Venetoclax, Ixazomib Citrate, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed	Intervention

---

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

---

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03399539">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03399539</a>	
66	NCT02946047	Mayo CT. 2021 Feb 9. ClinicalTrials.gov: The Effect of Ixazomib on the Latent HIV Reservoir. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02946047">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02946047</a>	Population
67	NCT02250300	Mehdi Hamadani Medical College of Wisconsin. 2020 Nov 3. ClinicalTrials.gov: MLN9708 for the Prophylaxis of Chronic Graft-versus-host Disease in Patient Undergoing Allogeneic Transplantation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250300">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250300</a>	Population
68	NCT02831686	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Karyopharm Therapeutics Inc Millennium Pharmaceuticals I. 2020 Nov 24. ClinicalTrials.gov: A Study to Test the Combination of Selinexor (KPT-330), Ixazomib, and Dexamethasone in Patients With Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831686">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831686</a>	Intervention
69	NCT02697383	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Millennium Pharmaceuticals I. 2020 Nov 17. ClinicalTrials.gov: Ixazomib (MLN9708) and Dexamethasone in High Risk Smoldering Multiple Myeloma: A Clinical and Correlative Pilot Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02697383">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02697383</a>	Population
70	NCT03082677	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Millennium: The Takeda Oncology Company. 2021 Sep 5. ClinicalTrials.gov: Study of Ixazomib to Prevent Recurrent or Late Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease 1-year After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients With Hematologic Malignancies. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03082677">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03082677</a>	Population
71	NCT03618537	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Tufts Medical Center Vanderbilt University Medical Center. 2021 Jul 14. ClinicalTrials.gov: Ixazomib Maintenance Study in Patients With AL Amyloidosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03618537">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03618537</a>	Population
72	NCT00893464	Millennium Pharmaceuticals I. 2015 Nov 11. ClinicalTrials.gov: A Study of IXAZOMIB in Adult Patients With Lymphoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00893464">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00893464</a>	Intervention
73	NCT01912222	Millennium Pharmaceuticals I. 2016 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetic Study of Oral IXAZOMIB in Cancer Patients With Liver Dysfunction. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01912222">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01912222</a>	Population
74	NCT01454076	Millennium Pharmaceuticals I. 2017 Nov 1. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics Study of Oral IXAZOMIB in Participants With Advanced Nonhematologic Malignancies or Lymphoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01454076">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01454076</a>	Intervention
75	NCT00963820	Millennium Pharmaceuticals I. 2018 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating the Safety and	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Tolerability of Weekly Dosing of Oral IXAZOMIB in Adult Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00963820">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00963820</a>	
76	NCT01335685	Millennium Pharmaceuticals I. 2018 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Study of Oral Ixazomib in Combination With Melphalan and Prednisone in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01335685">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01335685</a>	Population
77	NCT01217957	Millennium Pharmaceuticals I. 2018 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: A Study of Ixazomib Administered in Combination With Lenalidomide and Low-Dose Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01217957">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01217957</a>	Population
78	NCT01645930	Millennium Pharmaceuticals I. 2018 Nov 8. ClinicalTrials.gov: Phase 1 Pharmacokinetic Study of Oral Ixazomib Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Asian Participants With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01645930">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01645930</a>	Studientyp
79	NCT01383928	Millennium Pharmaceuticals I. 2019 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Study of Oral IXAZOMIB in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01383928">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01383928</a>	Population
80	NCT01830816	Millennium Pharmaceuticals I. 2019 Jun 10. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics Study of Oral Ixazomib (MLN9708) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma and Advanced Solid Tumors Participants With Normal Renal Function or Severe Renal Impairment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01830816">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01830816</a>	Intervention
81	NCT02046070	Millennium Pharmaceuticals I. 2019 Jul 17. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study to Evaluate the Oral Combination of Ixazomib (MLN9708) With Cyclophosphamide and Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed or Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02046070">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02046070</a>	Intervention
82	NCT00932698	Millennium Pharmaceuticals I. 2019 Aug 7. ClinicalTrials.gov: Study of Oral Ixazomib in Adult Participants With Relapsed and/or Refractory (RR) Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00932698">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00932698</a>	Intervention
83	NCT00830869	Millennium Pharmaceuticals I. 2019 Sep 9. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study of IXAZOMIB in Adult Patients With Advanced Nonhematologic Malignancies. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00830869">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00830869</a>	Population
84	NCT01939899	Millennium Pharmaceuticals I. 2019 Okt 29. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study of Oral IXAZOMIB in Adult Participants With Relapsed and/or Refractory	Population



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Follicular Lymphoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01939899">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01939899</a>	
85	NCT01318902	Millennium Pharmaceuticals I. 2020 Apr 1. ClinicalTrials.gov: Study of Oral Ixazomib in Adult Participants With Relapsed or Refractory Light Chain Amyloidosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01318902">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01318902</a>	Population
86	NCT01953783	Millennium Pharmaceuticals I. 2020 Aug 26. ClinicalTrials.gov: Mass Balance, Pharmacokinetics and Metabolism Study of IXAZOMIB. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01953783">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01953783</a>	Intervention
87	NCT03888534	Millennium Pharmaceuticals I. 2020 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Intravenous Ixazomib in Pediatric Participants With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) or Lymphoblastic Lymphoma (LLy). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03888534">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03888534</a>	Population
88	NCT02312258	Millennium Pharmaceuticals I. 2020 Nov 10. ClinicalTrials.gov: A Study of Oral Ixazomib Maintenance Therapy in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Not Treated With Stem Cell Transplantation (SCT). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02312258">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02312258</a>	Population
89	NCT02924272	Millennium Pharmaceuticals I. 2020 Dez 16. ClinicalTrials.gov: Ixazomib Rollover Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924272">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924272</a>	Intervention
90	NCT01659658	Millennium Pharmaceuticals I. 2020 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Study of Dexamethasone Plus IXAZOMIB (MLN9708) or Physicians Choice of Treatment in Relapsed or Refractory Systemic Light Chain (AL) Amyloidosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01659658">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01659658</a>	Population
91	NCT01850524	Millennium Pharmaceuticals I. 2021 Feb 1. ClinicalTrials.gov: IXAZOMIB Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01850524">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01850524</a>	Population
92	NCT03439293	Millennium Pharmaceuticals I. 2021 Feb 3. ClinicalTrials.gov: A Study of Ixazomib+Daratumumab+Dexamethasone (IDd) in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03439293">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03439293</a>	Intervention
93	NCT02181413	Millennium Pharmaceuticals I. 2021 Mrz 9. ClinicalTrials.gov: A Study of Oral Ixazomib Citrate (MLN9708) Maintenance Therapy in Participants With Multiple Myeloma Following Autologous Stem Cell Transplant. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02181413">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02181413</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
94	NCT03173092	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2021 Jun 2. ClinicalTrials.gov: An Effectiveness and Safety Study of Ixazomib in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone (IRD) in Participants With Multiple Myeloma (MM) Previously Receiving a Bortezomib-based Induction Regimen (US MM-6). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03173092">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03173092</a>	keine Ergebnisse
95	NCT03748953	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2021 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Study of Oral Ixazomib Maintenance Therapy After Initial Therapy in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Not Treated With Stem Cell Transplantation (SCT). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03748953">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03748953</a>	Population
96	NCT03170882	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2021 Jun 16. ClinicalTrials.gov: A Study of Ixazomib, Given With Dexamethasone in Adults With Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03170882">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03170882</a>	Intervention
97	NCT03619252	Minsk Scientific-Practical Center for Surgery, Transplantation and Hematology. 2020 Sep 2. ClinicalTrials.gov: Pneumococcal Vaccination of Multiple Myeloma Patients on Novel Agents. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03619252">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03619252</a>	Intervention
98	NCT03903406	Multinational Center for Quality of Life Research, Russia. 2019 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Quality of Life, Symptoms and Treatment Satisfaction in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma, Receiving Ixazomib (Ninlaro®) in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in a Real World Setting: Pilot Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03903406">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03903406</a>	Studientyp
99	NCT03732703	Multiple Myeloma Research Consortium AbbVie Celgene Corporation Eli Lilly and Company Genentech Inc. 2021 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Myeloma-Developing Regimens Using Genomics (MyDRUG). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03732703">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03732703</a>	Intervention
100	NCT04210791	Nanjing University School of Medicine. 2021 Jan 27. ClinicalTrials.gov: Autologous Stem Cell Transplantation for Patients With AL Amyloidosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04210791">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04210791</a>	Population
101	NCT01936532	Nantes University Hospital. 2020 Feb 20. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of a Triplet Combination of MLN9708, Lenalidomide and Dexamethasone in the Initial Management of Multiple Myeloma (IFM2013-06). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01936532">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01936532</a>	Population
102	NCT04998786	Nantes University Hospital. 2021 Aug 10. ClinicalTrials.gov: A Multi-center Open-label Phase 2 Study of Ixazomib, Iberdomide and Dexamethasone in Elderly Patients With Multiple Myeloma at First Relapse. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04998786">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04998786</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
103	NCT03856112	National Cancer Institute (NCI). 2019 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Ixazomib and Dexamethasone With or Without Venetoclax in Treating Patients With Non-t(11;14) Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03856112">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03856112</a>	Intervention
104	NCT03770260	National Cancer Institute. 2021 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Ixazomib and Pevonedistat in Treating Patients With Multiple Myeloma That Has Come Back or Does Not Respond to Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03770260">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03770260</a>	Intervention
105	NCT04847453	National Cancer Institute. 2021 Aug 13. ClinicalTrials.gov: Venetoclax, MLN9708 (Ixazomib Citrate) and Dexamethasone for the Treatment of Relapsed or Refractory Light Chain Amyloidosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04847453">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04847453</a>	Population
106	NCT03941860	National Cancer Institute. 2021 Aug 25. ClinicalTrials.gov: Testing the Addition of Ixazomib to Lenalidomide in Patients With Evidence of Residual Multiple Myeloma, OPTIMUM Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03941860">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03941860</a>	Intervention
107	NCT01660997	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2019 Dez 16. ClinicalTrials.gov: MLN9708 and Dexamethasone for High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01660997">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01660997</a>	Population
108	NCT02440464	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). 2021 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation With Ixazomib for High Risk Multiple Myeloma (BMTCTN1302). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02440464">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02440464</a>	Population
109	NCT03143036	National University Hospital, Singapore. 2018 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Thalidomide and Dexamethasone in Relapse and/or Refractory Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03143036">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03143036</a>	Intervention
110	NCT02169791	Northside Hospital IMPI. 2021 Sep 2. ClinicalTrials.gov: Nonmyeloablative Haploidentical Transplant Followed by MLN9708. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169791">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169791</a>	Intervention
111	NCT02481310	Northwestern University National Cancer Institute (NCI) Millennium Pharmaceuticals I. 2020 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy, Rituximab, and Ixazomib Citrate in Treating Patients With Non-Hodgkin Lymphoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02481310">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02481310</a>	Intervention
112	NCT04163107	Norwegian University of Science and Technology St.Olavs Hospital Oslo University Hospital. 2020 Okt 9. ClinicalTrials.gov: Combined Carfilzomib and Hydroxychloroquine in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04163107">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04163107</a>	Intervention

---

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

---

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
113	NCT02504359	OHSU Knight Cancer Institute Oregon Health and Science University. 2020 Nov 23. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy and Donor Stem Cell Transplant Followed by Ixazomib Citrate Maintenance Therapy in Treating Patients With Relapsed High-Risk Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02504359">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02504359</a>	Intervention
114	NCT02206425	Oncotherapeutics T. 2020 Aug 14. ClinicalTrials.gov: Ixazomib as a Replacement for Carfilzomib and Bortezomib for Multiple Myeloma Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02206425">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02206425</a>	Studientyp
115	NCT03733691	Oncotherapeutics T. 2020 Okt 27. ClinicalTrials.gov: Ph 2 Maintenance Trial: Ixazomib vs Ixazomib-Lenalidomide for MM Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03733691">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03733691</a>	Population
116	NCT02477215	Parameswaran Hari Medical College of Wisconsin. 2020 Okt 22. ClinicalTrials.gov: Study of Bendamustine and IXAZOMIB (MLN9708) Plus Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477215">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477215</a>	Intervention
117	NCT04094961	Paul GR. 2021 Feb 18. ClinicalTrials.gov: Ixazomib + Pomalidomide + Dexamethasone In MM. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04094961">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04094961</a>	Intervention
118	NCT04989140	Peking Union Medical College Hospital Beijing Jishuitan Hospital Beijing Chao Yang Hospital Tianjin Medical University General Hospital The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University Peking University Third Hospital Beijing Hospital The First Affil. 2021 Aug 19. ClinicalTrials.gov: Study of Pomalidomide, Oral Dexamethasone and Ixazomib in Patients With Relapsed MM Who Have Received Lenalidomide. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04989140">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04989140</a>	Intervention
119	NCT04217967	Peking Union Medical College Hospital Peking University Third Hospital Beijing Jishuitan Hospital Beijing Chao Yang Hospital Xuanwu Hospital, Beijing. 2020 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: Ixazomib, Lenalidomide, and Combination for Maintenance in NDMM Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04217967">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04217967</a>	Population
120	NCT02406144	PETHEMA Foundation Celgene Millennium Pharmaceuticals I. 2017 Nov 30. ClinicalTrials.gov: Trial Studying Maintenance Treatment With Lenalidomide and Dexamethasone Versus Lenalidomide, Dexamethasone and MLN9708 After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients With Newly-diagnosed Symptomatic Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406144">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406144</a>	Population
121	NCT03323151	PRECOG LLCT. 2021 Jul 28. ClinicalTrials.gov: A Study of Ixazomib and Ibrutinib in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03323151">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03323151</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
122	NCT03783416	Queen Mary University of London Takeda Pharmaceuticals International I. 2019 Jan 11. ClinicalTrials.gov: SIZOMUS Safety of Ixazomib Targeting Plasma Cells in Multiple Sclerosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03783416">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03783416</a>	Population
123	NCT03376672	Raija Silvennoinen Nordic Myeloma Study Group Celgene Takeda Helsinki University Central Hospital. 2021 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Ixazomib Plus Lenalidomide Plus Dexamethasone for Newly Diagnosed Myeloma Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03376672">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03376672</a>	Population
124	NCT03457142	Roswell Park Cancer Institute. 2021 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Abatacept, Ixazomib Citrate, and Dexamethasone in Treating Patients With Multiple Myeloma Resistant to Chemotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03457142">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03457142</a>	Intervention
125	NCT03547700	Ryan Wilcox University of Michigan Rogel Cancer Center Takeda Big Ten Cancer Research Consortium. 2021 Jan 19. ClinicalTrials.gov: Study of Ixazomib and Romidepsin in Peripheral T-cell Lymphoma (PTCL). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03547700">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03547700</a>	Population
126	NCT02168101	SCRI Development Innovations LMPI. 2020 Feb 27. ClinicalTrials.gov: Determining the Feasibility of MLN9708 as Maintenance After Allogeneic Stem Cell Transplant for Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02168101">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02168101</a>	Population
127	NCT02030405	Steven E. Coutu National Cancer Institute (NCI) Stanford University. 2019 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Ixazomib (MLN9708) in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030405</a>	Population
128	NCT02176486	Takeda. 2019 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Multiple Rising Doses of Ixazomib in Lupus Nephritis (LN). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02176486">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02176486</a>	Population
129	NCT03608501	Takeda. 2020 Jan 14. ClinicalTrials.gov: A Study of Ixazomib, Thalidomide and Dexamethasone in Newly Diagnosed and Treatment-naive Multiple Myeloma (MM) Participants Non-eligible for Autologous Stem-cell Transplantation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03608501">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03608501</a>	Population
130	NCT04272775	Takeda. 2020 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: A Study of MLN9708 in Japanese Participants With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04272775">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04272775</a>	Studientyp
131	NCT02917941	Takeda. 2021 Jan 12. ClinicalTrials.gov: A Study of Ixazomib Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Japanese Participants With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02917941">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02917941</a>	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
132	NCT04840680	Takeda. 2021 Apr 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Real-World Use of Ixazomib Citrate in People With Multiple Myeloma (MM). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04840680">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04840680</a>	Studientyp
133	NCT03169361	Takeda. 2021 Apr 21. ClinicalTrials.gov: NINLARO Capsules Drug Use-Results Survey (All-Case Surveillance) ‚Relapsed/Refractory Multiple Myeloma‘. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169361">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169361</a>	Intervention
134	NCT03433001	Takeda. 2021 Jun 7. ClinicalTrials.gov: A Study in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Patients Treated With Ixazomib Plus Lenalidomide and Dexamethasone. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03433001">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03433001</a>	Studientyp
135	NCT03416374	Takeda. 2021 Jun 7. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ixazomib in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Initially Treated With an Injection of Proteasome Inhibitor-Based Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03416374">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03416374</a>	Studientyp
136	NCT04328662	Takeda. 2021 Jul 12. ClinicalTrials.gov: Ninlaro Intensive Drug Monitoring Protocol. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04328662">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04328662</a>	Studientyp
137	NCT05013190	Takeda. 2021 Aug 27. ClinicalTrials.gov: A Study of NINLARO in Chinese Adults With Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05013190">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05013190</a>	Studientyp
138	NCT04790474	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2021 Mai 28. ClinicalTrials.gov: Ixazomib-pomalidomide-dexamethasone as Second or Third-line Combination Treatment for Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With Daratumumab, Lenalidomide and Bortezomib. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04790474">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04790474</a>	Intervention
139	NCT03817320	Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium. 2020 Sep 22. ClinicalTrials.gov: PO Ixazomib in Combination With Chemotherapy for Childhood Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03817320">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03817320</a>	Population
140	NCT04028115	Thomas Lund Odense University Hospital. 2020 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: Bone Healing During Ninlaro Exposure. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04028115">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04028115</a>	Intervention
141	NCT03757221	University Hospital C. 2019 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Ixazomib -Daratumumab Without Dexamethasone (IDara) in Elderly Relapse Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03757221">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03757221</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
142	NCT03669445	University Hospital T. 2020 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Study Association of Lenalidomide, Ixazomib, Dexamethasone and Daratumumab in Newly Diagnosed Standard Risk Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03669445">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03669445</a>	Population
143	NCT02897830	University Hospital TTC. 2020 Nov 12. ClinicalTrials.gov: Ixazomib, Lenalidomide, Dexamethasone Induction and Extended Consolidation Plus Lenalidomide Maintenance in Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02897830">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02897830</a>	Population
144	NCT02578121	University of Arkansas. 2017 Jan 23. ClinicalTrials.gov: UARK 2015-03 A Phase II Trial of a Novel Proteasome/IMiD Combination. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02578121">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02578121</a>	Intervention
145	NCT02499081	University of Arkansas Millennium Pharmaceuticals I. 2021 Jun 11. ClinicalTrials.gov: UARK 2014-14: Phase II Prospective Evaluation of Bone Remodeling During Ixazomib Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499081">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499081</a>	Intervention
146	NCT03590652	University of California SDCTJL. 2020 Dez 4. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Ixazomib, Pomalidomide, and Dexamethasone as Salvage Therapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03590652">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03590652</a>	Intervention
147	NCT04108624	University of Chicago. 2021 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Study to Assess for Measurable Residual Disease (MRD) in Multiple Myeloma Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04108624">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04108624</a>	Population
148	NCT02389517	University of Chicago National Cancer Institute (NCI) Multiple Myeloma Research Foundation. 2021 Jan 7. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide With or Without Ixazomib Citrate and Dexamethasone in Treating Patients With Residual Multiple Myeloma After Donor Stem Cell Transplant. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02389517">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02389517</a>	Population
149	NCT03562169	University of Leeds Cancer Research UK Takeda. 2018 Jun 19. ClinicalTrials.gov: The Role of Ixazomib in Autologous Stem Cell Transplant in Relapsed Myeloma - Myeloma XII (ACCoRd). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03562169">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03562169</a>	Intervention
150	NCT03720041	University of Leeds Cancer Research UK Takeda Celgene. 2021 Jun 15. ClinicalTrials.gov: Myeloma XIV: Frailty-adjusted Therapy in Transplant Non-Eligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03720041">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03720041</a>	Population
151	NCT02461888	University of Leeds Myeloma UK Millennium Pharmaceuticals I. 2020 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Phase II Randomised Trial of Cyclophosphamide and Dexamethasone in Combination With Ixazomib in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02461888">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02461888</a>	Intervention

---

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

---

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
152	NCT02158975	University of Michigan Rogel Cancer Center. 2017 Nov 13. ClinicalTrials.gov: Open-label, Phase II Study of MLN9708 in Patients With Relapsed/Refractory Cutaneous and Peripheral T-cell Lymphomas. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02158975">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02158975</a>	Population
153	NCT04405167	University of Pennsylvania Active Biotech AB. 2021 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Tasquinimod for the Treatment of Relapsed or Refractory Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04405167">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04405167</a>	Intervention
154	NCT02339922	University of Washington National Cancer Institute (NCI) Millennium Pharmaceuticals I. 2021 Apr 23. ClinicalTrials.gov: Ixazomib Citrate and Rituximab in Treating Patients With Indolent B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339922">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339922</a>	Population
155	NCT03213158	University of Wisconsin MMPI. 2021 Mai 6. ClinicalTrials.gov: Ixazomib for Desensitization. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03213158">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03213158</a>	Population
156	NCT02253316	Washington University School of Medicine Millennium Pharmaceuticals IMMRC. 2020 Okt 1. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of IRD (Ixazomib, Lenalidomide, Dexamethasone) Post Autologous Stem Cell Transplantation Followed by Maintenance Ixazomib or Lenalidomide for Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02253316">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02253316</a>	Population
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
157	2012-000589-38	AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG. 2018 Jul 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2 Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of ABT-199 in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000589-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000589-38</a>	Intervention
158	2017-003838-88	AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG. 2018 Sep 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open Label Study of Venetoclax and Dexamethasone Compared with Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects with t(11;14)-Positive Relapsed or Refractory Multiple .. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003838-88">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003838-88</a>	Intervention
159	2016-002438-58	Bayer AG. 2016 Nov 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase 1b/2 trial to evaluate the safety and efficacy of radium-223 dichloride (BAY 88-8223) in combination with bortezomib and dexamethasone in early relapsed multiple myeloma. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002438-58">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002438-58</a>	Intervention



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
160	2018-001023-38	Celgene Corporation. 2019 Mai 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open Label Study to Compare the Efficacy and Safety of BB2121 Versus Standard Triplet Regimens in Subjects with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (Rrmm) (.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001023-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001023-38</a> )	keine Ergebnisse
161	2018-001646-34	CHUCAEN. 2019 Jan 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A MULTICENTRE OPEN-LABEL PHASE II STUDY OF IXAZOMIB -DARATUMUMAB WITHOUT DEXAMETHASONE (IDARA) IN ELDERLY RELAPSE REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001646-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001646-34</a>	Intervention
162	2013-001443-31	CHU de Nantes. 2013 Dez 30. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II trial studying the efficacy of a triplet combination of MLN9708, lenalidomide and dexamethasone as induction prior to, and as consolidation after high-dose therapy with peripheral stem cel.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001443-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001443-31</a>	Population
163	2014-003467-37	CHU de Toulouse. 2016 Apr 27. ClinicalTrialsRegister.eu: Evaluation of Ixazomib, Lenalidomide, Dexamethasone Induction and extended Consolidation followed by Lenalidomide Maintenance in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients ≤65 years eligible for Hig.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003467-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003467-37</a>	Population
164	2014-004859-31	, Lung, and Blood Institute (NHLBI). 2015 Apr 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A MULTIARM, OPEN LABEL, RANDOMIZED PHASE II STUDY OF MLN9708 PLUS ORAL DEXAMETHASONE or PLUS ORAL CYCLOPHOSPHAMIDE AND DEXAMETHASONE or PLUS BENDAMUSTINE AND DEXAMETHASONE or PLUS ORAL THALIDOMIDE.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004859-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004859-31</a>	Population
165	2010-022395-31	EUROPEAN MYELOMA NETWORK. 2010 Okt 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized open-label multicenter phase III trial of Melphalan and Dexamethasone (MDex) versus Bortezomib, Melphalan and Dexamethasone (BMDex) for untreated patients with systemic light-chain (AL).. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022395-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022395-31</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
166	2018-002089-37	EUROPEAN MYELOMA NETW. 2019 Mrz 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A MULTICENTER, OPEN LABEL, RANDOMIZED PHASE II STUDY COMPARING DARATUMUMAB combined with BORTEZOMIB-CYCLOPHOSPHAMIDE-DEXAMETHASONE (Dara-VCd) VERSUS THE ASSOCIATION OF BORTEZOMIB-THALIDOMIDE-DEXAME.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002089-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002089-37</a>	Population
167	2016-002503-26	Fundación Pública Andaluza para la Gestión en Salud de Sevilla (FISEVI). 2017 Mrz 14. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase Ib/II trial to evaluate safety and efficacy of oral ixazomib in combination with sirolimus and tacrolimus in the prophylaxis of chronic graft-versus-host disease. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002503-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002503-26</a>	Population
168	2014-000554-10	Fundación PETHEMA. 2014 Jul 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, open-label, national multicenter, phase III trial studying maintenance treatment with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide, dexamethasone and MLN9708 after autologous he.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000554-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000554-10</a>	Population
169	2014-002749-23	AGMT gGmbH. 2015 Jan 19. ClinicalTrialsRegister.eu: Ixazomib in combination to thalidomide - dexamethasone for patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002749-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002749-23</a>	Intervention
170	2016-001421-13	AGMT gGmbH. 2016 Aug 31. ClinicalTrialsRegister.eu: Ixazomib (MLN9708) in combination with carboplatin in pretreated women with advanced triple negative breast cancer (CARIXA). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001421-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001421-13</a>	Population
171	2017-004810-25	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2018 Jul 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II, Open Label, Randomized, Two-Arm Study to Investigate the Efficacy and Safety of Two Doses of the Antibody Drug Conjugate GSK2857916 in Participants with Multiple Myeloma Who Had 3 or Mo.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004810-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004810-25</a>	Intervention
172	2018-002816-29	GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. 2019 Jun 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/II Single Arm Open-Label Study to Explore Safety and Clinical Activity of GSK2857916 Administered in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002816-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002816-29</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
173	2014-001757-16	GWT-TUD GmbH. 2016 Nov 17. ClinicalTrialsRegister.eu: Pomalidomide, ixazomib, and dexamethasone (PID) with or without intensification by cyclophosphamide (PICd): A phase II study in relapsed or refractory multiple myeloma. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001757-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001757-16</a>	Intervention
174	2018-002282-19	Hellenic Society of Hematology. 2018 Sep 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Multicenter, Open-label, Single-Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Daratumumab in Combination with Ixazomib and Dexamethasone as Second Line Therapy in Multiple Myeloma Pat.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002282-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002282-19</a>	Intervention
175	2016-001178-13	Helsinki University Central Hospital. 2017 Feb 2. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 2 study of carfilzomib + elotuzumab + dexamethasone for relapsed or progressed multiple myeloma after 1-3 prior treatment lines. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001178-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001178-13</a>	Intervention
176	2015-004863-35	Hospital District of Helsinki and Uusimaa/Helsinki University Hospital HUS. 2016 Aug 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective phase II study to assess the minimal residual disease after ixazomib plus lenalidomide plus dexamethasone (IRd) treatment for newly diagnosed transplant eligible patients. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004863-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004863-35</a>	Population
177	2013-002711-94	HOVON Foundation. 2014 Sep 19. ClinicalTrialsRegister.eu: HOVON 124 WM study: A prospective phase I/II trial of the combination of ixazomib citrate, rituximab and dexamethasone in patients with relapsed or progressive Waldenström's macroglobulinemia. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002711-94">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002711-94</a>	Population
178	2013-003266-14	HOVON Foundation. 2014 Nov 6. ClinicalTrialsRegister.eu: Ixazomib citrate-thalidomide-low dose dexamethasone induction followed by maintenance therapy with ixazomib citrate or placebo in newly diagnosed multiple myeloma patients not eligible for autologo.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003266-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003266-14</a>	Population
179	2016-002600-90	HOVON Foundation. 2017 Jun 19. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy and tolerability of ixazomib, daratumumab and low dose dexamethasone (IDd) followed by ixazomib and daratumumab maintenance therapy until progression for a maximum of 2 years in unfit and .. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002600-90">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002600-90</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
180	2020-004349-35	Klinisk Forskningsenhed, Medicinsk Afdeling, Hæmatologisk Afsnit, Sygehus Lillebælt, Vejle Sygehus. 2021 Feb 2. ClinicalTrialsRegister.eu: Melphalan flufenamide (melflufen) and Dexamethasone re-induction in Dara tumumab-refractory Multiple Myeloma as an Adjunct to Continued Dara tumumab (MERMAID). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004349-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004349-35</a>	Intervention
181	2017-005110-58	Medical Centre Leeuwarden. 2018 Jun 14. ClinicalTrialsRegister.eu: Efficacy of a predefined vitamin D dosing regimen in vitamin D-insufficient multiple myeloma patients. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005110-58">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005110-58</a>	Intervention
182	2015-002509-13	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.. 2016 Feb 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase III study of Pomalidomide and low dose Dexamethasone with or without Pembrolizumab (MK3475) in refractory or relapsed and refractory Multiple Myeloma (rrMM) (KEYNOTE 183). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002509-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002509-13</a>	Intervention
183	2021-001700-15	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.. 2021 Aug 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-7684A (MK-7684 [Vibostolimab] with MK-3475 [Pembrolizumab] Cofomulation) in Participants with Relapsed or Refractory Hematolog.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001700-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001700-15</a>	Intervention
184	2010-023772-71	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2011 Jun 7. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Dose-Escalation, Phase 1/2 Study of the Oral Form of MLN9708, a Next-Generation Proteasome Inhibitor, Administered in Combination with a Standard Care Regimen of Melphalan and Predni.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023772-71">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023772-71</a>	Population
185	2011-005468-10	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2012 Nov 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Randomized, Controlled, Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of Dexamethasone Plus MLN9708 or Physician's Choice of Treatment Administered to Patients With Relapsed or Refra.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005468-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005468-10</a>	Population
186	2013-000326-54	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2013 Okt 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing Oral MLN9708 Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Newly Dia.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000326-54">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000326-54</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
187	2013-002302-32	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2013 Nov 12. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study of Oral MLN9708 in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Follicular Lymphoma. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002302-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002302-32</a>	Population
188	2013-003113-17	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2014 Jan 23. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Phase 2 Study to Evaluate the Oral Combination of MLN9708 With Cyclophosphamide and Dexamethasone In Patients With Newly Diagnosed or Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Requ.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003113-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003113-17</a>	Intervention
189	2013-002076-41	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2014 Jun 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Oral Ixazomib Citrate (MLN9708) Maintenance Therapy in Patients With Multiple Myeloma Following Autologous Stem Cell Transplant. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002076-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002076-41</a>	Population
190	2014-001394-13	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2015 Aug 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Oral Ixazomib Maintenance Therapy After Initial Therapy in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Not Treated With Stem Cel.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001394-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001394-13</a>	Population
191	2016-001681-28	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2016 Okt 27. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Rollover Protocol for Patients Previously Enrolled in Millennium-Sponsored Ixazomib Studies. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001681-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001681-28</a>	Intervention
192	2016-004742-28	Millennium Pharmaceuticals, Inc, a wholly owned subsidiary of Takeda. 2017 Sep 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2/3, Randomized, Open-Label Study Comparing Oral Ixazomib/Dexamethasone and Oral Pomalidomide/Dexamethasone in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004742-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004742-28</a>	Intervention
193	2017-003977-32	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2018 Aug 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Open-Label Study of Ixazomib + Daratumumab + Dexamethasone (IDd) in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003977-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003977-32</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
194	2018-003907-20	Millennium Pharmaceuticals, Inc, a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limit. 2019 Jul 10. ClinicalTrialsRegister.eu: Open-Label Phase 1 Study to Assess the Maximum Tolerated Dose, Pharmacokinetics, and Safety of Ixazomib Administered Intravenously to Pediatric Patients Aged 0 to <18 Years With Relapsed or Refract.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003907-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003907-20</a>	Population
195	2018-003258-25	Odense University Hospital. 2019 Jul 4. ClinicalTrialsRegister.eu: Bone Study Bone Healing During Ninlaro Exposure. An open label phase 2 single centre clinical trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003258-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003258-25</a>	Intervention
196	2016-003097-41	Sanofi-aventis recherche & développement. 2017 Feb 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Randomized, Open-label, Multicenter Study Comparing Isatuximab (SAR650984) in Combination with Pomalidomide and Low-dose Dexamethasone versus Pomalidomide and Low-dose Dexamethasone in Pa.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003097-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003097-41</a>	Intervention
197	2019-001947-28	Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium (TACL). 2019 Jun 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A TACL Phase 1/2 Study of PO Ixazomib in Combination with Chemotherapy for Childhood Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001947-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001947-28</a>	Population
198	2014-004511-36	University of Leeds. 2015 Sep 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomised phase II trial of Cyclophosphamide and Dexamethasone in combination with Ixazomib, in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) patients who have relapsed after treatment with tha.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004511-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004511-36</a>	Intervention
199	2018-003590-10	University of Leeds. 2019 Okt 30. ClinicalTrialsRegister.eu: Frailty-adjusted therapy in Transplant Non-Eligible patients with newly diagnosed Multiple Myeloma: A phase III trial to compare standard and frailty-adjusted induction therapy with ixazomib, lena.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003590-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003590-10</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
200	JPRN-jRCTs031180011	Abe Yu. 2020 Okt 6. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ixazomib in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Initially Treated with an Injection of Proteasome Inhibitor-Based Therapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180011">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180011</a>	Studientyp
201	NCT04305691	AIDS Malignancy Consortium. 2021 Apr 12. WHO ICTRP: Trial of Ixazomib for Kaposi Sarcoma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04305691">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04305691</a>	Population
202	NCT03492138	Ajai Chari. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ixazomib, ONC201, and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03492138">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03492138</a>	Intervention
203	NCT04052880	Ajai Chari. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of SubQ Dara With Dose-Attenuated Bortezomib, Lenalidomide, Dexamethasone in Elderly NDMM. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04052880">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04052880</a>	Population
204	JPRN-UMIN000032674	Akita University hospital. 2020 Jun 15. WHO ICTRP: Multicenter clinical trials to determine the efficacy and safety of consolidation and maintenance therapy with ixazomib, lenalidomide, dexamethasone (IRd) therapy in patients with multiple myeloma after autologous stem cell transplantation. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032674">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032674</a>	Population
205	JPRN-UMIN000032675	Akita University hospital. 2020 Jun 15. WHO ICTRP: Multicenter clinical trials to determine the efficacy and safety of consolidation and maintenance therapy with ixazomib, lenalidomide, dexamethasone (IRd) therapy in transplant-ineligible multiple myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032675">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032675</a>	Population
206	JPRN-UMIN000032674	Akita University hospital. 2021 Jun 14. WHO ICTRP: Multicenter clinical trials to determine the efficacy and safety of consolidation and maintenance therapy with ixazomib, lenalidomide, dexamethasone (IRd) therapy in patients with multiple myeloma after autologous stem cell transplantation. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032674">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032674</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
207	JPRN-UMIN000032675	Akita University hospital. 2021 Jun 14. WHO ICTRP: Multicenter clinical trials to determine the efficacy and safety of consolidation and maintenance therapy with ixazomib, lenalidomide, dexamethasone (IRd) therapy in transplant-ineligible multiple myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032675">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032675</a>	Population
208	NCT02516423	Alliance for Clinical Trials in Oncology. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ixazomib Citrate, Lenalidomide, Dexamethasone, and Zoledronic Acid or Zoledronic Acid Alone After Radiation Therapy in Treating Patients With Solitary Plasmacytoma of Bone. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02516423">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02516423</a>	Population
209	NCT02004275	Alliance for Clinical Trials in Oncology. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Ixazomib in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02004275">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02004275</a>	Intervention
210	NCT02004275	Alliance for Clinical Trials in Oncology. 2021 Jun 7. WHO ICTRP: Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Ixazomib in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02004275">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02004275</a>	Intervention
211	NCT04009109	Alliance Foundation. 2021 Mrz 29. WHO ICTRP: Study of Lenalidomide/Ixazomib/Dexamethasone/Daratumumab in Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed MM. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04009109">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04009109</a>	Population
212	NCT04009109	Alliance Foundation. 2021 Jun 28. WHO ICTRP: Study of Lenalidomide/Ixazomib/Dexamethasone/Daratumumab in Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed MM. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04009109">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04009109</a>	Population
213	NCT04047797	Anderson Cancer Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ixazomib and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04047797">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04047797</a>	Population
214	NCT01718743	Anderson Cancer Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ixazomib Citrate and Lenalidomide After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01718743">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01718743</a>	Population



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
215	NCT02420847	Anderson Cancer Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ixazomib Citrate With Gemcitabine Hydrochloride and Doxorubicin Hydrochloride in Treating Patients With Urothelial Cancer That is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02420847">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02420847</a>	Population
216	NCT03587662	Anderson Cancer Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ixazomib, Gemcitabine, and Doxorubicin in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Kidney Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03587662">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03587662</a>	Population
217	NCT02042989	Anderson Cancer Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: MLN9708 and Vorinostat in Patients With Advanced p53 Mutant Malignancies. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02042989">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02042989</a>	Intervention
218	NCT02942095	Anderson Cancer Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of Ixazomib and Erlotinib in Solid Tumors. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02942095">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02942095</a>	Population
219	NCT02302846	Anderson Cancer Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of MLN9708 as Maintenance Therapy for Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) and High Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) in Remission. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02302846">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02302846</a>	Population
220	NCT03283917	Anderson Cancer Center. 2021 Feb 22. WHO ICTRP: Dara tumumab, Ixazomib, and Dexamethasone in AL Amyloidosis. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03283917">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03283917</a>	Population
221	NCT03763162	Anderson Cancer Center. 2021 Apr 19. WHO ICTRP: Dara tumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Followed by Dara tumumab, Ixazomib, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03763162">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03763162</a>	Intervention
222	NCT04119336	Andrew Yee, MD. 2021 Feb 1. WHO ICTRP: Nivolumab, Ixazomib, Cyclophosphamide, and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04119336">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04119336</a>	Intervention
223	NCT04119336	Andrew Yee, MD. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: Nivolumab, Ixazomib, Cyclophosphamide, and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04119336">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04119336</a>	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
224	NCT02993094	Arbeitsgemeinschaft medikamentöse Tumortherapie. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ixazomib (MLN9708) in Combination With Carboplatin in Pretreated Women With Advanced Triple Negative Breast Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02993094">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02993094</a>	Population
225	NCT02410694	Arbeitsgemeinschaft medikamentöse Tumortherapie. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ixazomib in Combination With Thalidomide - Dexamethasone in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02410694">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02410694</a>	Intervention
226	NCT03965624	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy and Safety of Ixazomib and Dexamethasone Refractory Autoimmune Cytopenia. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03965624">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03965624</a>	Population
227	ACTRN12616000772448	Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG). 2020 Jul 27. WHO ICTRP: A Phase 3 trial of thalidomide-dexamethasone consolidation versus thalidomide-dexamethasone-Ixazomib consolidation for transplant eligible multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem cell transplantation as part of front-line therapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000772448">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000772448</a>	Population
228	NCT04079738	H Scott Boswell. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study Augmenting TAK-659 Action in Relapsed/Refractory AML by Addition Of the Proteasome Inhibitor Ixazomib. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04079738">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04079738</a>	Population
229	NCT02898259	Brian Hill, MD. 2021 Jan 18. WHO ICTRP: Lenalidomide, Ixazomib, and Rituximab as Front-Line Therapy for High Risk Indolent B-Cell Lymphoma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02898259">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02898259</a>	Population
230	NCT02070458	Case Comprehensive Cancer Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ixazomib, Mitoxantrone Hydrochloride, Etoposide, and Intermediate-Dose Cytarabine in Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02070458">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02070458</a>	Population
231	NCT03651128	Celgene. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efficacy and Safety Study of bb2121 Versus Standard Regimens in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03651128">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03651128</a>	keine Ergebnisse

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
232	EUCTR2018-001646-34-FR	CHUCAEN. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: A MULTICENTRE OPEN-LABEL PHASE II STUDY OF IXAZOMIB -DARATUMUMAB WITHOUT DEXAMETHASONE (IDARA) IN ELDERLY RELAPSE REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001646-34-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001646-34-FR</a>	Intervention
233	EUCTR2014-003467-37-FR	CHU de Toulouse. 2020 Sep 28. WHO ICTRP: Evaluation of Ixazomib, Lenalidomide, Dexamethasone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients eligible for High Dose Therapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003467-37-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003467-37-FR</a>	Population
234	NCT02119468	City of Hope Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ixazomib Plus Pomalidomide and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02119468">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02119468</a>	Intervention
235	NCT02400437	Dana-Farber Cancer Institute. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Trial of Ixazomib, Dexamethasone and Rituximab in Patients With Untreated Waldenström's Macroglobulinemia. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02400437">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02400437</a>	Population
236	NCT02916771	Dana-Farber Cancer Institute. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: Trial of Combination of Ixazomib and Lenalidomide and Dexamethasone in Smoldering Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02916771">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02916771</a>	Population
237	NCT03422874	Dartmouth-Hitchcock Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Dose Escalation Study of Nelfinavir Plus MLN9708 in Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03422874">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03422874</a>	Intervention
238	NCT02384746	Dartmouth-Hitchcock Medical Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Phase I Study of the Combination of MLN9708 and Fulvestrant. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02384746">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02384746</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
239	EUCTR2014-004859-31-IT	Dipartimento di Biotecnologie Molecolari e Scienze per la Salute Università degli Studi di Torino. 2015 Jul 10. WHO ICTRP: A Multicenter Phase II Study. Drugs given randomly but everybody will be aware of the treatment assigned. The elderly patients affected by a newly diagnosed multiple myeloma will be divided in 4 treatment groups: MLN9708 + Oral Dexamethasone or + oral Cyclophosphamide and Dexamethasone or + Bendamustine and dexamethasone or + oral Thalidomide and Dexamethasone. At the end of the induction phase, the patients will be maintained under MLN9708 treatment up to disease progression for up to 2 years. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004859-31-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004859-31-IT</a>	Population
240	NCT02578511	Ehab L Atallah. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Standard Maintenance POMP/D Plus Ixazomib Maintenance Therapy in Adult Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia, Lymphoblastic Lymphoma or Mixed Phenotype Acute Leukemia in Complete Remission (CR). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02578511">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02578511</a>	Population
241	NCT01887587	Ehab L Atallah. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Vincristine, Doxorubicin, And Dexamethasone + Ixazomib in Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL), Lymphoblastic Lymphoma Or Mixed Phenotype Acute Leukemia. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01887587">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01887587</a>	Population
242	NCT02632396	Emory University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ixazomib & Rituximab After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Mantle Cell Lymphoma in Remission. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02632396">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02632396</a>	Population
243	NCT02630030	Emory University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Phase 0 Analysis of Ixazomib (MLN9708) in Patients With Glioblastoma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02630030">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02630030</a>	Population
244	NCT03942224	Emory University. 2021 Jan 11. WHO ICTRP: Daratumumab, Ixazomib, & Dexamethasone or Daratumumab, Bortezomib, & Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03942224">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03942224</a>	Population
245	NCT02765854	Emory University. 2021 Jan 18. WHO ICTRP: Ixazomib and Dexamethasone Versus Ixazomib, Dexamethasone and Lenalidomide, Randomized With NFKB2 Rearrangement. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02765854">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02765854</a>	keine Ergebnisse

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
246	NCT02632396	Emory University. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Ixazomib & Rituximab After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Mantle Cell Lymphoma in Remission. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02632396">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02632396</a>	Population
247	NCT03896737	European Myeloma Network. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Daratumumab-bortezomib-dexamethasone (Dara-VCd) vs Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone (VTd), Then Maintenance With Ixazomib (IXA) or IXA-Dara. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03896737">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03896737</a>	Population
248	EUCTR2010-022395-31-IT	E.M.N. - EUROPEAN MYELOMA NETWORK. 2018 Feb 19. WHO ICTRP: A randomized open-label multicenter phase III trial of Melphalan and Dexamethasone (MDex) versus Bortezomib, Melphalan and Dexamethasone (BMDex) for untreated patients with systemic light-chain (AL) amyloidosis - ND. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022395-31-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022395-31-IT</a>	Population
249	EUCTR2018-002089-37-CZ	EUROPEAN MYELOMA NETWORK. 2019 Dez 16. WHO ICTRP:. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002089-37-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002089-37-CZ</a>	Population
250	EUCTR2018-002089-37-IT	EUROPEAN MYELOMA NETWORK. 2020 Jul 13. WHO ICTRP: A MULTICENTER, OPEN LABEL, RANDOMIZED PHASE II STUDY COMPARING DARATUMUMAB. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002089-37-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002089-37-IT</a>	Population
251	EUCTR2018-002089-37-GR	EUROPEAN MYELOMA NETWORK (EMN). 2020 Jul 6. WHO ICTRP: A MULTICENTER, OPEN LABEL, RANDOMIZED PHASE II STUDY COMPARING DARATUMUMAB combined with BORTEZOMIB-CYCLOPHOSPHAMIDE-DEXAMETHASONE (Dara-VCd) VERSUS THE ASSOCIATION OF BORTEZOMIB-THALIDOMIDE-DEXAMETHASONE (VTd) AS PRE TRANSPLANT INDUCTION AND POST TRANSPLANT CONSOLIDATION, BOTH FOLLOWED BY A MAINTENANCE PHASE WITH IXAZOMIB ALONE OR IN COMBINATION WITH DARATUMUMAB, IN NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA (MM) YOUNG PATIENTS eligible for AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002089-37-GR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002089-37-GR</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
252	EUCTR2018-002089-37-GR	EUROPEAN MYELOMA NETWORK (EMN). 2021 Jun 14. WHO ICTRP: A MULTICENTER, OPEN LABEL, RANDOMIZED PHASE II STUDY COMPARING DARATUMUMAB combined with BORTEZOMIB-CYCLOPHOSPHAMIDE-DEXAMETHASONE (Dara-VCd) VERSUS THE ASSOCIATION OF BORTEZOMIB-THALIDOMIDE-DEXAMETHASONE (VTd) AS PRE TRANSPLANT INDUCTION AND POST TRANSPLANT CONSOLIDATION, BOTH FOLLOWED BY A MAINTENANCE PHASE WITH IXAZOMIB ALONE OR IN COMBINATION WITH DARATUMUMAB, IN NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA (MM) YOUNG PATIENTS eligible for AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002089-37-GR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002089-37-GR</a>	Population
253	JPRN-UMIN000028421	FBMTG. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Efficacy and safety of new drugs for induction, autologous stem cell transplantation, consolidation and maintenance therapy in patients with newly diagnosed elderly symptomatic multiple myeloma: phase 2 study. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028421">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028421</a>	Population
254	NCT02447887	Fox Chase Cancer Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of Ixazomib With Pegylated IFN-alpha 2b (pIFN) in Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02447887">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02447887</a>	Population
255	NCT02513498	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ixazomib Citrate in Treating Patients With Chronic Graft-versus-Host Disease. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02513498">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02513498</a>	Population
256	NCT02619682	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2021 Apr 19. WHO ICTRP: Alternating Ixazomib Citrate and Lenalidomide as Maintenance Therapy After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02619682">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02619682</a>	Population
257	NCT02619682	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2021 Apr 26. WHO ICTRP: Alternating Ixazomib Citrate and Lenalidomide as Maintenance Therapy After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02619682">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02619682</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
258	NCT03225417	Fundación Pública Andaluza para la gestión de la Investigación en Sevilla. 2021 Jan 18. WHO ICTRP: Ixazomib in the Prophylaxis of Chronic Graft-versus-host Disease. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03225417">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03225417</a>	Population
259	EUCTR2016-002503-26-ES	Fundación Pública Andaluza para la gestión de la Investigación en Sevilla (FISEVI). 2017 Apr 3. WHO ICTRP: Trial to evaluate the safety and efficacy of a new drug in combination with the standard therapy to prevent the rejection which could occur after a transplantation. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002503-26-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002503-26-ES</a>	Population
260	EUCTR2014-002749-23-AT	AGMT gGmbH. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: Ixazomib in combination to thalidomide - dexamethasone for patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002749-23-AT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002749-23-AT</a>	Intervention
261	EUCTR2016-001421-13-AT	AGMT gGmbH. 2020 Sep 7. WHO ICTRP: Ixazomib (MLN9708) in combination with carboplatin in pretreated women with advanced triple negative breast cancer (CARIXA). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001421-13-AT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001421-13-AT</a>	Population
262	EUCTR2016-001421-13-AT	AGMT gGmbH. 2021 Mai 3. WHO ICTRP: Ixazomib (MLN9708) in combination with carboplatin in pretreated women with advanced triple negative breast cancer (CARIXA). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001421-13-AT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001421-13-AT</a>	Population
263	NCT04837131	W. Leroy Griffing. 2021 Apr 19. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Oral Ixazomib in Scleroderma-related Lung Disease Patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04837131">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04837131</a>	Population
264	NCT04837131	W. Leroy Griffing. 2021 Mai 10. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Oral Ixazomib in Scleroderma-related Lung Disease Patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04837131">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04837131</a>	Population
265	EUCTR2014-001757-16-DE	GWT-TUD GmbH. 2021 Mrz 8. WHO ICTRP: Pomalidomide, ixazomib, and dexamethasone (PID) with or without intensification by cyclophosphamide (PICd): A phase II study in relapsed or refractory multiple myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001757-16-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001757-16-DE</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
266	EUCTR2018-002282-19-GR	Hellenic Society of Hematology. 2020 Okt 26. WHO ICTRP: A Phase 2, Multicenter, Open-label, Single-Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Daratumumab in Combination with Ixazomib and Dexamethasone as a Second Line Therapy in Multiple Myeloma Patients who have received prior treatment with a Lenalidomide based regimen. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002282-19-GR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002282-19-GR</a>	Intervention
267	NCT03746652	Hellenic Society of Hematology. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of Daratumumab in Combination With Ixazomib and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03746652">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03746652</a>	Intervention
268	NCT03616782	Ho Sup Lee. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ixazomib Maintenance in Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma (MCL). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03616782">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03616782</a>	Population
269	EUCTR2015-004863-35-FI	Hospital District of Helsinki and Uusimaa/Helsinki University Hospital HUS. 2020 Mrz 30. WHO ICTRP: A study of ixazomib plus lenalidomide plus dexamethasone (IRd) for newly diagnosed transplant-eligible myeloma patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004863-35-FI">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004863-35-FI</a>	Population
270	EUCTR2015-004863-35-FI	Hospital District of Helsinki and Uusimaa/Helsinki University Hospital HUS. 2021 Apr 26. WHO ICTRP: A study of ixazomib plus lenalidomide plus dexamethasone (IRd) for newly diagnosed transplant-eligible myeloma patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004863-35-FI">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004863-35-FI</a>	Population
271	EUCTR2013-003266-14-NL	HOVON Foundation. 2019 Dez 16. WHO ICTRP: Ixazomib citrate-thalidomide-low dose dexamethasone induction followed by maintenance therapy with ixazomib citrate or placebo in newly diagnosed multiple myeloma patients not eligible for autologous stem cell transplantation; a randomized phase II trial. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003266-14-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003266-14-NL</a>	Population
272	EUCTR2016-002600-90-BE	HOVON Foundation. 2021 Mrz 8. WHO ICTRP: Treatment of unfit and frail newly diagnosed multiple myeloma patients with ixazomib, daratumumab and low dose dexamethasone (IDd) followed by ixazomib and daratumumab maintenance therapy until progression for a maximum of 2 years in. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002600-90-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002600-90-BE</a>	Population



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
273	EUCTR2013-002711-94-NL	HOVON Foundation. 2021 Apr 5. WHO ICTRP: HOVON 124 WM study: A trial of the combination of ixazomib citrate, rituximab and dexamethasone in patients with relapsed or progressive Waldenström's macroglobulinemia. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002711-94-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002711-94-NL</a>	Population
274	EUCTR2016-002600-90-NL	HOVON Foundation. 2021 Apr 5. WHO ICTRP: Treatment of unfit and frail newly diagnosed multiple myeloma patients with ixazomib, daratumumab and low dose dexamethasone (IDd) followed by ixazomib and daratumumab maintenance therapy until progression for a maximum of 2 years in. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002600-90-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002600-90-NL</a>	Population
275	JPRN-UMIN000027978	Hyogo College of Medicine. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Feasibility and efficacy of triplet regimen. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027978">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027978</a>	Population
276	NCT03236792	Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ixazomib In Combination With Cyclophosphamide And Dexamethasone for Newly Diagnosed AL Amyloidosis. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03236792">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03236792</a>	Population
277	NCT04463953	Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Zanubrutinib, Ixazomib and Dexamethasone in Patients With Treatment Naive Waldenström's Macroglobulinemia. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04463953">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04463953</a>	Population
278	NCT03683277	Intergroupe Francophone du Myelome. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: IPD in RRMM Characterized With Genomic Abnormalities of Adverse Prognostic. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03683277">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03683277</a>	Intervention
279	NCT02057640	Jason Valent. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: MLN9708 (Ixazomib) in Combination With Panobinostat and Dexamethasone in Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02057640">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02057640</a>	Intervention
280	CTRI/2019/08/020541	JIPMER. 2021 Jan 27. WHO ICTRP: Whether early immediate treatment would be more beneficial than waiting and treating at a later stage when symptoms appear in patients with myeloma whose disease comes back after initial treatment. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/08/020541">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/08/020541</a>	keine Ergebnisse

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
281	NCT02412228	John Reagan. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: BrUOG 299: Ixazomib, Oral Metronomic Cyclophosphamide and Dexamethasone for First-Line Treatment of Multiple Myeloma: A Phase II Brown University Oncology Group Study. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02412228">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02412228</a>	Intervention
282	NCT02542657	Joseph Tuscano. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: Ixazomib With Pomalidomide, Clarithromycin and Dexamethasone in Treating Patients With Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02542657">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02542657</a>	Intervention
283	NCT02343042	Karyopharm Therapeutics Inc. 2021 Feb 8. WHO ICTRP: Selinexor and Backbone Treatments of Multiple Myeloma Patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02343042">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02343042</a>	Intervention
284	NCT02343042	Karyopharm Therapeutics Inc. 2021 Mai 10. WHO ICTRP: Selinexor and Backbone Treatments of Multiple Myeloma Patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02343042">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02343042</a>	Intervention
285	JPRN-UMIN000031235	Kobe University Hospital. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: Clinical Analysis of drug interaction between Catechin and Ixazomib for patients with multiple myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031235">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031235</a>	Intervention
286	JPRN-UMIN000031359	Kobe University Hospital Medical Oncology / Hematology. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A PK/PD study of Ixazomib in Japanese multiple myeloma patients with renal or hepatic impairment. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031359">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031359</a>	Studientyp
287	KCT0003034	Kosin University Gospel Hospital. 2019 Dez 16. WHO ICTRP: Multicenter phase II study of ixazomib maintenance in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003034">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0003034</a>	Population
288	NCT02586038	Mario Boccardo. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: STUDY THAT COMPARE 3 ARM: MLN9708 DEXAMETHASONE, MLN9708 CYCLOPHOSPHAMIDE AND DEXAMETHASONE, MLN9708 THALIDOMIDE AND DEXAMETHASONE FOLLOWED BY MAINTENANCE WITH MLN9708 IN NEWLY DIAGNOSED ELDERLY MULTIPLE MYELOMA PATIENTS. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02586038">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02586038</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
289	NCT02586038	Mario Boccardo. 2021 Mai 10. WHO ICTRP: STUDY THAT COMPARE 3 ARM: MLN9708 DEXAMETHASONE, MLN9708 CYCLOPHOSPHAMIDE AND DEXAMETHASONE, MLN9708 THALIDOMIDE AND DEXAMETHASONE FOLLOWED BY MAINTENANCE WITH MLN9708 IN NEWLY DIAGNOSED ELDERLY MULTIPLE MYELOMA PATIENTS. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02586038">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02586038</a>	Population
290	NCT02228772	Massachusetts General Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Phase I Study of MLN 9708 in Addition to Chemotherapy for the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Older Adults. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02228772">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02228772</a>	Population
291	NCT02582359	Massachusetts General Hospital. 2021 Feb 1. WHO ICTRP: MLN 9708 in Induction and Consolidation for Adults With AML >= 60 Years of Age. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02582359">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02582359</a>	Population
292	NCT03880123	Matthew Ingham. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Selinexor in Combination With Ixazomib for the Treatment of Advanced Sarcoma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03880123">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03880123</a>	Population
293	NCT03012880	Mayo C. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ixazomib Citrate, Lenalidomide, Dexamethasone, and Daratumumab in Treating Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03012880">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03012880</a>	Population
294	NCT03506360	Mayo Clinic. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: Pembrolizumab, Ixazomib Citrate, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03506360">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03506360</a>	Intervention
295	NCT02946047	Mayo Clinic. 2021 Feb 22. WHO ICTRP: The Effect of Ixazomib on the Latent HIV Reservoir. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02946047">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02946047</a>	Population
296	NCT01864018	Mayo Clinic. 2021 Mrz 8. WHO ICTRP: Ixazomib Citrate, Cyclophosphamide, and Dexamethasone in Treating Patients With Previously Untreated Symptomatic Multiple Myeloma or Light Chain Amyloidosis. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01864018">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01864018</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
297	NCT03506373	Mayo Clinic. 2021 Mrz 22. WHOICTRP: Ibrutinib and Ixazomib Citrate in Treating Participants With Relapsed or Refractory Waldenstrom Macroglobulinemia. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03506373">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03506373</a>	Population
298	NCT02921893	Mayo Clinic. 2021 Mrz 22. WHOICTRP: Ixazomib Citrate, Lenalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With POEMS Syndrome. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02921893">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02921893</a>	Population
299	NCT02633059	Mayo Clinic. 2021 Apr 19. WHOICTRP: Idasanutlin, Ixazomib Citrate, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02633059">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02633059</a>	Intervention
300	NCT03202628	Mayo Clinic. 2021 Apr 19. WHOICTRP: Ixazomib Citrate, Pomalidomide, Dexamethasone, and Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03202628">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03202628</a>	Intervention
301	NCT01415882	Mayo Clinic. 2021 Apr 19. WHOICTRP: Ixazomib in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma That Is Not Refractory to Bortezomib. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01415882">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01415882</a>	Intervention
302	NCT02547662	Mayo Clinic. 2021 Apr 19. WHOICTRP: Pomalidomide, Ixazomib Citrate, and Dexamethasone in Treating Patients With Previously Treated Multiple Myeloma or Plasma Cell Leukemia. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02547662">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02547662</a>	Intervention
303	NCT03399539	Mayo Clinic. 2021 Apr 19. WHOICTRP: Venetoclax, Ixazomib Citrate, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03399539">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03399539</a>	Intervention
304	NCT01864018	Mayo Clinic. 2021 Mai 17. WHOICTRP: Ixazomib Citrate, Cyclophosphamide, and Dexamethasone in Treating Patients With Previously Untreated Symptomatic Multiple Myeloma or Light Chain Amyloidosis. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01864018">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01864018</a>	Population
305	NCT03202628	Mayo Clinic. 2021 Jun 28. WHOICTRP: Ixazomib Citrate, Pomalidomide, Dexamethasone, and Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03202628">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03202628</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
306	NCT02250300	Mehdi Hamadani. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: MLN9708 for the Prophylaxis of Chronic Graft-versus-host Disease in Patient Undergoing Allogeneic Transplantation. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02250300">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02250300</a>	Population
307	NCT02831686	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Test the Combination of Selinexor (KPT-330), Ixazomib, and Dexamethasone in Patients With Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02831686">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02831686</a>	Intervention
308	NCT02697383	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ixazomib (MLN9708) and Dexamethasone in High Risk Smoldering Multiple Myeloma: A Clinical and Correlative Pilot Study. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02697383">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02697383</a>	Population
309	NCT03618537	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ixazomib Maintenance Study in Patients With AL Amyloidosis. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03618537">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03618537</a>	Population
310	NCT03082677	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of Ixazomib to Prevent Recurrent or Late Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease 1-year After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients With Hematologic Malignancies. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03082677">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03082677</a>	Population
311	NCT03082677	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2021 Mai 10. WHO ICTRP: Study of Ixazomib to Prevent Recurrent or Late Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease 1-year After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients With Hematologic Malignancies. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03082677">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03082677</a>	Population
312	NCT03618537	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2021 Jun 21. WHO ICTRP: Ixazomib Maintenance Study in Patients With AL Amyloidosis. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03618537">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03618537</a>	Population
313	EUCTR2013-000326-54-FR	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2015 Sep 21. WHO ICTRP: Study to determine whether adding MLN9708 to the combination of lenalidomide and dexamethasone improves survival in patients who have been newly diagnosed with multiple myeloma and have not received previous anti-myeloma treatment. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000326-54-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000326-54-FR</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
314	EUCTR2016-001681-28-ES	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2016 Okt 31. WHO ICTRP: The aim of the study is to provide patients with certain kinds of cancer continued access to the same drug they have received in a previous study, if they have benefited from the use of the drug. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001681-28-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001681-28-ES</a>	Intervention
315	EUCTR2010-023772-71-ES	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2017 Feb 20. WHO ICTRP: An Open-Label, Dose-Escalation, Phase ½ Study of the Oral Form of MLN9708, a Next-Generation Proteasome Inhibitor, Administered in Combination with a Standard Care Regimen of Melphalan and Prednisone in Patients With Newly-Diagnosed Multiple Myeloma Requiring Systemic Treatment. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023772-71-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023772-71-ES</a>	Population
316	EUCTR2013-002302-32-BE	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2017 Jul 3. WHO ICTRP: A Phase 2 clinical trial of orally taken investigational product (called MLN9708) in adult patients with returning and/or not responding Follicular Lymphoma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002302-32-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002302-32-BE</a>	Population
317	NCT00893464	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: A Study of IXAZOMIB in Adult Patients With Lymphoma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00893464">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00893464</a>	Intervention
318	NCT01912222	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Pharmacokinetic Study of Oral IXAZOMIB in Cancer Patients With Liver Dysfunction. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01912222">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01912222</a>	Population
319	NCT00963820	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Study Evaluating the Safety and Tolerability of Weekly Dosing of Oral IXAZOMIB in Adult Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00963820">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00963820</a>	Intervention
320	NCT01454076	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Pharmacokinetics Study of Oral IXAZOMIB in Participants With Advanced Nonhematologic Malignancies or Lymphoma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01454076">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01454076</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
321	EUCTR2013-003113-17-SE	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2018 Sep 24. WHO ICTRP: Study to determine whether adding MLN9708 to the combination of cyclophosphamide and dexamethasone improves the response to therapy in patients who have been newly diagnosed with multiple myeloma and have not received previous anti-myeloma treatment, and in patients with multiple myeloma whose disease is no longer responding or has not responded to previous treatment. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003113-17-SE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003113-17-SE</a>	Intervention
322	EUCTR2013-002076-41-CZ	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: Study to determine whether ixazomib citrate (MLN9708) as maintenance therapy has an effect on progression free survival and overall survival compared to placebo in patients with newly diagnosed multiple myeloma who have received induction therapy followed by high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002076-41-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002076-41-CZ</a>	Population
323	EUCTR2014-001394-13-CZ	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2019 Feb 28. WHO ICTRP: Study to determine whether ixazomib as maintenance therapy has an effect on progression free survival and compared to placebo in patients with newly diagnosed multiple myeloma who have not been treated with stem-cell transplantation. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001394-13-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001394-13-CZ</a>	Population
324	NCT04371770	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2020 Mai 11. WHO ICTRP: Study of Oral Ixazomib Maintenance Therapy After Initial Therapy in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Not Treated With Stem Cell Transplantation (SCT). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04371770">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04371770</a>	Population
325	EUCTR2011-005468-10-DE	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2020 Nov 9. WHO ICTRP: A study to assess the safety and efficacy of dexamethasone plus MLN9708 or physician choice of treatment in patients with relapsed or refractory amyloidosis. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005468-10-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005468-10-DE</a>	Population
326	NCT00830869	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Phase 1 Study of IXAZOMIB in Adult Patients With Advanced Nonhematologic Malignancies. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00830869">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00830869</a>	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
327	NCT01217957	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of Ixazomib Administered in Combination With Lenalidomide and Low-Dose Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01217957">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01217957</a>	Population
328	NCT02312258	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of Oral Ixazomib Maintenance Therapy in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Not Treated With Stem Cell Transplantation (SCT). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02312258">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02312258</a>	Population
329	NCT03173092	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: An Effectiveness and Safety Study of Ixazomib in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone (IRD) in Participants With Multiple Myeloma (MM) Previously Receiving a Bortezomib-based Induction Regimen (US MM-6). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03173092">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03173092</a>	keine Ergebnisse
330	NCT03888534	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Intravenous Ixazomib in Pediatric Participants With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) or Lymphoblastic Lymphoma (LLy). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03888534">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03888534</a>	Population
331	NCT01850524	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: IXAZOMIB Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01850524">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01850524</a>	Population
332	NCT02924272	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ixazomib Rollover Study. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02924272">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02924272</a>	Intervention
333	NCT01953783	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Mass Balance, Pharmacokinetics and Metabolism Study of IXAZOMIB. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01953783">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01953783</a>	Intervention
334	NCT01830816	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Pharmacokinetics Study of Oral Ixazomib (MLN9708) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma and Advanced Solid Tumors Participants With Normal Renal Function or Severe Renal Impairment. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01830816">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01830816</a>	Intervention



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
335	NCT01645930	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Phase 1 Pharmacokinetic Study of Oral Ixazomib Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Asian Participants With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01645930">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01645930</a>	Studientyp
336	NCT01939899	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Phase 2 Study of Oral IXAZOMIB in Adult Participants With Relapsed and/or Refractory Follicular Lymphoma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01939899">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01939899</a>	Population
337	NCT00932698	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of Oral Ixazomib in Adult Participants With Relapsed and/or Refractory (RR) Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00932698">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00932698</a>	Intervention
338	NCT01318902	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of Oral Ixazomib in Adult Participants With Relapsed or Refractory Light Chain Amyloidosis. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01318902">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01318902</a>	Population
339	NCT01383928	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of Oral IXAZOMIB in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01383928">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01383928</a>	Population
340	NCT03439293	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: A Study of Ixazomib+Daratumumab+Dexamethasone (IDd) in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03439293">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03439293</a>	Intervention
341	NCT03748953	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2021 Feb 16. WHO ICTRP: Study of Oral Ixazomib Maintenance Therapy After Initial Therapy in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Not Treated With Stem Cell Transplantation (SCT). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03748953">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03748953</a>	Population
342	NCT03170882	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2021 Feb 22. WHO ICTRP: A Study of Ixazomib, Given With Dexamethasone in Adults With Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03170882">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03170882</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
343	NCT03173092	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2021 Jun 14. WHO ICTRP: An Effectiveness and Safety Study of Ixazomib in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone (IRD) in Participants With Multiple Myeloma (MM) Previously Receiving a Bortezomib-based Induction Regimen (US MM-6). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03173092">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03173092</a>	keine Ergebnisse
344	NCT03748953	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2021 Jun 21. WHO ICTRP: Study of Oral Ixazomib Maintenance Therapy After Initial Therapy in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Not Treated With Stem Cell Transplantation (SCT). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03748953">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03748953</a>	Population
345	NCT03170882	Millennium Pharmaceuticals, Inc.. 2021 Jun 28. WHO ICTRP: A Study of Ixazomib, Given With Dexamethasone in Adults With Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03170882">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03170882</a>	Intervention
346	NCT03903406	Multinational Center for Quality of Life Research, Russia. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Quality of Life, Symptoms and Treatment Satisfaction in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma, Receiving Ixazomib (Ninlaro®) in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in a Real World Setting: Pilot Study. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03903406">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03903406</a>	Studientyp
347	NCT03732703	Multiple Myeloma Research Consortium. 2021 Mrz 16. WHO ICTRP: Myeloma-Developing Regimens Using Genomics (MyDRUG). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03732703">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03732703</a>	Intervention
348	NCT01936532	Nantes University Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Safety and Efficacy Study of a Triplet Combination of MLN9708, Lenalidomide and Dexamethasone in the Initial Management of Multiple Myeloma (IFM2013-06). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01936532">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01936532</a>	Population
349	NCT03856112	National Cancer Institute (NCI). 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ixazomib and Dexamethasone With or Without Venetoclax in Treating Patients With Non-t(11;14) Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03856112">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03856112</a>	Intervention
350	NCT01660997	National Cancer Institute (NCI). 2020 Dez 12. WHO ICTRP: MLN9708 and Dexamethasone for High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01660997">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01660997</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
351	NCT03941860	National Cancer Institute (NCI). 2021 Apr 12. WHO ICTRP: Testing the Addition of Ixazomib to Lenalidomide in Patients With Evidence of Residual Multiple Myeloma, OPTIMUM Trial. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03941860">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03941860</a>	Intervention
352	NCT03770260	National Cancer Institute (NCI). 2021 Apr 19. WHO ICTRP: Ixazomib and Pevonedistat in Treating Patients With Multiple Myeloma That Has Come Back or Does Not Respond to Treatment. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03770260">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03770260</a>	Intervention
353	NCT03770260	National Cancer Institute (NCI). 2021 Mai 10. WHO ICTRP: Ixazomib and Pevonedistat in Treating Patients With Multiple Myeloma That Has Come Back or Does Not Respond to Treatment. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03770260">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03770260</a>	Intervention
354	NCT04847453	National Cancer Institute (NCI). 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Venetoclax, Ixazomib Citrate and Dexamethasone for the Treatment of Relapsed or Refractory Light Chain Amyloidosis. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04847453">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04847453</a>	Population
355	NCT03941860	National Cancer Institute (NCI). 2021 Jul 5. WHO ICTRP: Testing the Addition of Ixazomib to Lenalidomide in Patients With Evidence of Residual Multiple Myeloma, OPTIMUM Trial. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03941860">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03941860</a>	Intervention
356	NCT02440464	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). 2021 Apr 12. WHO ICTRP: Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation With Ixazomib for High Risk Multiple Myeloma (BMTCTN 1302). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02440464">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02440464</a>	Population
357	NCT02169791	Northside Hospital, Inc.. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Nonmyeloablative Haploidentical Transplant Followed by MLN9708. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02169791">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02169791</a>	Intervention
358	NCT02481310	Northwestern University. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Combination Chemotherapy, Rituximab, and Ixazomib Citrate in Treating Patients With Non-Hodgkin Lymphoma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02481310">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02481310</a>	Intervention
359	EUCTR2018-003258-25-DK	Odense University Hospital. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: Bone Study. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003258-25-DK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003258-25-DK</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
360	NCT02504359	OHSU Knight Cancer Institute. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Combination Chemotherapy and Donor Stem Cell Transplant Followed by Ixazomib Citrate Maintenance Therapy in Treating Patients With Relapsed High-Risk Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02504359">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02504359</a>	Intervention
361	NCT02206425	Oncotherapeutics. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ixazomib as a Replacement for Carfilzomib and Bortezomib for Multiple Myeloma Patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02206425">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02206425</a>	Studientyp
362	NCT03733691	Oncotherapeutics. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ph 2 Maintenance Trial: Ixazomib vs Ixazomib-Lenalidomide for MM Patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03733691">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03733691</a>	Population
363	NCT02477215	Parameswaran Hari. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of Bendamustine and IXAZOMIB (MLN9708) Plus Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02477215">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02477215</a>	Intervention
364	NCT04094961	Paul G. Richardson, MD. 2021 Mrz 1. WHO ICTRP: Ixazomib + Pomalidomide + Dexamethasone In MM. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04094961">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04094961</a>	Intervention
365	NCT04217967	Peking Union Medical College Hospital. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ixazomib, Lenalidomide, and Combination for Maintenance in NDMM Patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04217967">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04217967</a>	Population
366	ChiCTR2000034299	Peking University People's Hospital. 2020 Jul 6. WHO ICTRP: Combination of lenalidomide and ixazomib for maintenance therapy after autologous stem cell transplantation of high-risk multiple myeloma: a prospective, multicenter, single arm phase II study. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000034299">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000034299</a>	Population
367	ChiCTR2000040718	Peking University People's Hospital. 2021 Mrz 30. WHO ICTRP: A single arm Trial of Ixazomib plus Thalidomide and dexamethasone as Frontline Therapy in Patients With transplant-ineligible multiple myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000040718">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000040718</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
368	NCT02406144	PETHEMA Foundation. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Trial Studying Maintenance Treatment With Lenalidomide and Dexamethasone Versus Lenalidomide, Dexamethasone and MLN9708 After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients With Newly-diagnosed Symptomatic Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02406144">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02406144</a>	Population
369	NCT03323151	PrECOG, LLC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of Ixazomib and Ibrutinib in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03323151">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03323151</a>	Population
370	ACTRN12616000894493	Professor Andrew Spencer. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: A prospective, multi-centre, single arm, phase 2 assessment of the efficacy and safety of the combination of ixazomib, thalidomide and dexamethasone (ITD) for relapsed and/or refractory multiple myeloma after 1 to 3 prior lines of therapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000894493">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000894493</a>	Intervention
371	NCT03783416	Queen Mary University of London. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: SIZOMUS Safety of Ixazomib Targeting Plasma Cells in Multiple Sclerosis. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03783416">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03783416</a>	Population
372	NCT03457142	Roswell Park Cancer Institute. 2021 Mrz 1. WHO ICTRP: Abatacept, Ixazomib Citrate, and Dexamethasone in Treating Patients With Multiple Myeloma Resistant to Chemotherapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03457142">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03457142</a>	Intervention
373	NCT03457142	Roswell Park Cancer Institute. 2021 Jun 14. WHO ICTRP: Abatacept, Ixazomib Citrate, and Dexamethasone in Treating Patients With Multiple Myeloma Resistant to Chemotherapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03457142">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03457142</a>	Intervention
374	ChiCTR2000029863	Ruijin Hospital Shanghai Jiaotong University School of Medicine. 2020 Feb 17. WHO ICTRP: A multicenter, prospective, randomized, study for Ixazomib plus Cyclophosphamide and Dexamethasone compared with Lenalidomide plus Cyclophosphamide and Dexamethasone in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000029863">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000029863</a>	Population
375	NCT03547700	Ryan Wilcox. 2021 Jan 25. WHO ICTRP: Study of Ixazomib and Romidepsin in Peripheral T-cell Lymphoma (PTCL).	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03547700">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03547700</a>	
376	NCT02168101	SCRI Development Innovations, LLC. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Determining the Feasibility of MLN9708 as Maintenance After Allogeneic Stem Cell Transplant for Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02168101">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02168101</a>	Population
377	ChiCTR2000030072	Shanghai Changzheng Hospital. 2020 Feb 25. WHO ICTRP: Multicenter, prospective, open-label clinical study of ICD (Ixazomib / cyclophosphamide / dexamethasone) regimen for newly diagnosed POEMS syndrome. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000030072">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000030072</a>	Population
378	JPRN-jRCTs071190019	Shibayama Hirohiko. 2021 Apr 20. WHO ICTRP: ILd therapy for RRMM patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071190019">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071190019</a>	Studientyp
379	JPRN-jRCTs071190019	Shibayama Hirohiko. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: ILd therapy for RRMM patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071190019">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071190019</a>	Studientyp
380	NCT02030405	Steven E. Coutre. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ixazomib (MLN9708) in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02030405">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02030405</a>	Population
381	NTR5171	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON). 2021 Apr 19. WHO ICTRP: A prospective phase I/II trial of the combination of ixazomib citrate, rituximab and dexamethasone in patients with relapsed or progressive Waldenström's macroglobulinemia. A HOVON / Greek Myeloma Study Group study. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5171">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5171</a>	Population
382	NTR6297	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON). 2021 Apr 19. WHO ICTRP: Efficacy and tolerability of ixazomib, daratumumab and low dose dexamethasone (IDd) followed by ixazomib and daratumumab maintenance therapy until progression for a maximum of 2 years in unfit and frail newly diagnosed multiple myeloma patients; an open-label phase II trial. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6297">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6297</a>	Population
383	NTR5171	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON). 2021 Jul 5. WHO ICTRP: A prospective phase I/II trial of the combination of ixazomib citrate, rituximab and dexamethasone in patients with relapsed or progressive Waldenström's macroglobulinemia. A HOVON / Greek Myeloma Study Group study.	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5171">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5171</a>	
384	NTR6297	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON). 2021 Jul 5. WHO ICTRP: Efficacy and tolerability of ixazomib, daratumumab and low dose dexamethasone (IDd) followed by ixazomib and daratumumab maintenance therapy until progression for a maximum of 2 years in unfit and frail newly diagnosed multiple myeloma patients; an open-label phase II trial. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6297">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6297</a>	Population
385	NTR4910	Stichting HOVON. 2021 Apr 19. WHO ICTRP: Ixazomib citrate-thalidomide-low dose dexamethasone induction followed by maintenance therapy with ixazomib citrate or placebo in newly diagnosed multiple myeloma patients not eligible for autologous stem cell transplantation; a randomized phase II trial. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4910">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4910</a>	Population
386	NTR4910	Stichting HOVON. 2021 Jul 5. WHO ICTRP: Ixazomib citrate-thalidomide-low dose dexamethasone induction followed by maintenance therapy with ixazomib citrate or placebo in newly diagnosed multiple myeloma patients not eligible for autologous stem cell transplantation; a randomized phase II trial. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4910">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4910</a>	Population
387	NCT03433001	Takeda. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Patients Treated With Ixazomib Plus Lenalidomide and Dexamethasone. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03433001">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03433001</a>	Studientyp
388	NCT03608501	Takeda. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of Ixazomib, Thalidomide and Dexamethasone in Newly Diagnosed and Treatment-naive Multiple Myeloma (MM) Participants Non-eligible for Autologous Stem-cell Transplantation. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03608501">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03608501</a>	Population
389	NCT04272775	Takeda. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study of MLN9708 in Japanese Participants With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04272775">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04272775</a>	Studientyp
390	NCT04328662	Takeda. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ninlaro Intensive Drug Monitoring Protocol. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04328662">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04328662</a>	Studientyp
391	NCT02176486	Takeda. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Multiple Rising Doses of Ixazomib in Lupus Nephritis (LN).	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02176486">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02176486</a>	
392	NCT03169361	Takeda. 2021 Jan 18. WHO ICTRP: NINLARO Capsules Drug Use-Results Survey (All-Case Surveillance), Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03169361">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03169361</a>	Intervention
393	NCT04840680	Takeda. 2021 Apr 19. WHO ICTRP: A Study of Real-World Use of Ixazomib Citrate in People With Multiple Myeloma (MM). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04840680">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04840680</a>	Studientyp
394	NCT04840680	Takeda. 2021 Apr 26. WHO ICTRP: A Study of Real-World Use of Ixazomib Citrate in People With Multiple Myeloma (MM). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04840680">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04840680</a>	Studientyp
395	NCT03433001	Takeda. 2021 Jun 14. WHO ICTRP: A Study in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Patients Treated With Ixazomib Plus Lenalidomide and Dexamethasone. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03433001">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03433001</a>	Studientyp
396	JPRN-UMIN000031216	Takeda Pharmaceutical Company Limited. 2019 Jul 22. WHO ICTRP: A Prospective, Multicenter, Observational Study in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Patients Treated with Ixazomib plus Lenalidomide and Dexamethasone. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031216">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031216</a>	Studientyp
397	JPRN-JapicCTI-121822	Takeda Pharmaceutical Company Limited. 2020 Feb 25. WHO ICTRP: A Phase 1 Study of MLN9708 in Japanese Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121822">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121822</a>	Studientyp
398	JPRN-JapicCTI-163381	Takeda Pharmaceutical Company Limited. 2021 Apr 20. WHO ICTRP: A Phase 2, Open-Label, Multicenter Study of Ixazomib Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Japanese Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163381">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163381</a>	Studientyp
399	JPRN-JapicCTI-142524	Takeda Pharmaceutical Company Limited. 2021 Apr 20. WHO ICTRP: IXAZOMIB Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142524">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142524</a>	Population



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
400	JPRN-JapicCTI-173688	Takeda Pharmaceutical Company Limited. 2021 Apr 20. WHO ICTRP: Study of Dexamethasone Plus IXAZOMIB (MLN9708) or Physicians Choice of Treatment in Relapsed or Refractory Systemic Light Chain (AL) Amyloidosis. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173688">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173688</a>	Population
401	JPRN-JapicCTI-163381	Takeda Pharmaceutical Company Limited. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: A Phase 2, Open-Label, Multicenter Study of Ixazomib Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Japanese Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163381">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163381</a>	Studientyp
402	JPRN-JapicCTI-142524	Takeda Pharmaceutical Company Limited. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: IXAZOMIB Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142524">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142524</a>	Population
403	JPRN-JapicCTI-173688	Takeda Pharmaceutical Company Limited. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Study of Dexamethasone Plus IXAZOMIB (MLN9708) or Physicians Choice of Treatment in Relapsed or Refractory Systemic Light Chain (AL) Amyloidosis. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173688">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173688</a>	Population
404	JPRN-JapicCTI-152776	TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LTD.. 2019 Apr 2. WHO ICTRP: A Study of Oral Ixazomib Citrate (MLN9708) Maintenance Therapy in Patients With Multiple Myeloma Following Autologous Stem Cell Transplant. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152776">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152776</a>	Population
405	JPRN-jRCTs071180031	Tanimoto Kazuki. 2020 Feb 25. WHO ICTRP: Newly diagnosed elderly symptomatic multiple myeloma: phase 2 study. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180031">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180031</a>	Population
406	NCT04790474	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2021 Mrz 29. WHO ICTRP: Ixazomib-pomalidomide-dexamethasone as Second or Third-line Combination Treatment for Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With Daratumumab, Lenalidomide and Bortezomib. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04790474">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04790474</a>	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
407	NCT04790474	Tel-Aviv Sourasky Medical Center. 2021 Jun 7. WHO ICTRP: Ixazomib-pomalidomide-dexamethasone as Second or Third-line Combination Treatment for Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With Daratumumab, Lenalidomide and Bortezomib. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04790474">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04790474</a>	Intervention
408	ChiCTR2000038075	The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University. 2020 Nov 24. WHO ICTRP: Prospective real-world study of ixazomib and lenalidomide-based continuous treatment after induction therapy of bortezomib, lenalidomide and dexamethasone (BRd) with newly diagnosed young multiple myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000038075">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000038075</a>	Population
409	ChiCTR2000038062	The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University. 2020 Nov 24. WHO ICTRP: Prospective real-world study of ixazomib and lenalidomide-based continuous treatment after induction therapy with bortezomib, lenalidomide and dexamethasone (BRd) in newly diagnosed elderly multiple myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000038062">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000038062</a>	Population
410	ChiCTR2000038056	The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University. 2020 Nov 24. WHO ICTRP: Prospective real-world study of transition to ixazomib and / or lenalidomide based consolidation and maintenance therapy after induction therapy with BDD regimen in young patients with newly diagnosed multiple myeloma with renal dysfunction. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000038056">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000038056</a>	Population
411	NCT03817320	Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: PO Ixazomib in Combination With Chemotherapy for Childhood Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03817320">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03817320</a>	Population
412	NCT04028115	Thomas Lund. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Bone Healing During Ninlaro Exposure. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04028115">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04028115</a>	Intervention
413	NCT03757221	University Hospital, Caen. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ixazomib -Daratumumab Without Dexamethasone (IDara) in Elderly Relapse Refractory Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03757221">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03757221</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
414	NCT02897830	University Hospital, Toulouse. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ixazomib, Lenalidomide, Dexamethasone Induction and Extended Consolidation Plus Lenalidomide Maintenance in Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02897830">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02897830</a>	Population
415	NCT03669445	University Hospital, Toulouse. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study Association of Lenalidomide, Ixazomib, Dexamethasone and Daratumumab in Newly Diagnosed Standard Risk Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03669445">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03669445</a>	Population
416	NCT02578121	University of Arkansas. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: UARK 2015-03 A Phase II Trial of a Novel Proteasome/IMiD Combination. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02578121">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02578121</a>	Intervention
417	NCT02499081	University of Arkansas. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: UARK 2014-14: Phase II Prospective Evaluation of Bone Remodeling During Ixazomib Treatment. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02499081">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02499081</a>	Intervention
418	NCT03590652	University of California, San Diego. 2021 Jan 11. WHO ICTRP: Daratumumab, Ixazomib, Pomalidomide, and Dexamethasone as Salvage Therapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03590652">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03590652</a>	Intervention
419	NCT02389517	University of Chicago. 2021 Jan 18. WHO ICTRP: Lenalidomide With or Without Ixazomib Citrate and Dexamethasone in Treating Patients With Residual Multiple Myeloma After Donor Stem Cell Transplant. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02389517">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02389517</a>	Population
420	EUCTR2014-004511-36-GB	University of Leeds. 2015 Nov 16. WHO ICTRP: Cyclophosphamide and Dexamethasone in combination with Ixazomib (ICD), in relapsed or refractory multiple myeloma patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004511-36-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004511-36-GB</a>	Intervention
421	ISRCTN10038996	University of Leeds. 2019 Apr 8. WHO ICTRP: Myeloma XII (ACCoRd trial). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN10038996">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN10038996</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
422	EUCTR2018-003590-10-GB	University of Leeds. 2019 Dez 16. WHO ICTRP: A phase III trial to compare standard and frailty-adjusted induction therapy with ixazomib, lenalidomide and dexamethasone (IRD) and maintenance lenalidomide @ to lenalidomide plus ixazomib (R+I). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003590-10-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003590-10-GB</a>	Population
423	ISRCTN58227268	University of Leeds. 2020 Okt 19. WHO ICTRP: Cyclophosphamide and dexamethasone in combination with Ixazomib, in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) patients who have relapsed after treatment with thalidomide, lenalidomide and bortezomib. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN58227268">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN58227268</a>	Intervention
424	NCT03720041	University of Leeds. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Myeloma XIV: Frailty-adjusted Therapy in Transplant Non-Eligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03720041">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03720041</a>	Population
425	NCT02461888	University of Leeds. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Phase II Randomised Trial of Cyclophosphamide and Dexamethasone in Combination With Ixazomib in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02461888">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02461888</a>	Intervention
426	NCT03562169	University of Leeds. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: The Role of Ixazomib in Autologous Stem Cell Transplant in Relapsed Myeloma - Myeloma XII (ACCoRd). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03562169">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03562169</a>	Intervention
427	ISRCTN17973108	University of Leeds. 2021 Apr 19. WHO ICTRP: Frailty-adjusted therapy in transplant non-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN17973108">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN17973108</a>	Population
428	ISRCTN17973108	University of Leeds. 2021 Apr 26. WHO ICTRP: Frailty-adjusted therapy in transplant non-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN17973108">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN17973108</a>	Population
429	NCT03720041	University of Leeds. 2021 Jun 21. WHO ICTRP: Myeloma XIV: Frailty-adjusted Therapy in Transplant Non-Eligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03720041">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03720041</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
430	NCT02158975	University of Michigan Cancer Center. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Open-label, Phase II Study of MLN9708 in Patients With Relapsed/Refractory Cutaneous and Peripheral T-cell Lymphomas. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02158975">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02158975</a>	Population
431	NCT02339922	University of Washington. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ixazomib Citrate and Rituximab in Treating Patients With Indolent B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02339922">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02339922</a>	Population
432	NCT02339922	University of Washington. 2021 Mai 3. WHO ICTRP: Ixazomib Citrate and Rituximab in Treating Patients With Indolent B-cell Non-Hodgkin Lymphoma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02339922">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02339922</a>	Population
433	NCT03213158	University of Wisconsin, Madison. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Ixazomib for Desensitization. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03213158">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03213158</a>	Population
434	NCT03213158	University of Wisconsin, Madison. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: Ixazomib for Desensitization. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03213158">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03213158</a>	Population
435	NCT02253316	Washington University School of Medicine. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Phase II Study of IRD (Ixazomib, Lenalidomide, Dexamethasone) Post Autologous Stem Cell Transplantation Followed by Maintenance Ixazomib or Lenalidomide for Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02253316">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02253316</a>	Population
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>ClinicalTrials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU ClinicalTrials Register: Start Date</i> <i>International ClinicalTrialsRegistry Platform WHO: Last refreshed on</i>			

#### 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 4-101 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 4-101 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie C16010

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
2 b	<b>Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen</b>	<p><b>Primäres Studienziel:</b> Beurteilung der Wirksamkeit von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in Hinblick auf die Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) von Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom mit 1-3 Vortherapien</p> <p><b>Sekundäre Studienziele:</b> <i>Wichtigstes sekundäres Studienziel:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Untersuchung der Wirksamkeit von Ixazomib bei Hinzugabe zu Lenalidomid und Dexamethason im Hinblick auf die Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) der Gesamtpopulation sowie von Hochrisiko-Patienten, die das zytogenetische Merkmal del(17) tragen</li> </ul> <p><i>Weitere sekundäre Studienziele:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Untersuchung der Gesamtansprechrate (ORR), einschließlich partiellem Ansprechen (PR), sehr gutem partiellem Ansprechen (VGPR) und vollständigem Ansprechen (CR)</li> <li>- Untersuchung von CR + VGPR</li> <li>- Untersuchung der Dauer des Ansprechens (DOR)</li> <li>- Untersuchung der Zeit bis zur Progression (TTP)</li> <li>- Untersuchung der Schmerzansprechrate anhand des Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) und des Analgetikaverbrauchs</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Untersuchung von PFS und OS bei Patienten mit den zytogenetischen Hochrisiko-Merkmalen t(4;14), t(14;16), +1q21, del(13) oder del(17)</li> <li>- Beurteilung eines potentiellen Zusammenhangs zwischen Ansprechen oder Resistenz gegenüber einer Ixazomib-Behandlung und Proteasom- und NF-κB-bezogenen Genen, wie z. B. Proteasom-Untereinheit beta Typ-1 (PSMB1) und dem Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziierten Faktor-3 (TRAF-3), in Blutproben</li> <li>- Sammlung pharmakokinetischer (PK) Daten zur Bekräftigung von PK-Analysen in der Zielpopulation</li> </ul> <p><b>Explorative Studienziele:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Beurteilung eines potentiellen Zusammenhangs zwischen Ansprechen oder Resistenz gegenüber einer Ixazomib-Behandlung und Mutationen in wichtigen Signalwegen, wie z. B. RAS/RAF, anhand Knochenmarkspalten</li> <li>- Beurteilung eines potentiellen Zusammenhangs zwischen Ansprechen oder Resistenz gegenüber einer Ixazomib-Behandlung und Plasmaspiegeln zirkulierender Proteasome</li> <li>- Beurteilung eines potentiellen Zusammenhangs zwischen Ansprechen oder Resistenz gegenüber einer Ixazomib-Behandlung und der Expression von Tumorgenen, einschließlich NF-κB- und Proteinsynthese-Signaturen, anhand Knochenmarkspalten</li> <li>- Beurteilung potenzieller Tumormechanismen behandlungs-assoziiertes Resistenz, wie z. B. somatische Mutationen an Proteasom-Untereinheiten und wichtiger Signalwege, bei Tumoren, die initial auf die Therapie ansprechen und dann eine progressive Erkrankung aufweisen</li> <li>- Beurteilung der Nutzung von Gesundheitsleistungen und Berechnung von Nutzwerten anhand des Präferenz-basierten PRO Instruments EuroQol 5-Dimensional Health (EQ-5D) Fragebogens</li> </ul>
--	--	--



		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Beurteilung der Zeit bis zur Schmerzprogression (TPP), Zeit bis zum Schmerzansprechen (TPR) und Dauer des Schmerzansprechens (DPR)</li> <li>- Beurteilung der Entwicklung neuer oder Verschlechterung bestehender ausgewählter skelettaler Ereignisse (SRE), wie z. B. neue Frakturen (außer vertebraler Kompression oder Rippenfrakturen), Bestrahlung oder operativer Eingriff des Knochens, oder Wirbelsäulenkompression, ab Baseline bis zur letzten Bewertung des Überlebens</li> </ul> <p><b><u>Statistische Hypothesen:</u></b></p> <p><b><i>Primärer Endpunkt (PFS):</i></b></p> <p>H0: PFS im Arm Ixazomib + LenDex = PFS im Arm LenDex</p> <p>Ha: PFS im Arm Ixazomib + LenDex ≠ PFS im Arm LenDex</p> <p><b><i>Wesentliche sekundäre Endpunkte:</i></b></p> <p><b><i>Gesamtüberleben (OS):</i></b></p> <p>H0: OS im Arm Ixazomib + LenDex = OS im Arm LenDex</p> <p>Ha: OS im Arm Ixazomib + LenDex ≠ OS im Arm LenDex</p> <p><b><i>OS bei Patienten, die das zytogenetische Hochrisiko-Merkmal del(17) tragen:</i></b></p> <p>H0: OS im Arm Ixazomib + LenDex = OS im Arm LenDex</p> <p>Ha: OS im Arm Ixazomib + LenDex ≠ OS im Arm LenDex</p>
<b>Methoden</b>		
3	Studiendesign	<p>Die Studie C16010 ist eine globale, randomisierte doppelblinde multizentrische klinische Phase 3 Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Ixazomib vs. Placebo bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom, die Lenalidomid und Dexamethason als Standardtherapie erhielten.</p> <p>Nach der Screening-Phase wurden geeignete Patienten im Verhältnis 1:1 in die parallelen Studienarme (Ixazomib vs. Placebo) randomisiert.</p>

<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Stratifizierungsfaktoren waren: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 vs. 2 oder 3 Vortherapien</li> <li>• Vorherige Proteasom-Inhibitor-Exposition: ja vs. Nein</li> <li>• International Staging System (ISS) Stufe bei Screening: I oder II vs. III</li> </ul>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><b>Studienprotokoll – Version 14. September 2012 (Amendment 1)</b></p> <p>Dieses Protokoll-Amendment adressiert Rückmeldungen von Zulassungsbehörden und stellt Inkonsistenzen klar.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Erhebungszeitpunkte von EORTC-QLQ-C30, EQ-5D und EORTC-MY-20</li> <li>b. Zeitplan der Erhebung von Pharmakokinetik-Daten</li> <li>c. Dauer der Erhebung und Beurteilung von neuen oder sich verschlechternden skelettalen Ereignissen</li> <li>d. Prophylaktische Antikoagulation mit Aspirin (Einschlusskriterium)</li> <li>e. Möglichkeit zur Anwendung von niedermolekularem Heparin für Patienten mit tiefen Beinvenenthrombosen in der Anamnese (Einschlusskriterium)</li> <li>f. Akzeptables Ausmaß der Wiederherstellung von vorhergehender Chemotherapie (Ausschlusskriterium)</li> <li>g. Systemische Begleiterkrankungen oder andere schwere Begleiterkrankungen (Ausschlusskriterien)</li> <li>h. Maßnahmen zur Dosismodifikation</li> <li>i. Genesung von Nebenwirkungen vor Beginn eines neuen Therapiezyklus</li> <li>j. Maßnahmen zur Dosismodifikation aufgrund von nicht-hämatologischen Nebenwirkungen, für die ein Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet wird</li> <li>k. Erhebung der Schmerz-Beurteilung mittels BPI-SF und 24-Stunden-Analgetika-Formblatt</li> <li>l. Radiographische Krankheitsbeurteilung für Patienten mit extramedullärer Erkrankung</li> </ol>

		<p>m. Nutzung von Knochenmarksaspirat zur Bestätigung von vollständigem Ansprechen (CR) und/oder progressiver Erkrankung</p> <p>n. Radiographische Krankheitsbeurteilung alle 8 Wochen innerhalb des progressionsfreien Follow-Up-Intervalls</p> <p>o. Erhebung und Berichtswesen von SUE mit Zusammenhang zur Studienmedikation während des Follow-Up-Zeitraums nach Behandlung</p> <p>p. Änderung der Häufigkeit der skelettalen Bildgebung und Spezifizierung der akzeptablen Alternativmethoden für skelettale Bildgebung</p> <p>q. Ergänzung einer Analyse zum Schmerzansprechen</p> <p>r. Aktualisierung der Definition der Schmerzprogression</p> <p>s. Korrektur der Funktion des unabhängigen Komitees für das Daten-Monitoring (IDMC)</p> <p>t. Aktualisierung der Version der einheitlichen Kriterien für das Therapieansprechen der International Myeloma Working Group (IMWG) in Abschnitt 15.10 von Version 2006 auf Version 2011</p> <p><b>Studienprotokoll – Version 27. November 2013 (Amendment 2, nur für China)</b></p> <p>Die primäre Rationale für dieses Amendment ist die Erweiterung der globalen Studie C16010 um zusätzliche Zentren in China. Dieses Amendment beschreibt die Modifikationen der Original-Studienprozeduren speziell für jene Patienten, die über die neu hinzugewonnenen chinesischen Zentren eingeschlossen werden. Chinesische Patienten, die vor dem 2. Amendment eingeschlossen wurden, sind nicht betroffen. Nach Abschluss der Rekrutierung der im Original-Protokoll geplanten 703 Patienten sollen ca. 120 weitere Patienten in die Studie eingeschlossen werden.</p> <p>Die Ziele des 2. Amendments sind:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Einfügen zusätzlicher Hintergrundinformation zum Multiplen Myelom.</li> </ol>
--	--	---

		<ol style="list-style-type: none"> <li>2. Klarstellung, des primären Studienziels.</li> <li>3. Anpassung der Patientenzahl auf 120, die im Rahmen des Amendments zu rekrutieren sind.</li> <li>4. Anpassung des Pharmakokinetik (PK)-Studienziels und des entsprechenden Endpunktes, um die Häufigkeit der PK-Untersuchungen zu erhöhen und eine vollständige PK Untersuchung in 30 Patienten durchzuführen.</li> <li>5. Entfernung sekundärer Studienziele (sowie der zugehöriger Endpunkte und Prozeduren) die nicht direkt zur Charakterisierung der Wirksamkeit und Sicherheit von MLN9708 beitragen.</li> <li>6. Anpassung der Studiendauer.</li> <li>7. Anpassung der Zeit und Anzahl der Ereignisse, die für die primäre Analyse des PFS benötigt werden.</li> <li>8. Anpassung der Zeit und Anzahl der Ereignisse, die für die primäre Analyse des OS benötigt werden.</li> <li>9. Entfernung der 2 Interimsanalysen</li> <li>10. Anpassung der Einschlusskriterien, um chinesische Patienten zu spezifizieren.</li> <li>11. Anpassung der Analyse-Populationen, um spezifisch für die Erweiterung zu sein.</li> <li>12. Genauere Darstellung der Vorgehensweise des independent data monitoring committees (IDMC).</li> </ol> <p><b>Studienprotokoll – Version 8. Juli 2014 (Amendment 3)</b></p> <p>In diesem Amendment wurde eine weitere Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS) hinzugefügt. Die im Original-Protokoll geplante erste (und zu vor als final geplante) PFS-Analyse wird anstatt bei 234 Ereignissen zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt, wenn ca. 262 PFS-Ereignisse eingetreten sind. Mit diesem Amendment wurde eine zweite PFS-Analyse nach Eintritt von 365 Ereignissen ergänzt. Falls die erste (Interim-) Analyse des PFS (bei 262 Ereignissen) statistisch signifikant ist, wird die zweite Analyse des PFS (bei 365 Ereignissen) nur einen nicht inferentiellen Charakter haben. Das Amendment 3 hat</p>
--	--	---

		<p>keinen Einfluss auf die gemäß Amendment 2 geplanten Analysen.</p> <p>Die Zeitpunkte der PFS-Analysen werden ebenfalls als erste und zweite Interim-Analysen des Gesamtüberlebens (OS) herangezogen.</p> <p>Ziele des 3. Amendments sind:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hinzufügen einer zusätzlichen Interimsanalyse und entsprechende Erweiterung der Abschnitte zur Statistik und quantitativen Analyse. Darüber hinaus Hinzufügen von Abschätzungen zur Berechnung der Stichprobengröße für das PFS.</li> <li>2. Streichung des nicht interferentiellen Tests des PFS im Rahmen der im Original-Protokoll geplanten Interimsanalyse.</li> <li>3. Reklassifizierung der sekundären Biomarker-bezogenen Studienziele als explorative Studienziele.</li> <li>4. Entfernung der Untersuchung spezifischer Mutationen der PI3K Signalkaskade und hinzufügen der Aussage, dass eine gleichwertige Untersuchung in Tumorproben von Patienten durchgeführt wird, die initial auf die Behandlung angesprochen haben jedoch einen Rückfall erlitten.</li> <li>5. Anpassung der Einschlusskriterien um die aktuellen Verhütungszeiträume der Standard Einwilligungserklärung zu berücksichtigen</li> <li>6. Präzisierung der Anwendungsrichtlinien für Lenalidomid</li> <li>7. Anpassung der Richtlinien für die Modifikation der Lenalidomid-Behandlung</li> <li>8. Anpassung der Schweregrade gastrointestinaler und metabolischer unerwünschter Ereignisse in der Richtlinie zur Anpassung der Dexamethason bezogenen Behandlung</li> <li>9. Anpassung der Richtlinien zur Modifikation der Dexamethason Dosis</li> <li>10. Klärung der Zuständigkeit des zentralen und lokaler Laboratorien bei der Beurteilung der Teilnahmeberechtigung und des</li> </ol>
--	--	---

		<p>Krankheitsprogresses</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>11. Darstellung, dass nach Messung des M-Proteins und der freien Leichtketten eine Erfassung des Ansprechens entsprechend der IMWG Kriterien durchgeführt wird</li> <li>12. Anpassung der Kriterien für die Beendigung der Behandlung</li> <li>13. Klarstellung, dass der Prüfarzt eine Begründung für das Absetzen eines Patienten von der Studienmedikation angeben muss</li> <li>14. Klarstellung, dass die ITT-Population für PRO Endpunkte verwendet wird</li> <li>15. Ersetzen der „time to pain response“ mit „duration of pain response“ inklusive einer Beschreibung wie die Daten zusammengefasst werden</li> <li>16. Hinzufügen, dass das IDMC über alle Fälle neuer Krebserkrankungen in Kenntnis gesetzt wird</li> <li>17. Angabe der Version der verwendeten IMWG Ansprechkriterien und Anpassung der Beschreibung des VGPR in Bezug auf Plasmozytome</li> </ol> <p><b>Studienprotokoll – Version 27. August 2014 (Amendment 4)</b> Dieses Amendment beschreibt die Modifikationen nach Amendment 3, die auch auf die eingeschlossenen Patienten nach Amendment 2 zutreffen.</p> <p><b>Studienprotokoll – Version 23. Dezember 2015 (Amendment 5)</b> Grund für dieses Amendment (das sich ausschließlich auf die chinesische Erweiterungsstudie CCS bezieht) ist die Vorgabe, dass alle Studienteilnehmer eine prophylaktische antivirale Therapie erhalten müssen, um eine Reaktivierung von Herpes zoster-Viren zu verhindern.</p> <p><b>Studienprotokoll – Version 12. Dezember 2016 (Amendment 6)</b> In diesem Amendment wurde festgelegt, dass die PFS-Nachbeobachtung für Patienten, die noch unter Therapie sind, beendet wird, da der primäre Endpunkt Progressionsfreies Überleben zu vor erreicht</p>
--	--	--

		<p>worden war. Folglich werden Endpunkte, die sich auf das Ansprechen der Krankheit beziehen (d.h. PFS, Ansprechrate, Zeit bis zum Progress) nicht mehr erhoben; dies bedeutet auch, dass alle Daten zum Ansprechen (d. h. Blut-, Serum- und Urinproben zur Beurteilung des Ansprechens) nicht mehr gesammelt und an das Zentrallabor geschickt werden, um die Belastung der Studienteilnehmer zu minimieren und unnötige Prozeduren zu vermeiden. Ein anderer wesentlicher Grund für das Amendment war die Aufhebung der „futility boundaries“ für das OS in der dritten Interimsanalyse, um die Erhebung ausreichender Langzeitsicherheitsdaten sicherzustellen und um einen möglichen vorzeitigen Abbruch der OS-Evaluierung zu verhindern.</p>
4	Probanden / Patienten	<p>Die Patientenpopulation bestand aus erwachsenen Männern und Frauen mit bestätigter Diagnose eines Multiplen Myeloms und einer bis drei vorherigen Therapien, die die Einschlusskriterien erfüllten.</p> <p>Gemäß Original-Studienprotokoll wurden insgesamt 722 Patienten in die Studie randomisiert.</p>

<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/ Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u>  Jeder Patient musste die folgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie eingeschlossen werden zu können:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Männliche oder weibliche Patienten <math>\geq 18</math> Jahre.</li> <li>2. Diagnose des Multiplen Myeloms anhand der Standard-Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG, aktuell oder bei Erstdiagnose, siehe Abschnitt 15.2 des Studienprotokolls)  Anmerkung: Bei Erstdiagnose muss ein symptomatisches Multiples Myelom bestanden haben. Im Rezidiv war keine symptomatische Erkrankung erforderlich.</li> <li>3. Patienten mussten eine messbare Erkrankung aufweisen, definiert anhand mindestens eines der folgenden drei Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>- M-Protein im Serum <math>\geq 1</math> g/dL (<math>\geq 10</math> g/L).</li> <li>- M-Protein im Urin <math>\geq 200</math> mg/24 Stunden.</li> <li>- Bestimmung des Verhältnisses freier Leichtketten (FLC) im Serum <math>\geq 10</math> mg/dL (<math>\geq 100</math> mg/L), insofern das FLC-Verhältnis im Serum auffällig war.</li> </ul> </li> </ol>
-----------	---	---



		<p>4. Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom mit ein bis drei Vortherapien.</p> <p>Anmerkung: Diese Patientenpopulation schloss die folgenden drei Patientenkategorien ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patienten, die nach ihrer (ihren) vorherigen Therapie(n) ein Rezidiv entwickelten, aber nicht refraktär auf irgendeine der Vortherapien waren.</li> <li>- Patienten, die refraktär auf ihre (alle) vorherige(n) Therapie(n) waren (Patienten, die nie auf eine erhaltene Therapie angesprochen hatten).</li> <li>- Patienten, die ein Rezidiv nach mindestens einer vorherigen Therapie entwickelt hatten UND zusätzlich refraktär auf mindestens eine vorherige Therapie waren.</li> </ul> <p>Zum Zwecke dieser Studie ist refraktäre Erkrankung definiert als Krankheitsprogression unter Behandlung oder innerhalb von 60 Tagen nach Erhalt der letzten Dosis einer gegebenen Therapie. Eine Therapielinie ist definiert als ein Zyklus (oder mehrere Zyklen) eines geplanten Behandlungsprogramms. Dies konnte bestehen aus einem oder mehreren geplanten Zyklus/Zyklen einer Mono- oder Kombinationstherapie sowie aus einer geplanten sequenziellen Anwendung von Therapien. Zum Beispiel wurde ein geplanter Behandlungsansatz bestehend aus einer Induktion, gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation und einer Erhaltungstherapie, als eine Therapielinie berücksichtigt.</p> <p>Autologe und allogene Transplantationen waren erlaubt.</p> <p>5. Patienten mussten die folgenden Labor-Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Absolute Anzahl Neutrophile (ANC) <math>\geq 1000/\text{mm}^3</math> und Thrombozyten <math>\geq 75,000/\text{mm}^3</math>. Thrombozytentransfusionen, die innerhalb von drei Tagen vor Randomisierung dazu verabreicht wurden, um dem Patienten den Einschluss in diese Studie zu ermöglichen, waren nicht erlaubt.</li> <li>- Gesamt-Bilirubin <math>\leq 1,5 \times</math> der oberen Normwertgrenze (ULN).</li> <li>- Alanin-Aminotransferase (ALT) und</li> </ul>
--	--	---

		<p>Aspartat-Aminotransferase (AST) <math>\leq 3 \times</math> ULN.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Berechnete Kreatinin-Clearance <math>\geq 30</math> ml/min (siehe Abschnitt 5.3 des Studienprotokolls)</li> </ul> <p>Anmerkung: Patienten mit niedriger Kreatinin-Clearance <math>\leq 60</math> ml/min (oder <math>\leq 50</math> ml/min, entsprechend der Lenalidomid-Fachinformation bzw. lokaler Praxis) mussten eine reduzierte Lenalidomid-Dosis von 10 mg pro Tag an den Tagen 1 bis 21 des 28-tägigen Zyklus erhalten. Die Lenalidomid-Dosis konnte nach zwei Zyklen auf 15 mg pro Tag an den Tagen 1 bis 21 eines 28-tägigen Zyklus erhöht werden, falls der Patient kein Ansprechen auf die Behandlung zeigte und die Therapie vertrug. Bei Normalisierung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <math>&gt; 60</math> ml/min oder <math>&gt; 50</math> ml/min, entsprechend der Lenalidomid-Fachinformation bzw. lokaler Praxis) und insofern der Patient die Therapie weiterhin vertrug, konnte die Lenalidomid-Dosis auf 25 mg pro Tag erhöht werden.</p> <p>6. ECOG Performance Status von 0, 1 oder 2 (siehe Abschnitt 15.1 des Studienprotokolls).</p> <p>7. Patienten, die zuvor eine allogene Transplantation erhalten haben, durften keine Graft-versus-Host Erkrankung entwickelt haben.</p> <p>8. Weibliche Patienten, die:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vor der Screening-Visite mindestens 24 Monate postmenopausal waren, ODER</li> <li>- Chirurgisch steril waren, ODER</li> <li>- Potenziell gebärfähig waren, mussten: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Einen negativen Schwangerschaftstest mit einer minimalen Sensitivität von 25 mIU/ml innerhalb von 10 bis 14 Tagen und nochmals innerhalb von 24 Stunden vor Beginn des ersten Therapiezyklus mit Lenalidomid durchführen lassen, bei Einhaltung einer strengen Enthaltensamkeit, insofern dies mit dem bevorzugten und üblichen Lebensstil der Patientin vereinbar war (Periodische Abstinenz einschließlich Kalender-, Ovulations-Thermometer- und Post-Ovulations-Methoden waren keine erlaubten Verhütungsmethoden) ODER</li> <li>b) Begannen die Anwendung von zwei zuverlässigen Verhütungsmethoden gleichzeitig (eine hocheffektive und eine</li> </ul> </li> </ul>
--	--	--

		<p>zusätzlich wirksame Methode) mindestens 28 Tage vor Beginn der Studienmedikation und bis mindestens 90 Tage nach Erhalt der letzten Dosis Studienmedikation und erklärten sich zu fortlaufenden Schwangerschaftstests bereit,</p> <p>UND</p> <p>Stimmten der Einhaltung der Richtlinien des Rev Assist program (USA), Rev Aid program (Kanada), iAccess program (Australien), RevMate program (Japan) oder des Lenalidomide Pregnancy Risk Minimisation Plan zu, wie im Studienhandbuch ausgewiesen (alle anderen Teilnehmer, die nicht die kommerzielle Bereitstellung nutzten).</p> <p>Männliche Patienten, auch wenn chirurgisch sterilisiert, (z. B. Z.n. Vasektomie), die:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ihre Zustimmung gaben zur Einhaltung einer strengen Abstinenz, insofern dies mit dem bevorzugten und üblichen Lebensstil des Patienten vereinbar war (Periodische Abstinenz einschließlich Kalender-, Ovulations- Thermometer- und Post-Ovulations-Methoden waren keine erlaubten Verhütungsmethoden), ODER</li> <li>- Ihre Zustimmung gaben zur Anwendung einer wirksamen Barriere-Verhütungsmethode über die gesamte Studiendauer und 90 Tage nach Erhalt der letzten Dosis Studienmedikation, falls deren Partnerin im gebärfähigen Alter war, auch nach erfolgreicher Durchführung einer Vasektomie,</li> </ul> <p>UND</p> <p>Stimmten der Einhaltung der Richtlinien des Rev Assist program (USA), Rev Aid program (Kanada), iAccess program (Australien), RevMate program (Japan) oder des Lenalidomide Pregnancy Risk Minimisation Plan zu, wie im Studienhandbuch ausgewiesen (alle anderen Teilnehmer, die nicht die kommerzielle Bereitstellung nutzten).</p> <p>9. Mussten für eine prophylaktische antikoagulative Begleitmedikation mittels Aspirin (81 bis 325 mg pro Tag (oder 40 mg Enoxaparin subkutan pro Tag (oder Äquivalent), im Falle einer Aspirin-Allergie) geeignet sein, entsprechend dem Therapiestandard der veröffentlichten Fachliteratur oder der jeweiligen Institution</p> <p>Anmerkung: Für Patienten mit einer tiefen</p>
--	--	--

		<p>Venenthrombose in der Anamnese war die Gabe von niedrigmolekularem Heparin verpflichtend</p> <p>10. Eine freiwillig erteilte schriftliche Einverständniserklärung muss vorgelegt haben vor Durchführung jeglicher studienrelevanter Prozeduren, die nicht Bestandteil der standardmäßigen medizinischen Versorgung sind (einschl. dem Verständnis, dass die Erklärung jederzeit vom Patienten ohne nachteilige Auswirkungen auf die weitere medizinische Versorgung zurückgenommen werden kann).</p> <p>11. Bereitschaft und Fähigkeit des Patienten zur Erfüllung des Zeitplans der Studienvisiten und andere Protokoll-Anforderungen</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u> Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, sollten nicht in die Studie randomisiert werden:</p> <p>1. Patienten, die refraktär auf eine Lenalidomid- oder Proteasom-Inhibitor-basierte Therapielinie waren Anmerkung: Refraktäre Erkrankung war definiert als Krankheitsprogression unter Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach Gabe der letzten Dosis einer Therapie. Patienten, die nach mehr als 60 Tagen nach der letzten Dosis der verabreichten Therapie einen Krankheitsprogress aufzeigten, waren als rezidierte Patienten für einen Studieneinschluss geeignet. Patienten, die auf eine Thalidomid-basierte Therapie refraktär waren, waren für einen Studieneinschluss geeignet.</p> <p>2. Weibliche Patienten, die stillten oder schwanger waren.</p> <p>3. Keine vollständige Genesung (<math>\leq</math> Grad 1 Toxizität) von den Auswirkungen einer vorherigen Chemotherapie (außer Alopezie), unabhängig davon, wie lange diese zurückliegt.</p> <p>4. Größerer chirurgischer Eingriff innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung.</p>
--	--	---

		<p>5. Bestrahlung innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung.</p> <p>6. Befall des Zentralnervensystems.</p> <p>7. Infektion, die eine systemische Antibiotika-Therapie erfordert, oder andere schwerwiegende Infektion innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung</p> <p>8. Diagnose von: Waldenström Markroglobulinämie, POEMS Syndrom, Plasmazell-Leukämie, primäre Amyloidose, Myelodysplastisches Syndrom oder Myeloproliferatives Syndrom.</p> <p>9. Nachweis einer bestehenden unkontrollierten kardiovaskulären Erkrankung, einschl. unkontrollierter Hypertonie, unkontrollierter Herzrhythmusstörung, symptomatischer kongestiver Herzinsuffizienz, instabiler Angina oder Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor Randomisierung.</p> <p>10. Systemische Behandlung mit starken Inhibitoren von Cytochrome P450 (CYP) 1A2 (CYP1A2) (Fluvoxamin, Enoxacin, Ciprofloxacin), starken Inhibitoren von CYP3A (Clarithromycin, Telithromycin, Itraconazol, Voriconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Posaconazol) oder starken CYP3A-Induktoren (Rifampin, Rifapentin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital), oder Anwendung von Ginkgo biloba oder Johanneskraut innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung in die Studie.</p> <p>11. Bestehende oder aktive systemische Infektion, aktive Hepatitis B oder C Virusinfektion oder bekannte HIV-Infektion.</p> <p>12. Systemische Begleiterkrankungen oder andere schwere Begleitzustände, die nach Beurteilung des Prüfarztes gegen eine Eignung des Patienten für den Einschluss in diese Studie sprechen oder die die adäquate Beurteilung der Sicherheit und Toxizität der verschriebenen Regime (z. B. periphere Neuropathie Grad 1 mit Schmerzen oder <math>\geq</math> Grad 2, aus jeglicher Ursache) signifikant stören.</p>
--	--	---

		<p>13. Limitierte Compliance hinsichtlich der Studienanforderungen aufgrund psychiatrischer Erkrankung oder sozialer Situation.</p> <p>14. Bekannte Allergie gegenüber der Studienmedikation, deren Analoga oder Hilfsstoffen in den verschiedenen Wirkstoff-Formulierungen.</p> <p>15. Unvermögen zum Schlucken der oralen Medikation, Unvermögen oder Unwillen zur Einhaltung der Anforderungen an die Medikamenteneinnahme oder gastrointestinaler Zustand, der die orale Absorption oder die Verträglichkeit der Behandlung stören könnte.</p> <p>16. Diagnose oder Behandlung einer anderen malignen Erkrankung innerhalb von 2 Jahren vor Randomisierung oder zuvor diagnostizierte weitere maligne Erkrankung und Nachweis einer Resterkrankung. Patienten mit nicht-melanösem Hautkrebs oder in situ-Karzinom wurden nicht ausgeschlossen, insofern diese vollständig entfernt worden sind.</p>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Helgi van de Velde, MD, PhD (Millennium Pharmaceuticals, Inc., 40 Landsdowne Street, Cambridge, MA 02139); Die Studie wurde in 26 Ländern durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Europa: 91 Zentren</li> <li>• Asiatisch-Pazifische Region: 35 Zentren</li> <li>• 11 Zentren in China gem. Amendment 2</li> <li>• Nordamerika: 21 Zentren</li> </ul>

5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><b>Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason</b>  Ixazomib 4 mg an den Tagen 1, 8 und 15 des 28-Tage-Zyklus  Lenalidomid 25 mg täglich an den Tagen 1-21 des 28-Tage-Zyklus  Dexamethason 40 mg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 des 28-Tage-Zyklus  Alle Wirkstoffe werden oral eingenommen.</p> <p><b>Placebo + Lenalidomid + Dexamethason</b>  Placebo an den Tagen 1, 8 und 15 des 28-Tage-Zyklus  Lenalidomid 25 mg täglich an den Tagen 1-21 des 28-Tage-Zyklus  Dexamethason 40 mg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 des 28-Tage-Zyklus  Alle Wirkstoffe werden oral eingenommen.</p> <p>Die Therapie wurde fortgeführt bis zum Eintritt eines Progresses oder inakzeptabler Toxizität, was als erstes zutrifft.  Dosismodifikationen aufgrund von Nebenwirkungen waren für alle verabreichten Wirkstoffe zulässig.  Patienten mit geringer Kreatinin-Clearance (<math>\leq 60</math> ml/min bzw. <math>\leq 50</math> ml/min entsprechend der Lenalidomid-Fachinformation oder klinischer Praxis) erhielten Lenalidomid in der Dosierung von 10 mg pro Tag an den Tagen 1-21 des 28-Tage-Zyklus. Eine Lenalidomid-Dosiseskalation auf 15 mg bzw. 25 mg pro Tag war je nach Verträglichkeit und Entwicklung der Nierenfunktion erlaubt.</p>
6	Zielkriterien	

6a	<p>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>	<p><b>Primäres Zielkriterium:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PFS;</li> </ul> <p><b>Wesentliche sekundäre Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- OS,</li> <li>- OS bei Patienten mit del(17);</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ansprechen nach IMWG</li> <li>- Dauer des Ansprechens,</li> <li>- TTP,</li> <li>- Sicherheit,</li> <li>- Schmerzansprechen,</li> <li>- Lebensqualität,</li> <li>- PFS und OS bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik wie t(4;14), t(14;16), +1q21, del(13) oder del(17)</li> <li>- Einfluss Proteasom- und NF-κB-bezogener Gene (PSMB1, TRAF-3)</li> <li>- Pharmakokinetik</li> </ul> <p><b>Definition:</b></p> <p><b>PFS:</b> Zeit ab Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression basierend auf zentralen Laborergebnissen und den IMWG-Kriterien bei Beurteilung durch ein unabhängiges Review-Komitee (IRC), oder bis zum Tod, was als erstes eintritt;</p> <p><b>OS:</b> Zeit ab Randomisierung bis zum Tod;</p> <p><b>Ansprechen nach IMWG:</b>  <b>Gesamtansprechrate (ORR):</b> Anteil der Patienten mit CR + VGPR und PR, nach IMWG-Kriterien;  Anteil der Patienten mit CR + VGPR, nach IMWG;</p> <p><b>Dauer des Ansprechens:</b> Zeit ab erster Dokumentation eines Ansprechens bis zum Zeitpunkt der ersten Dokumentation eines Progresses;</p> <p><b>TTP:</b> Zeit ab Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Dokumentation eines Progresses;</p> <p><b>Sicherheit:</b> ECOG Performance Scores, UE, SUE, Bewertung klinischer Laborparameter;</p> <p><b>Schmerzansprechen:</b> Anteil der Patienten mit Schmerzansprechen, definiert anhand validierter Auswertungen des Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) und des Analgetika-Gebrauchs</p> <p><b>Lebensqualität:</b> Vergleich der Veränderungen ab Baseline und jeder</p>
----	---	--



		<p>anschließenden Erhebung anhand der validierten Instrumente EORTC QLQ-C30 und MY-20 in Bezug auf den globalen Gesundheitsstatus, Funktionen und Symptome;</p> <p><b>Erhebungsmethodik und -zeitpunkte:</b> Für den Review aller im Rahmen der Studie vorgenommenen Krankheitsbeurteilungen und zur Bestimmung des Krankheitsstatus (Ansprechen und Progress) wurde ein unabhängiges Review-Komitee (IRC) eingesetzt.</p> <p>Symptom-gerichtete körperliche Untersuchung: Tag 1 jedes Zyklus ab Zyklus 2 (bzw. im Follow-Up-Zeitraum alle 4 Wochen) bis zum Eintritt eines Progress‘ oder Tod</p> <p>PFS: einmal pro Zyklus; nach Behandlungsende Follow-Up alle 4 Wochen</p> <p>OS: einmal pro Zyklus; nach Behandlungsende Follow-Up alle 12 Wochen</p> <p>ECOG Performance Score: Tag 1 jedes Zyklus ab Zyklus 2 (bzw. im Follow-Up-Zeitraum alle 4 Wochen) bis zum Erreichen des PFS</p> <p>UE: Fortlaufende Dokumentation ab erster Dosis Studienmedikation bis 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis</p> <p>SUE: Fortlaufende Dokumentation ab Erteilung der Einwilligungserklärung bis 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis</p> <p>Laborparameter: Tag 1 jedes Zyklus (bzw. im Follow-Up-Zeitraum alle 4 Wochen) bis zum Behandlungsende, hämatologische Laborwerte wurden in den ersten 3 Zyklen wöchentlich erhoben</p> <p>BPI-SF und Analgetika-Gebrauch: Tag 1 jedes Zyklus ab Zyklus 2 (bzw. im Follow-Up-Zeitraum alle 4 Wochen) bis zum Eintritt eines Progress‘ oder Tod</p> <p>Lebensqualität: Tag 1 jedes Zyklus (bzw. im Follow-Up-Zeitraum alle 4 Wochen) bis zum Versterben.</p>
--	--	--

<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Mit Amendment 2 des Studienprotokolls (Version 27. November 2013) werden die sekundären Studienziele (sowie der zugehöriger Endpunkte und Prozeduren) reduziert. Die Messung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der Zytogenetik entfällt für die Patienten, die im Rahmen des Amendment 2 rekrutiert wurden.</p> <p>Mit dem Amendment 3 (Version 08.07.2014) wurde eine weitere Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS) hinzugefügt. Die im Original-Protokoll geplante erste (und zuvor als final geplante) PFS-Analyse wird anstatt bei 234 Ereignissen zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt, wenn ca. 262 PFS-Ereignisse eingetreten sind. Damit wird die in zwei anderen laufenden Phase 3 Studien im Indikationsgebiet beobachtete Verzögerung des Ereigniseintritts berücksichtigt. Die zusätzliche PFS-Analyse wird nach Eintritt von 365 Ereignissen durchgeführt. Falls die erste (Interim-) Analyse des PFS (bei 262 Ereignissen) statistisch signifikant ist, wird die zweite Analyse des PFS (bei 365 Ereignissen) nur einen nicht-inferentiellen Charakter haben.</p> <p>Die Zeitpunkte der PFS-Analysen werden ebenfalls als erste und zweite Interim-Analysen des Gesamtüberlebens (OS) herangezogen.</p> <p>Das Amendment 4 (Version 27.08.2014) beschreibt die Modifikationen nach Amendment 3, die auch auf die Erweiterung nach Amendment 2 zutreffen.</p>
<b>7</b>	Fallzahl	

7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlplanung für die Größe der gesamten Studienpopulation wurde mit einer Power von 80% bezogen auf den Endpunkt OS berechnet. Die Studie war auch für die PFS-Testung adäquat gepowert.</p> <p><b>OS:</b> Die Parameter der Fallzahlplanung für OS sind ein zweiseitiger Test mit dem Signifikanzlevel <math>\alpha = 0.05</math>, eine Power von 80% und ein erwartetes OS für den Kontrollarm von 30 Monaten und für den Verum-Arm von 39 Monaten (unter Annahme einer exponentiellen Verteilung und einem Hazard Ratio von 0,77). Insgesamt sollten 703 Patienten im Verhältnis 1:1 in die zwei Studienarme randomisiert werden, bei Annahme einer Rekrutierung von ca. 13 Patienten pro Monat in den ersten sechs Monaten, ca. 45 Patienten pro Monat danach und einer Drop-Out-Rate von ca. 10% in Monat 35. Mit einem beobachteten HR von 0,833 (z. B. bei medianem OS im Kontrollarm von 30 Monaten vs. 36 Monaten unter Verum, 20% Verbesserung), ist die finale Analyse bei 486 Ereignissen für Tod statistisch signifikant.</p> <p><b>PFS:</b> Bei Annahme eines HR von 0,728 (medianes PFS von 15 Monaten im Kontrollarm vs. 20,6 Monaten unter Verum) sind 365 PFS Ereignisse erforderlich (85% Power, zweiseitiges alpha von 0,05). Diese erste IA der Studie erlaubt es, den Nutzen hinsichtlich PFS zu zeigen. Mit einem beobachteten HR von 0,743 (z. B. medianes PFS von 15 Monaten im Kontrollarm vs. 20,2 Monaten unter Verum) ist die Analyse bei 262 Ereignissen für Progression oder Tod statistisch signifikant.</p> <p><b>Erweiterung gem. Amendment 2:</b> Die Fallzahlen wurden anhand örtlicher Regularien festgelegt.</p>
----	-------------------------------------	--

<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es waren drei Interim-Analysen (IA) und eine finale Analyse geplant. Nur wenn die Testung auf PFS in der ersten IA statistisch signifikant ist, wird die Testung auf OS durchgeführt. Ist die Testung auf PFS in der ersten IA nicht statistisch signifikant, wird die Testung auf PFS in der zweiten IA durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Geplante 1. Interim-Analyse (IA) bei ca. 262 PFS-Ereignissen (IRC Beurteilung): Erste PFS-Analyse und 1. IA für OS; Falls die PFS-Analyse nicht signifikant ist (<math>p \geq 0,0163</math>), erfolgt die finale PFS-Analyse nach ca. 365 Ereignissen.</li> <li>- Geplante 2. Interim Analyse bei ca. 365 PFS-Ereignissen (IRC Beurteilung): (Finale) PFS-Analyse und 2. IA für OS; falls die erste PFS-Analyse bereits statistisch signifikant war, wird die zweite PFS-Analyse als nicht-inferentielle Testung durchgeführt; falls sowohl die erste als auch die zweite PFS-Analyse nicht statistisch signifikant waren, wird die Studie aufgrund Erfolglosigkeit beendet und keine weitere Testung vorgenommen.</li> <li>- Geplante 3. Interim Analyse für OS bei ca. 322 Ereignissen für Tod (ca. 2/3 der geplanten Ereignisse, Futility-Analyse); Studienabbruch bei Überschreiten der Futility-Grenze;</li> </ul> <p>Finale Analyse für OS bei 486 Ereignissen.</p> <p>Für die Erweiterung gem. Amendment 2 war die primäre PFS-Analyse entweder 18 Monate nach Einschluss des ersten Patienten oder nach 60 Ereignissen bei diesen Patienten geplant. Zum Zeitpunkt der primären PFS-Analyse wird das IDMC eine Empfehlung in Bezug auf die Fortsetzung der Erweiterung geben.</p>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral unter Verwendung eines interactive voice response system (IVRS).
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung erfolgte zentral unter Verwendung eines interactive voice response system (IVRS).</p> <p>Stratifizierungsfaktoren waren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 vs. 2 oder 3 Vortherapien</li> <li>- Vorherige Proteasom-Inhibitor-Exposition ja vs. nein</li> </ul> <p>ISS Stufe bei Screening I oder II vs. III</p>

<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/ Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Innerhalb eines Prüfzentrums wurden die Patienten streng sequenziell randomisiert, sobald sie die Einschlusskriterien für die Randomisierung erfüllten. Patienten, die die Studie abbrachen, durften nicht erneut rekrutiert werden und der Randomisierungs-Code durfte nicht nochmals verwendet werden. Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das gesamte Studienpersonal war hinsichtlich der Zuordnung zu den Behandlungsarmen für die Dauer der Studie verblindet, einschließlich der Prüfarzte, des Personals in den Zentren, der Studienärzte und des Sponsors.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Das Randomisierungs-Schema wurde von einem Statistiker des Sponsors generiert, der nicht dem Studienteam angehörte. Vor der Dosierung wurde jedem Patienten eine Randomisierungs-Nummer zugeordnet. Die Randomisierung erfolgte zentral unter Verwendung eines interactive voice response system (IVRS).
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden/ Patienten und/ oder b) diejenigen, die die Intervention/ Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Verblindet</li> <li>b) Verblindet</li> <li>c) Verblindet</li> </ul> <p>Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das gesamte Studienpersonal war hinsichtlich der Zuordnung zu den Behandlungsarmen für die Dauer der Studie verblindet, einschließlich der Prüfarzte/Studienärzte, des Personals in den Zentren, und des Sponsors. Für den Review aller im Rahmen der Studie vorgenommenen Krankheitsbeurteilungen und zur Bestimmung des Krankheitsstatus (Ansprechen und Progress) wurde ein unabhängiges Review-Komitee (IRC) eingesetzt. Nur das unabhängige Statistik-Zentrum (ISC) und das IDMC haben Zugang zu entblindeten Patientendaten im elektronischen Datenerfassungssystem. Die regelmäßigen Sicherheitsanalysen werden vom ISC für das IDMC generiert. Drei formale Wirksamkeitsanalysen werden ebenso vom ISC für das IDMC durchgeführt.</p>

<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die randomisierte Studienmedikation Ixazomib bzw. Placebo wurde in Form von einheitlichen Hartkapseln verabreicht.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>PFS, OS, TTP:</b> Vergleich der Behandlungsarme mittels zweiseitigem stratifiziertem Log-Rank-Test, nicht adjustiertes stratifiziertes Cox-Modell zur Abschätzung der Hazard Ratios und der 95%-Konfidenzintervalle für die Behandlungseffekte anhand der Strata Kaplan-Meier-Überlebenskurven und Kaplan-Meier-Mediane einschl. der 95%-Konfidenzintervalle</p> <p>Sensitivitätsanalysen für PFS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PFS nach Beurteilung durch den Prüfarzt in der ITT Population</li> <li>- PFS nach Beurteilung durch das IRC in der Per Protocol Population</li> <li>- PFS nach Beurteilung durch das IRC in der ITT Population wird für verschiedene Zensurmechanismen angewendet (z. B. keine Zensur von Patienten, die die Studie zum Zwecke einer Stammzelltransplantation oder Aufnahme einer anderen Therapie abbrechen)</li> </ul> <p>Eine stufenweises Cox-Modell wird bzgl. PFS und OS zur Identifikation potenzieller prädiktiver Faktoren implementiert</p> <p><b>Ansprechen:</b> Stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Test zum Vergleich der ORR zwischen den Behandlungsarmen Logistisches Regressionsmodell zu Abschätzung der Behandlungseffekte bzgl. des Odds Ratio und des 95 % Konfidenzintervalls Es werden die Daten nach Beurteilung des IRC für diese Analysen verwendet. Die Beurteilung des Prüfarztes wird für eine Sensitivitätsanalyse herangezogen.</p> <p><b>Dauer des Ansprechens:</b> Deskriptive Zusammenfassung mittels Kaplan-Meier-Methode: Die Kaplan-Meier-Überlebenskurve und die Kaplan-Meier-Mediane werden für die beiden Behandlungsgruppen ermittelt.</p>

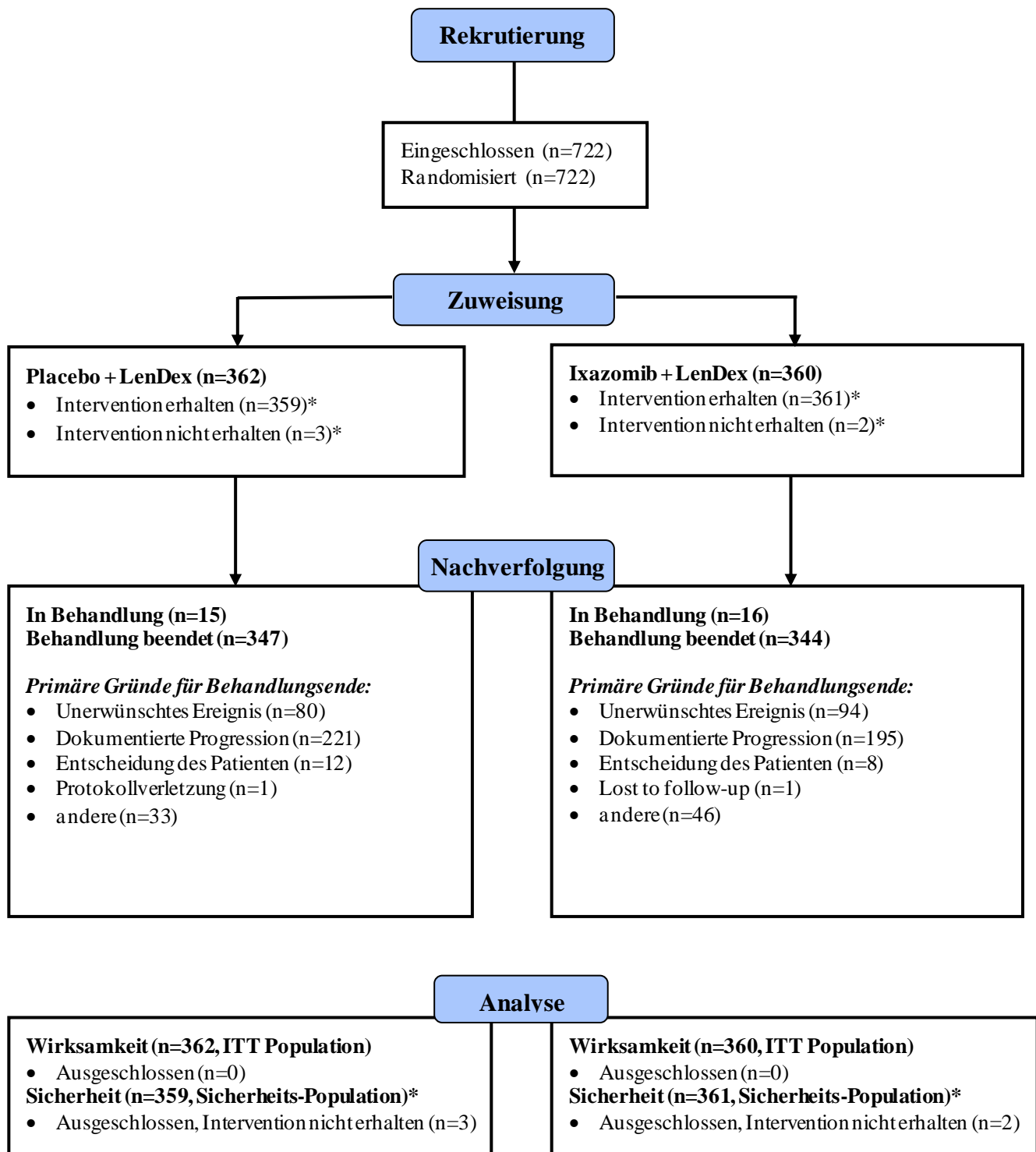
		<p><b>OS, PFS und ORR bei Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik:</b></p> <p>Es werden ähnliche Analysen wie in der ITT Population durchgeführt für die folgenden Populationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientengruppe mit einem einzelnen Hochrisiko-Merkmal: Patienten mit einem der folgenden zytogenetischen Merkmale: del(17), Translokation t(4;14) oder t(14;16)</li> <li>- Patienten mit del(17), die entweder nur del(17) oder zusammen mit t(4;14) oder t(14;16) aufweisen,</li> <li>- Patienten nur mit t(4;14),</li> <li>- Patienten nur mit t(14;16);</li> <li>- Zytogenetische Hochrisiko-Gruppe: Patienten mit irgendeinem der folgenden zytogenetischen Merkmale: del(17), Translokation t(4;14) oder t(14;16)</li> </ul>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjusted Analysen	<p>Für PFS werden Subgruppenanalysen hinsichtlich der Strata sowie bzgl. weiterer Faktoren wie Geschlecht, Abstammung, Region, Alter und diverse Krankheitscharakteristika (Zytogenetik, ISS, Anzahl und Art der Vortherapien, refraktär ja/nein, Nierenfunktion, Leberfunktion, ECOG) durchgeführt.</p> <p>Für OS werden Subgruppenanalysen bzgl. der Strata sowie bzgl. weiterer Faktoren wie Geschlecht, Abstammung, Alter und diverse Krankheitscharakteristika 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 a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Es wurden insgesamt 722 Patienten in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten wurden randomisiert. 360 Patienten wurden in den Kontroll-Arm, 362 Patienten in den Ixazomib-Arm randomisiert.</p> <p>b) Von den 362 Patienten, die in den Kontroll-Arm randomisiert wurden, erhielten 359 wie geplant die Studienmedikation. Die verbleibenden 3 Patienten erhielten irrtümlich <math>\leq 2</math> Zyklen Ixazomib anstelle von Placebo und wurden deshalb der Ixazomib Safety Population zugeordnet. Diese 3 Patienten verblieben in der Placebo ITT-Population.</p>

		<p>Von den 360 Patienten, die in den Ixazomib-Arm randomisiert wurden, erhielten 358 die Studienmedikation. Die 2 verbleibenden Patienten erhielten keine Dosis der Studienmedikation. Dies begründet sich durch ein SUE vor Behandlungsbeginn bei dem ersten Patienten und dem Widerruf der Einwilligungserklärung durch den zweiten Patienten. Die 2 Patienten ohne Gabe der Studienmedikation wurden aus der Ixazomib Safety Population ausgeschlossen.</p> <p>c) Für die Analyse des Primären Zielkriteriums anhand der ITT-Population wurden alle 722 randomisierten Patienten berücksichtigt. Dies entspricht der Definition der Original-ITT-Population der Studie C16010.</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>a) Behandlungsabbrüche zum Zeitpunkt des <u>finalen</u> Datenschnitts:</p> <p><b>IxaLenDex:</b>  <b>Behandlung beendet (n=344)</b>  Primärer Abbruchgrund:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE (n=94)</li> <li>• Einverständniserklärung zurückgezogen (n=8)</li> <li>• Lost to Follow-up (n=1)</li> <li>• Progress (n=195)</li> <li>• Andere Gründe (n=46)</li> </ul> <p><b>LenDex:</b>  <b>Behandlung beendet (n=347)</b>  Primärer Abbruchgrund:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE (n=80)</li> <li>• Einverständniserklärung zurückgezogen (n = 12)</li> <li>• Progress (n=221)</li> <li>• Andere Gründe (n=34)</li> </ul> <p>b) Behandlungsabbrüche zum Zeitpunkt des <u>zweiten</u> Datenschnitts:</p>



		<p><b>IxaLenDex:</b>  <b>Behandlung beendet (n = 271)</b>  Primärer Abbruchgrund:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE (n = 65)</li> <li>• Einverständniserklärung zurückgezogen (n = 11)</li> <li>• Protokollverletzung (n = 0)</li> <li>• Lost to Follow-up (n = 1)</li> <li>• Progress (n = 163)</li> <li>• Andere Gründe (n = 31)</li> </ul> <p><b>LenDex:</b>  <b>Behandlung beendet (n = 278)</b>  Primärer Abbruchgrund:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE (n = 57)</li> <li>• Einverständniserklärung zurückgezogen (n = 13)</li> <li>• Protokollverletzung (n = 1)</li> <li>• Lost to Follow-up (n = 0)</li> <li>• Progress (n = 184)</li> </ul> <p>Andere Gründe (n = 23)</p>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Der erste Patient wurde am 28.08.2012 in die Studie eingeschlossen.  Der letzte Patient wurde am 27.05.2014 in die Studie eingeschlossen.  Die erste Interimsanalyse erfolgte mit einem Datenschnitt zum 30.10.2014 für im Rahmen des Original-Protokolls rekrutierte Patienten.  Die zweite Interimsanalyse erfolgte für diese Patienten mit einem Datenschnitt zum 12.07.2015, die dritte Interimsanalyse mit einem Datenschnitt zum 25. Oktober 2017.  Die finale Analyse erfolgte nach 484 OS-Ereignissen (finaler Datenschnitt vom 28.09.2020).</p> <p>Die Studie ist beendet,</p>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde beendet, da die geplante Anzahl von 484 OS-Ereignissen für die finale OS-Analyse eingetreten waren.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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



\*Insgesamt gab es 3 Patienten, die in den LenDex-Arm randomisiert worden waren und in  $\leq 2$  Zyklen versehentlich mit Ixazomib behandelt wurden. Die Sicherheitsdaten dieser Patienten wurden dem Ixazomib-Regimen zugeordnet. Zudem erhielten 2 Patienten des IxaLenDex-Arms keine Dosis der Studienmedikation (SUE vor Behandlungsbeginn bzw. Widerruf der Einwilligungserklärung).

**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. Quellspezifische 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 4-102 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie C16010

**Studie: C16010**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht C16010	CSR

**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

Bei der Studie C16010 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, klinische Phase-3-Studie.

1.

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

**ja**     **unklar**     **nein**

Das Randomisierungs-Schema wurde von einem Statistiker des Sponsors generiert, der nicht dem Studienteam angehörte.

Vor der ersten Dosierung von Studienmedikation wurde jedem Patienten eine Randomisierungsnummer zugeordnet.

Die Randomisierung erfolgte zentral unter Verwendung eines interactive voice response system (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**

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das gesamte Studienpersonal war hinsichtlich der Zuordnung zu den Behandlungssamen für die Dauer der Studie verblindet, einschließlich der Prüf- und Studienärzte, des Personals in den Zentren und des Sponsors. Damit wurde ebenfalls die Verdeckung der Gruppenzuteilung bis hin zum Patienten sichergestellt.

Die Randomisierung erfolgte zentral unter Verwendung eines interactive voice response system (IVRS).

Die randomisierte Studienmedikation Ixazomib bzw. Placebo wurde in Form von (einheitlichen) Hartkapseln verabreicht.

**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

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja     unklar     nein

Die Datenerhebung zu allen Endpunkt folgte dem im Studienprotokoll festgelegten Zeitplan.

Für den Review aller im Rahmen dieser Studie vorgenommenen Krankheitsbeurteilungen und zur Bestimmung des Krankheitsstatus (Ansprechen und Progress) wurde ein unabhängiges Review-Komitee (IRC) eingesetzt.

Die Studiendurchführung einschließlich der Patientensicherheit wurde fortlaufend durch ein unabhängiges Daten-Monitoring Komitee (IDMC) überwacht.

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

ja     nein

Durch die doppelblinde Studiendurchführung und die Bewertung der Wirksamkeits-Parameter durch ein unabhängiges Gremium wurde eine weitestgehende Vermeidung jeglicher Verzerrungsaspekte gewährleistet.

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

**niedrig**       **hoch**

Durch die doppelblinde Studiendurchführung und die Bewertung der Wirksamkeits-Parameter durch ein unabhängiges Gremium wurde eine weitestgehende Vermeidung jeglicher Verzerrungsaspekte gewährleistet.

---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

### Endpunkt: Gesamtüberleben

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dem Endpunkterheber war die Studienarmzugehörigkeit des Patienten nicht bekannt.

---

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

**ja**       **unklar**       **nein**

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

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte streng nach ITT-Prinzip

---

#### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

**ja**       **unklar**       **nein**

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

Der Endpunkt war prädefiniert und wurde dem Studienprotokoll und SAP entsprechend erhoben, ausgewertet und ergebnisunabhängig berichtet

---

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

**ja**       **nein**

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

Die Art und die Anzahl an antineoplastischen Folgetherapien war zwischen den Behandlungsarmen unausgeglichen. Insbesondere erhielten Patienten des Placebo-Arms häufiger und früher den hochwirksamen Anti-CD38-Antikörper Daratumumab als Folgetherapie. Durch das doppelblinde Studiendesign wurde zudem ein signifikanter Anteil an Patienten beider Behandlungsarme mit einem Proteasom-Inhibitor als nächste Folgetherapie behandelt, die für Patienten des Placebo-Arms faktisch ein Cross-Over und für Patienten des Ixazomib-Arms i.d.R. eine wirkungslose Behandlung darstellte.

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

niedrig                       hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesamtüberleben wird durch Unterschiede in Bezug auf antineoplastische Folgetherapien als hoch eingeschätzt.

---

---

**Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja             unklar             nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dem Endpunkterheber war die Studienarmzugehörigkeit des Patienten nicht bekannt.

---

---

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

ja             unklar             nein

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

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte streng nach ITT-Prinzip

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja             unklar             nein

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

Die Art und die Anzahl an antineoplastischen Folgetherapien war zwischen den Behandlungsarmen unausgeglichen. Insbesondere erhielten Patienten des Placebo-Arms häufiger und früher den hochwirksamen Anti-CD38-Antikörper Daratumumab als Folgetherapie. Durch das doppelblinde Studiendesign wurde zudem ein signifikanter Anteil an Patienten beider Behandlungsarme mit einem Proteasom-Inhibitor als nächste Folgetherapie behandelt, die für Patienten des Placebo-Arms faktisch ein Cross-Over und für Patienten des Ixazomib-Arms i.d.R. eine wirkungslose Behandlung darstellte.

---

---

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

ja             nein

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

---

---

---

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

niedrig                       hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben wird durch Unterschiede in Bezug auf antineoplastische Folgetherapien als hoch eingeschätzt.

---

**Endpunkt Zeit bis zur Progression (TTP)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja             unklar             nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dem Endpunkterheber war die Studienarmzugehörigkeit des Patienten nicht bekannt.

---

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

ja             unklar             nein

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

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte streng nach ITT-Prinzip

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja             unklar             nein

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

Der Endpunkt war prädefiniert und wurde dem Studienprotokoll und SAP entsprechend erhoben, ausgewertet und ergebnisunabhängig berichtet

---

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

ja             nein

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



---

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

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Zielereignisses dieses Endpunktes erfolgte verblindet und nach objektiven, klar definierten Kriterien und ist deshalb unverzerrt.

### Endpunkt Ansprechen

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dem Endpunkterheber war die Studienarmzugehörigkeit des Patienten nicht bekannt.

---

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

**ja**                       **unklar**                       **nein**

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

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte streng nach ITT-Prinzip

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

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

Der Endpunkt war prädefiniert und wurde dem Studienprotokoll und SAP entsprechend erhoben, ausgewertet und ergebnisunabhängig berichtet

---

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

**ja**                       **nein**

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

---

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

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Zielereignisses dieses Endpunktes erfolgte verblindet und nach objektiven, klar definierten Kriterien und ist deshalb unverzerrt.

---

**Endpunkt Zeit bis zur ersten antineoplastischen Folgetherapie****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Dem Endpunkterheber war die Studienarmzugehörigkeit des Patienten nicht bekannt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:Die Auswertung des Endpunktes erfolgte streng nach ITT-Prinzip

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:Alle Aspekte des Endpunktes sind objektiv definiert, der Endpunkt entspricht der klinischen Praxis und wurde unabhängig ausgewertet sowie ergebnisunabhängig berichtet

---

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

---

---

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

---

Die Zeit bis zur ersten antineoplastischen Folgetherapie ist ein Endpunkt, der nach der Beendigung der Studientherapie erfolgt und nicht durch das Protokoll geregelt wird, sondern maßgeblich von der therapeutischen Notwendigkeit aus Sicht des Prüfarztes abhängt. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns ist nicht davon auszugehen, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt ein hohes Verzerrungspotenzial ausweisen.

Es wurden alle Patienten der ITT-Population für die Analyse der Zeit bis zur ersten antineoplastischen Folgetherapie herangezogen und das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Zudem gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Zeit bis zur ersten antineoplastischen Folgetherapie in der Studie C16010 wird als niedrig bewertet

## Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dem Endpunkterheber war die Studienarmzugehörigkeit des Patienten nicht bekannt.

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

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

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte streng nach ITT-Prinzip.

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

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

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

ja     nein

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

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Für die Analyse der Symptomatik wurden alle Patienten der ITT-Population (Original-Protokoll-Population) herangezogen, für die Daten verfügbar waren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden alle Behandlungszyklen sowie Nachbeobachtungszeitraum ausgewertet. Die Endpunkterheber waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

---

---

## Endpunkt Schmerzwahrnehmung

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dem Endpunkterheber war die Studienarmzugehörigkeit des Patienten nicht bekannt.

---

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

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

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte streng nach ITT-Prinzip

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

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

Der Endpunkt war prädefiniert und wurde dem Studienprotokoll und SAP entsprechend erhoben, ausgewertet und ergebnisunabhängig berichtet

---

---

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

ja     nein

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

---

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Zielereignisses dieses Endpunktes erfolgte verblindet und nach objektiven, klar definierten Kriterien und ist deshalb unverzerrt.

---

---

**Endpunkt Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dem Endpunkterheber war die Studienarmzugehörigkeit des Patienten nicht bekannt.

---

---

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

ja     unklar     nein

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

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte streng nach ITT-Prinzip

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

Der Endpunkt war prädefiniert und wurde dem Studienprotokoll und SAP entsprechend erhoben, ausgewertet und ergebnisunabhängig berichtet

---

---

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

ja     nein

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

---

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Zielereignisses dieses Endpunktes erfolgte verblindet und nach objektiven, klar definierten Kriterien und ist deshalb unverzerrt.

---

---

**Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Dem Endpunkterheber war die Studienarmzugehörigkeit des Patienten nicht bekannt.

---

---

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

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Die Auswertung des Endpunktes erfolgte streng nach ITT-Prinzip

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Der Endpunkt war prädefiniert und wurde dem Studienprotokoll und SAP entsprechend erhoben,  
ausgewertet und ergebnisunabhängig berichtet. Die Einschränkung der Darstellung auf 18  
Behandlungszyklen im vorgelegten Dossier beruht ausschließlich auf einer ITT-basierten Schwelle  
der Rücklaufquote von 50%. Dadurch soll die Aussagekraft der Ergebnisse erhöht werden,  
unabhängig vom beobachteten Effekt in den Behandlungsarmen.

---

---

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

ja     nein

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

---

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:  
Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet unter Anwendung validierter Instrumente und ist  
deshalb unverzerrt.

---

---

**Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Dem Endpunkterheber war die Studienarmzugehörigkeit des Patienten nicht bekannt.

---

---

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

---

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Unerwünschte Ereignisse wurden auf Basis der Safety-Population erfasst: Alle Patienten, die  
mindestens eine Dosis Ixazomib erhalten hatten, wurden auch diesem Arm zugerechnet.

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Erhebung des Endpunktes erfolgte verblindet und nach objektiven, klar definierten Kriterien und ist deshalb unverzerrt

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

**Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)**

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

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

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

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

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

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

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

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

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

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Zeitliche Parallelität der Gruppen**

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

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

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

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



2.

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

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

---

---