

# Amendment



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit  
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a  
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

**Wirkstoff: Ixazomib**

Datum der Dossierbewertung: 1. Februar 2022

Datum des Amendments: 7. April 2022

## **Inhaltsverzeichnis**

Tabellenverzeichnis .....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	7
1 Hintergrund .....	8
2 Fragestellung .....	9
3 Liste der verwendeten Quellen .....	9
4 Ergebnisse.....	10
4.1 Morbidität.....	12
4.2 Lebensqualität .....	20
4.3 Subgruppenanalysen .....	24
5 Zusammenfassung.....	28
Referenzen .....	30
Anhang .....	31

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Ergebnisse zum stärksten Schmerz (BPI-SF-Item 3) in der Studie C16010, Responder-Analysen, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population.....	12
Tabelle 2:	Ergebnisse zum Endpunkt „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-VAS) in der Studie C16010, Responder-Analysen, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population .....	14
Tabelle 3:	Ergebnisse zum Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-C30) in der Studie C16010, Responder-Analysen, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population .....	16
Tabelle 4:	Ergebnisse zum Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-MY20) in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population .....	19
Tabelle 5:	Ergebnisse zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30) in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population.....	20
Tabelle 6:	Ergebnisse zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (EORTC QLQ-MY20) in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population.....	22
Tabelle 7:	Subgruppenanalyse „Bortezomib-Vortherapie“ für die Ergebnisse in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population .....	25
Tabelle 8:	Subgruppenanalyse zu den Subgruppenmerkmalen „Bortezomib-Vortherapie“ und „PI-Vortherapie“ zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population .....	27

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Kaplan-Meier-Kurven zum stärksten Schmerz (BPI-SF-Item 3) in der Studie C16010, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population .....	13
Abbildung 2:	Kaplan-Meier-Kurven zum BPI-SF-Item 3 in der Studie C16010, Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population .....	13
Abbildung 3:	Kaplan-Meier-Kurven zum Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) in der Studie C16010, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population .....	15
Abbildung 4:	Kaplan-Meier-Kurven zum Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) in der Studie C16010, Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population .....	15
Abbildung 5:	Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Fatigue in der Studie C16010; Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population .....	31
Abbildung 6:	Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Fatigue in der Studie C16010; Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population.....	32
Abbildung 7:	Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ C30 – Übelkeit/Erbrechen in der Studie C16010; Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population .....	33
Abbildung 8:	Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Übelkeit/Erbrechen in der Studie C16010; Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population.....	33
Abbildung 9:	Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Schmerz in der Studie C16010; Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population .....	34
Abbildung 10:	Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Schmerz in der Studie C16010; Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population.....	34
Abbildung 11:	Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe in der Studie C16010; Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population .....	35
Abbildung 12:	Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe in der Studie C16010; Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population.....	35
Abbildung 13:	Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit in der Studie C16010; Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population .....	36
Abbildung 14:	Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit in der Studie C16010; Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population.....	36

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust in der Studie C16010; Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population .....	37
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust in der Studie C16010; Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population.....	37
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Obstipation in der Studie C16010; Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population .....	38
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Obstipation in der Studie C16010; Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population.....	39
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Diarrhö in der Studie C16010; Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population .....	40
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Diarrhö in der Studie C16010; Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population.....	40
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitszustand / Globale Lebensqualität in der Studie C16010; Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population.....	41
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitszustand / Globale Lebensqualität in der Studie C16010; Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population .....	41
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion in der Studie C16010; Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population .....	42
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion in der Studie C16010; Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population.....	42
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion in der Studie C16010; Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population .....	43
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion in der Studie C16010; Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population.....	43
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion in der Studie C16010; Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population .....	44
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion in der Studie C16010; Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population.....	44

Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion in der Studie C16010; Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population.....	45
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 –Emotionale Funktion in der Studie C16010; Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population.....	45
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion in der Studie C16010; Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population .....	46
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion in der Studie C16010; Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population.....	46
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-MY20 – Krankheitssymptome in der Studie C16010; Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population.....	47
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-MY20 – Krankheitssymptome in der Studie C16010; Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population.....	48
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-MY20 – Nebenwirkungen der Behandlung in der Studie C16010; Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population.....	49
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-MY20 – Nebenwirkungen der Behandlung in der Studie C16010; Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population ....	50
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-MY20 – Körperwahrnehmung in der Studie C16010; Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population.....	51
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-MY20 – Körperwahrnehmung in der Studie C16010, Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population.....	51
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-MY20 – Zukunftsperspektive in der Studie C16010, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population.....	52
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-MY20 – Zukunftsperspektive in der Studie C16010, Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population.....	52

## Abkürzungsverzeichnis

BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
Dex	Dexamethason
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30
EORTC QLQ-MY20	European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
Len	Lenalidomid
PI	Proteasom-Inhibitor
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

## 1 Hintergrund

Ixazomib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Personen in folgender Indikation eingeschlossen: Ixazomib ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patientinnen und Patienten indiziert, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 1. November 2021 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie C16010 für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelte es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Ixazomib/LenDex) im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Placebo/LenDex) für die Behandlung des rezidierten und/oder refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Personen, die 1–3 vorausgegangene Therapien erhalten haben.

Die Nutzenbewertung wurde am 1. Februar 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 9. Februar 2022 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren hat der pU Ergebnisse von Responder-Analysen für die Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte und für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte für die Endpunkte „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20) und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20) sowie Ergebnisse von Responder-Analysen für die Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um mindestens das jeweilige Responsekriterium für die Endpunkte „Stärkster Schmerz“ (BPI-SF-Item 3) und „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-VAS) nachgereicht.

Zusätzlich wurden Ergebnisse zu Interaktionstests für das Subgruppenmerkmal „Bortezomib-Vorthherapie“ (ja vs. nein) für die Endpunkte „Stärkster Schmerz“ (BPI-SF-Item 3), „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-VAS), „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20), „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20) und Sicherheitsendpunkten (UE, schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), SUE, Therapieabbrüche wegen UE) und Subgruppenanalysen für die Endpunkte „Stärkster Schmerz“ (BPI-SF-Item 3), „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-VAS), „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20) und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20) nachgereicht.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine zusammenfassende Darstellung und Bewertung der Ergebnisse zu den nachgereichten Analysen.

## 2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 22. Februar 2022 durch den pU im Stimmverfahren zur Nutzenbewertung nachgereichten Responder-Analysen für „Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung“ um mindestens das jeweilige Responsekriterium (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, BPI-SF-Item 3 und EQ-5D-VAS) und „Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte“ (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20) ausgewertet. Für eine bessere Übersicht der Ergebnisse werden, neben den in der schriftlichen Stellungnahme eingereichten Daten, die bereits in der Nutzenbewertung dargestellten Ergebnisse zu „Zeit bis zur 1. Verschlechterung“ für die Endpunkte „Stärkster Schmerz“ (BPI-SF-Item 3) und „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-VAS) dargestellt.

Zusätzlich werden Ergebnisse zu Interaktionstests für das Subgruppenmerkmal „Bortezomib-Vorthherapie“ (ja vs. nein) für die Endpunkte „Stärkster Schmerz“ (BPI-SF-Item 3), „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-VAS), „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20), „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20) und Sicherheitsendpunkten in der schriftlichen Stellungnahme des pU berichtet. Im Amendment werden nur die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für statistisch signifikante Interaktionen dargestellt. Für eine bessere Übersicht der Ergebnisse werden, neben den in der schriftlichen Stellungnahme eingereichten Daten, die bereits in der Nutzenbewertung dargestellten Ergebnisse zu Interaktionstest und Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ abgebildet.

Zudem werden die im Dossier dargestellten Ergebnisse des Interaktionstests für das Subgruppenmerkmal „Proteasom-Inhibitor-Vorthherapie“ (ja vs. nein) und die Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ ergänzend berichtet.

## 3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Ixazomib wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 22. Februar 2022 [3,4]
- Nutzenbewertung zu Ixazomib [1]
- Herstellerdossier zu Ixazomib [2]

## 4 Ergebnisse

Es werden im vorliegenden Amendment Ergebnisse folgender Responder-Analysen berichtet:

- Endpunkt „Stärkster Schmerz“ (BPI-SF-Item 3): „Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um  $\geq 2$  Punkte“ und „Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 2$  Punkte“.
- Endpunkt „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-VAS): „Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte“ und „Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte“.
- Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20): „Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte“ und „Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte“.
- Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20): „Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte“ und „Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte“.

### Beobachtungszeiten der patientenberichteten Endpunkte

Es liegen bei den Endpunkten „Stärkster Schmerz“ (BPI-SF-Item 3), „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20) und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20) bis zum Datenschnitt vom 28.09.2020 keine wesentlichen Unterschiede in der medianen Beobachtungszeit (Angabe in Monaten) zwischen beiden Behandlungsarmen vor; Angaben zu den Minimal- und Maximalwerten wurden nicht vorgenommen:

- EORTC QLQ-C30: Ixazomib/LenDex: 19,5 vs. Placebo/LenDex: 16,9
- EORTC QLQ-MY20: Ixazomib/LenDex: 19,7 vs. Placebo/LenDex: 16,9
- BPI-SF-Item 3: Ixazomib/LenDex: 19,6 vs. Placebo/LenDex: 16,9

Obschon der patientenberichtete Endpunkt „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-VAS) über eine Krankheitsprogression hinaus bis zum Tod oder zur Beendigung der Studie durch den Sponsor erhoben werden sollte, ist die mediane Beobachtungszeit (Angabe in Monaten) für den Endpunkt relevant kürzer als die mediane Nachbeobachtungszeit des Gesamtüberlebens bis zum Datenschnitt vom 28.09.2020, jedoch konnten für die kürzere Nachbeobachtungszeit keine weiteren Informationen identifiziert werden:

- EQ-5D-VAS: Ixazomib/LenDex: 37,0 vs. Placebo/LenDex: 33,9
- Gesamtüberleben: Ixazomib/LenDex: 85,0 vs. Placebo/LenDex: 85,1

### Zeit bis zur 1. Verschlechterung

„Zeit bis zur 1. Verschlechterung“ war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Veränderung des Scores um den definierten Responsewert gegenüber dem Baseline-Wert. „Zeit bis zur ersten Verschlechterung“ wird als patientenrelevant angesehen.

Die Operationalisierung wird prinzipiell als geeignet angesehen. Zu beachten ist jedoch die geringe Messsicherheit, da bei dieser Operationalisierung einzelne Fluktuationen im Verlauf bereits als Veränderung gewertet werden können. Trotzdem wird die Auswertung „Zeit bis zur 1. Verschlechterung“ aufgrund der stärker ins Gewicht fallenden methodischen Limitationen (siehe Ausführung weiter unten) der Operationalisierung der „Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung“ als weniger verzerrt angesehen.

Gemäß Angaben des pU in seiner schriftlichen Stellungnahme wurden bei Überlebenszeitanalysen, analog zum Vorgehen bei in Modul 4 dargestellten Analysen, Personen, bei denen kein Ereignis eintrat, zum Tag der letzten verfügbaren Messung bzw. zum Todeszeitpunkt zensuriert. Personen, die den Fragebogen zu keinem Zeitpunkt ausfüllten, wurden zum Tag der

Randomisierung zensiert. Für die in der schriftlichen Stellungnahme dargestellten Analysen legt der pU keine Zensierungsgründe vor.

#### Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung

„Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung“ war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Verschlechterung um mindestens die Responseschwelle ohne eine anschließende Verbesserung zurück auf einen Wert oberhalb der Responseschwelle. „Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung“ wird in diesem Anwendungsgebiet als patientenrelevant angesehen. „Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung“ könnte gegenüber „Zeit bis zur 1. Verschlechterung“ in Anbetracht des im hier vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden progredienten Krankheitsverlaufs durch die Patientin/den Patienten eine höhere Relevanz beigemessen werden als einer möglicherweise nur temporären Verschlechterung des Gesundheitszustands.

Die Beobachtungszeit der Endpunkte „Stärkster Schmerz“ (BPI-SF-Item 3), „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20) und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20) deckt, aufgrund des Abbruchs der Beobachtung mit der Krankheitsprogression, nur einen kleinen Anteil der gesamten Beobachtungszeit ab. Eine ausreichend lange Beobachtung in Bezug zur Studiendauer und dem Gesamtüberleben ist nicht gegeben (siehe auch Rücklaufquoten). Aus diesem Grund handelt es sich hierbei nicht um eine „dauerhafte Verschlechterung“, sondern um eine über den verkürzten Beobachtungszeitraum „mehrfach bestätigte Verschlechterung“.

Zwischen den Behandlungsarmen liegen zwar keine wesentlichen Unterschiede in den medianen Beobachtungszeiten für alle Endpunkte vor, jedoch können aufgrund der Erhebungszeitpunkte je nach Endpunkt im Mittel 1–2 mehr Beobachtungen im Interventionsarm erfolgen. Allerdings liegen keine Angaben zu den Verteilungen der Messzeitpunkte der Teilnehmenden vor. Die Datenerhebung für die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 erfolgte in der Behandlungsphase an Tag 1 Zyklus 1, Tag 1 Zyklus 2 und danach an Tag 1 jedes 2. Zyklus sowie für die Fragebögen EQ-5D (European Quality of Life – 5 Dimensions) und BPI-SF (Brief Pain Inventory – Short Form) an Tag 1 jedes Zyklus bis zum Abbruch der Studienmedikation. Als Folge dessen ist eine „mehrfach bestätigte Verschlechterung“ über alle Folgewerte im länger beobachteten Interventionsarm potentiell schwerer zu erreichen, was zu einer Verzerrung zugunsten der Interventionsgruppe führen kann.

Die Rücklaufquoten für beide Behandlungsgruppen unterscheiden sich nur unwesentlich. Allerdings beträgt der Rücklauf für alle Endpunkte zu Zyklus 8 letztmalig in beiden Behandlungsgruppen mindestens 70 %. Die Überlebenszeitanalysen werden als potentiell verzerrt angesehen, da aufgrund des abnehmenden Rücklaufs nur eine geringere Anzahl an Personen mit Messdaten in die Auswertung eingeht. Für die in der schriftlichen Stellungnahme dargestellten Analysen legt der pU zudem keine Zensierungsgründe vor. Gemäß Angaben des pU wurde bei den Überlebenszeitanalysen analog zu den Auswertungen zu „Zeit bis zur 1. Verschlechterung“ vorgegangen.

Der Endpunkt „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-VAS) sollte über eine Krankheitsprogression hinaus bis zum Tod oder bis zur Beendigung der Studie durch den Sponsor erhoben werden. Obschon zwischen den Behandlungsarmen keine wesentlichen Unterschiede der Beobachtungszeiten vorliegen, sind sie, gegenüber den medianen Beobachtungszeiten für den Endpunkt „Gesamtüberleben“, erheblich kürzer. Die Ergebnisse werden aufgrund der oben genannten Limitationen und zusätzlich der trotz geplanter Erhebung bis Studienende im Studienverlauf ebenso stark sinkenden Rücklaufquote, die nicht allein durch Tod zu erklären ist, als potentiell hoch verzerrt eingestuft.

## 4.1 Morbidität

### Schmerzen (BPI-SF-Item 3)

Für den „Stärksten Schmerz“ (BPI-SF-Item 3) sind die Ergebnisse der Analysen für „Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um  $\geq 2$  Punkte“ und „Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 2$  Punkte“ dargestellt. Es zeigten sich für beide Analysen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 1: Ergebnisse zum stärksten Schmerz (BPI-SF-Item 3) in der Studie C16010, Responder-Analysen, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

Studie C16010 BPI-SF-Item 3 <sup>1)</sup>	Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte <sup>2)</sup>		Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte <sup>3)</sup>	
	Ixazomib/ LenDex N = 360	Placebo/ LenDex N = 362	Ixazomib/ LenDex N = 360	Placebo/ LenDex N = 362
Ereignisse, n (%)	55 (15)	55 (15)	200 (56)	198 (55)
Zensurierungen, n (%) Gründe	305 (85) k. A.	307 (85) k. A.	160 (44) k. A.	164 (45) k. A.
Beobachtungszeit (in Monaten), Median (min; max)	19,6 (k. A.)	16,9 (k. A.)	19,6 (k. A.)	16,9 (k. A.)
Zeit bis zum Ereignis (in Monaten), Median [95%-KI]	n. e. [81,2; n. e.]	n. e. [71,8; n. e.]	10,84 [8,31; 15,01]	13,70 [8,08; 22,74]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert <sup>5)6)</sup>	0,87 [0,60; 1,27]; 0,474		0,99 [0,81; 1,20]; 0,894	

<sup>1)</sup> Der Endpunkt wurde nicht über eine Progression hinaus erhoben und die Endpunkterhebung war in der Nachbeobachtung für das Gesamtüberleben nicht geplant.

<sup>2)</sup> „Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung“ war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintreten der Verschlechterung um  $\geq 2$  Punkte, die in allen folgenden Beobachtungen bis zum Ende der Beobachtung als erfüllt galt. Personen, die zum letzten Erhebungszeitpunkt eine einmalige Verschlechterung berichtet haben, wurden als Non-Responder gewertet.

<sup>3)</sup> „Zeit bis zur 1. Verschlechterung“ war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Verschlechterung um  $\geq 2$  Punkte gegenüber dem Baseline-Wert.

<sup>4)</sup> Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach „Anzahl vorangegangener Therapien“ (1 vs. 2 oder 3), „Vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor“ (ja vs. nein) und „ISS-Stadium zum Zeitpunkt des Screenings“ (I oder II vs. III).

<sup>5)</sup> Log-Rank-Test stratifiziert nach „Anzahl vorangegangener Therapien“ (1 vs. 2 oder 3), „Vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor“ (ja vs. nein) und „ISS-Stadium zum Zeitpunkt des Screenings“ (I oder II vs. III).

<sup>6)</sup> Hazard Ratio, 95%-KI und p-Wert post hoc berechnet.

Abkürzungen: BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; Dex: Dexamethason; ISS: International Staging System; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Len: Lenalidomid. n. e.: nicht erreicht.

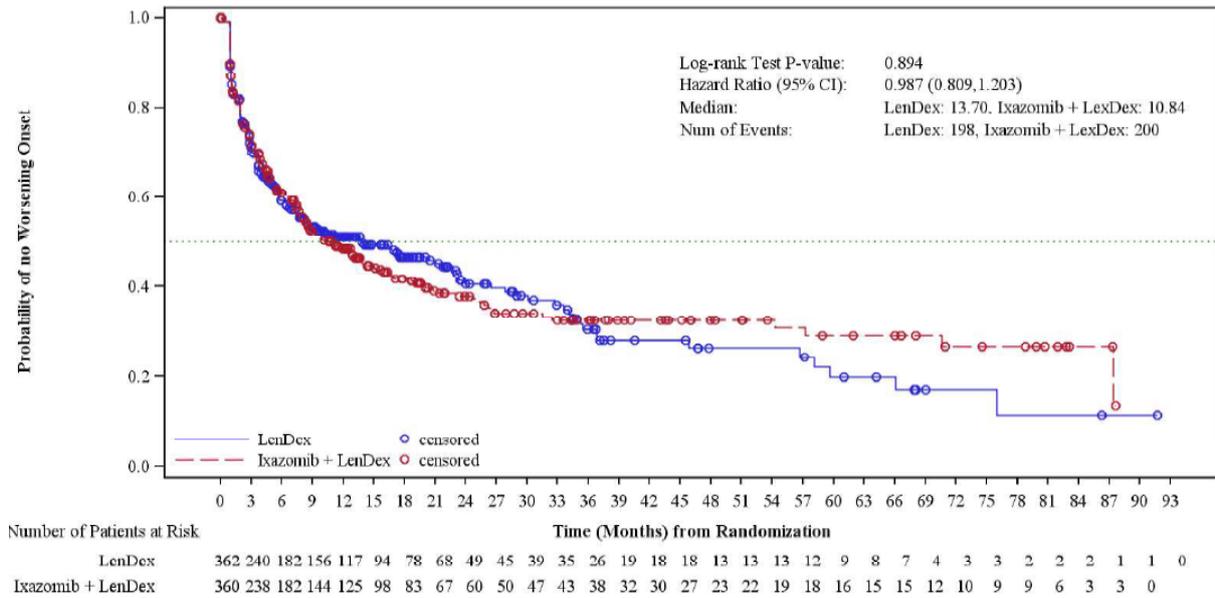


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum stärksten Schmerz (BPI-SF-Item 3) in der Studie C16010, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 2$  Punkte, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

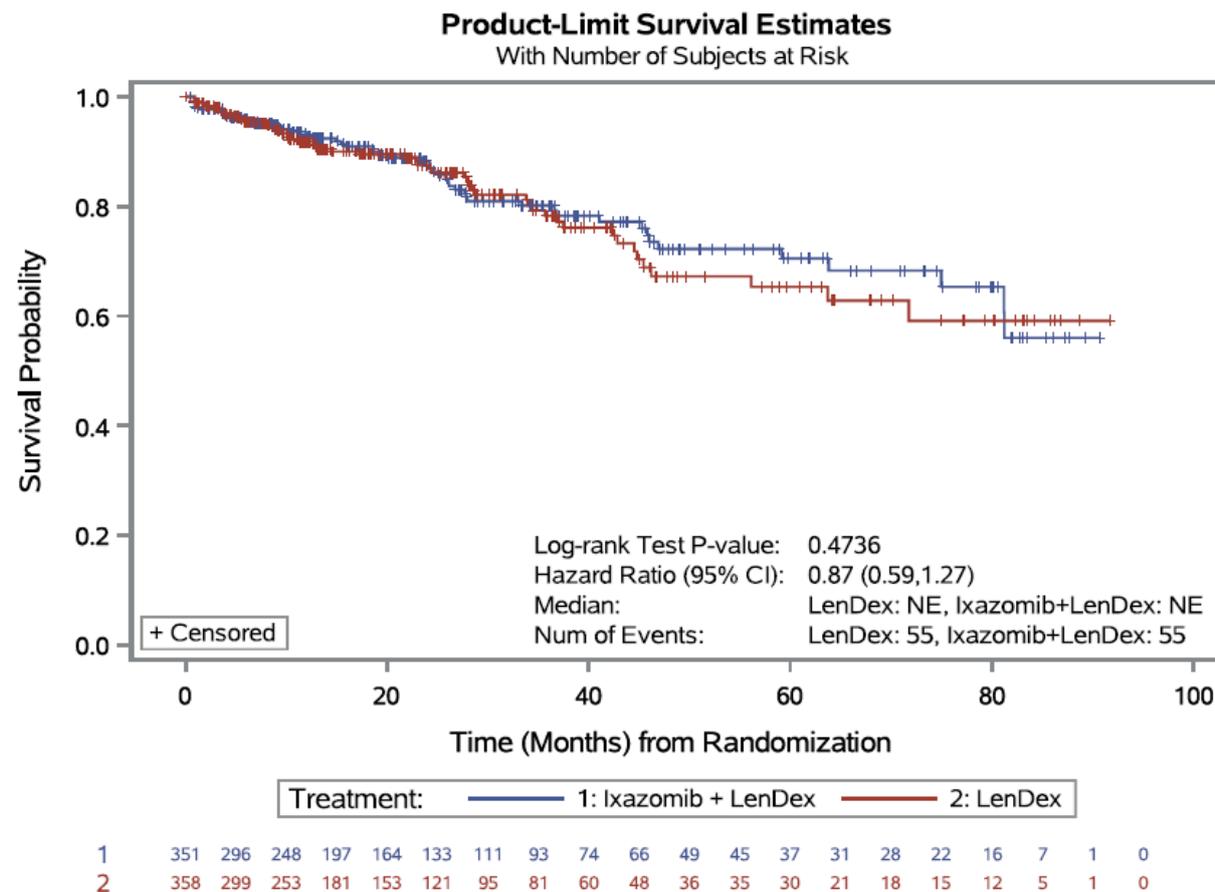


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum BPI-SF-Item 3 in der Studie C16010, Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um  $\geq 2$  Punkte, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

### Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)

Für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-VAS) sind die Ergebnisse der Analysen für „Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte“ und „Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte“ dargestellt. Es konnten für beide Auswertungen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen identifiziert werden.

Tabelle 2: Ergebnisse zum Endpunkt „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-VAS) in der Studie C16010, Responder-Analysen, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

Studie C16010 EQ-5D-VAS <sup>1)</sup>	Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte <sup>2)</sup>		Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte <sup>3)</sup>	
	Ixazomib/ LenDex N = 360	Placebo/ LenDex N = 362	Ixazomib/ LenDex N = 360	Placebo/ LenDex N = 362
Ereignisse, n (%)	45 (13)	51 (14)	211 (59)	216 (60)
Zensierungen, n (%) Gründe	315 (88) k. A.	311 (86) k. A.	149 (41) k. A.	146 (40) k. A.
Beobachtungszeit (in Monaten), Median (min; max)	37,0 (k. A.)	33,9 (k. A.)	37,0 [k. A.]	33,9 [k. A.]
Zeit bis zum Ereignis (in Monaten), Median [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [90,78; n. e.]	17,05 [13,57; 28,55]	16,59 [12,91; 26,68]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert <sup>5)6)</sup>	0,87 [0,58; 1,31]; 0,505		0,97 [0,80; 1,17]; 0,731	

<sup>1)</sup> Der Endpunkt wurde über den Progress hinaus bis zum Tod oder zum Abbruch der Studie weiter beobachtet.

<sup>2)</sup> „Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung“ war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintreten der Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte, die in allen folgenden Beobachtungen bis zum Ende der Beobachtung als erfüllt galt. Personen, die zum letzten Erhebungszeitpunkt eine einmalige Verschlechterung berichtet haben, wurden als Non-Responder gewertet.

<sup>3)</sup> „Zeit bis zur 1. Verschlechterung“ war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Abnahme des Scores um  $\geq 15$  Punkte gegenüber dem Baseline-Wert. Es wurden Personen, bei denen kein Ereignis bis zum finalen Datenschnitt (28.09.2020) eintrat, zum Zeitpunkt der letztverfügbaren, auswertbaren Beobachtung oder zum Todeszeitpunkt, und Personen, die die EQ-5D-VAS zu keinem Zeitpunkt ausfüllten, zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

<sup>4)</sup> Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach „Anzahl vorangegangener Therapien“ (1 vs. 2 oder 3), „Vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor“ (ja vs. nein) und „ISS-Stadium zum Zeitpunkt des Screenings“ (I oder II vs. III).

<sup>5)</sup> Log-Rank-Test stratifiziert nach „Anzahl vorangegangener Therapien“ (1 vs. 2 oder 3), „Vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor“ (ja vs. nein) und „ISS-Stadium zum Zeitpunkt des Screenings“ (I oder II vs. III).

<sup>6)</sup> Hazard Ratio, 95%-KI und p-Wert post hoc berechnet.

Abkürzungen: Dex: Dexamethason; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimensions; ISS: International Staging System; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Len: Lenalidomid. n. e.: nicht erreicht

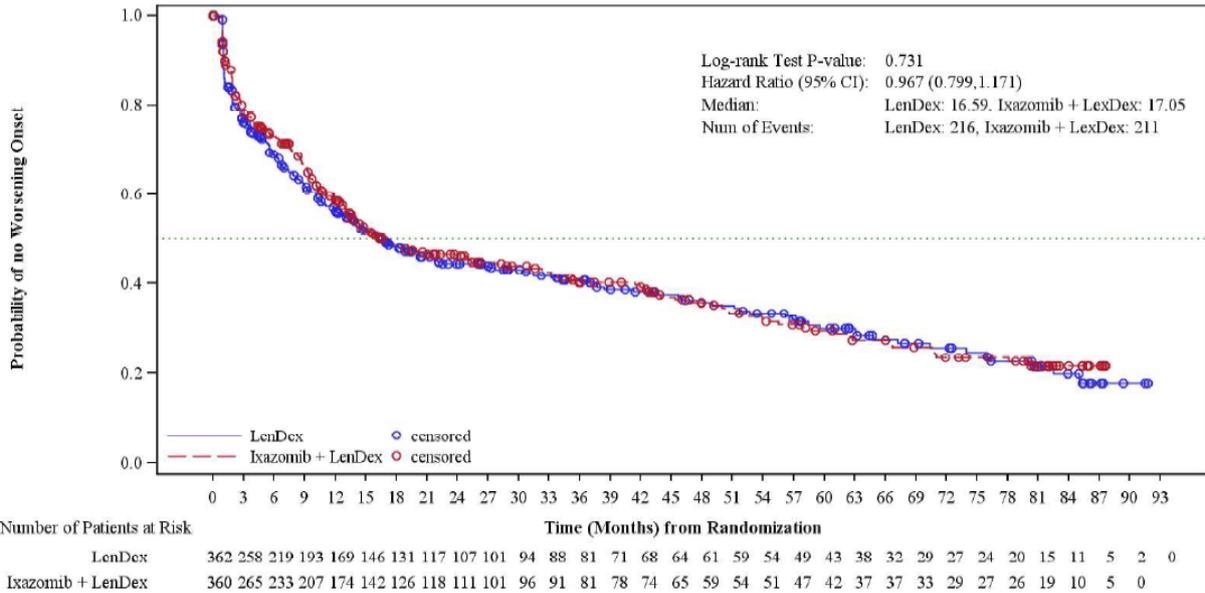


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) in der Studie C16010, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

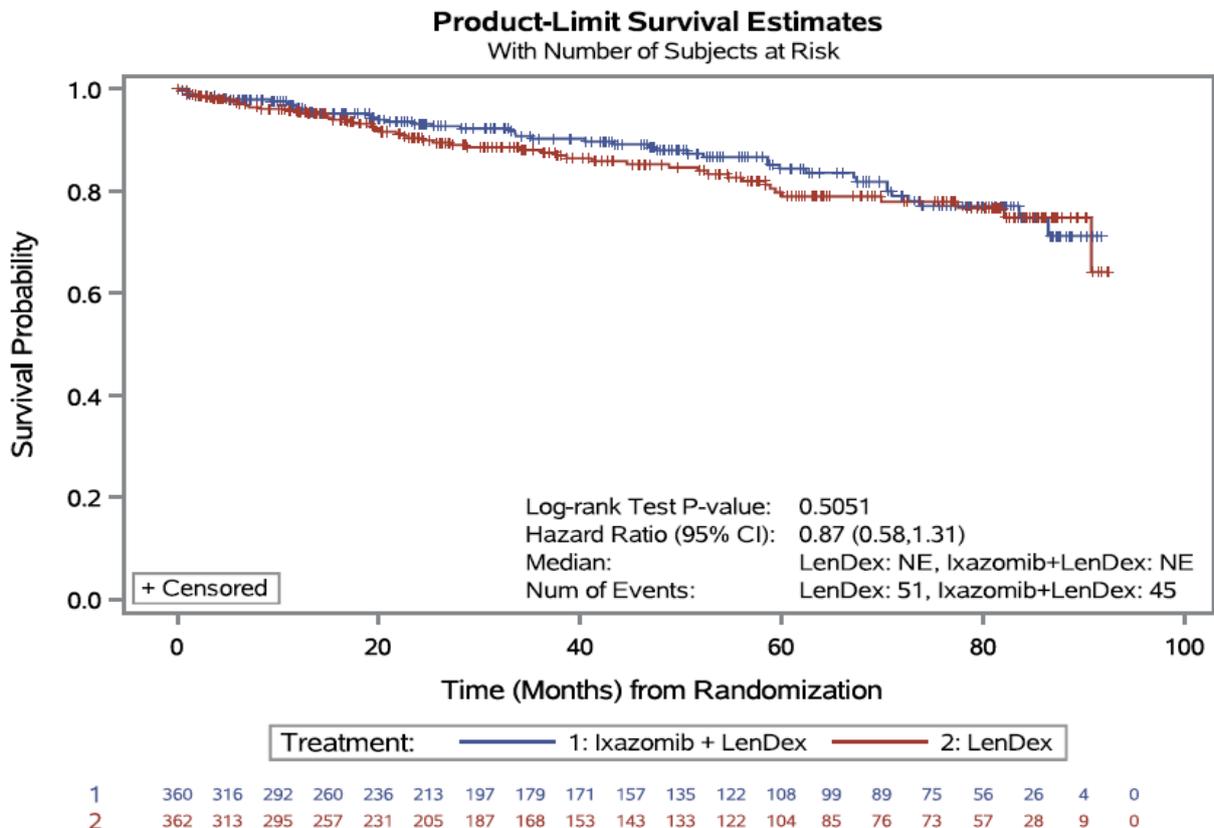


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) in der Studie C16010, Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

### Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-C30) wurden Responder-Analysen für „Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte“ und „Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte“ dargestellt. Die zugehörigen Kaplan-Maier-Kurven sind im Anhang zu finden.

Es konnten für die Analyse für „Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte“ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen identifiziert werden. Bei der Analyse zu „Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte“ zeigte sich nur für die Domäne „Appetitverlust“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ixazomib/LenDex gegenüber Placebo/LenDex (Hazard Ratio (HR): 0,76 (95%-KI: [0,63; 0,92]));  $p = 0,004$ ).

Tabelle 3: Ergebnisse zum Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-C30) in der Studie C16010, Responder-Analysen, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

Studie C16010 EORTC QLQ-C30 <sup>1)</sup> (Krankheitssymptomatik)	Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte <sup>2)</sup>		Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte <sup>3)</sup>	
	Ixazomib/ LenDex N = 360	Placebo/ LenDex N = 362	Ixazomib/ LenDex N = 360	Placebo/ LenDex N = 362
<b>Fatigue</b>				
Ereignisse, n (%)	98 (27)	113 (31)	258 (72)	270 (75)
Zensierungen, n (%) Gründe	262 (73) k. A.	249 (49) k. A.	102 (28) k. A.	92 (25) k. A.
Beobachtungszeit (in Monaten), Median (min; max)	19,5 (k. A.)	16,9 (k. A.)	19,5 (k. A.)	16,9 (k. A.)
Zeit bis zum Ereignis (in Monaten), Median [95%-KI]	72,80 [46,98; n. e.]	56,57 [42,81; 75,99]	3,06 [2,79; 5,03]	2,79 [1,87; 3,09]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert <sup>5)6)</sup>	0,80 [0,61; 1,06]; 0,111		0,88 [0,74; 1,05]; 0,123	
<b>Übelkeit/Erbrechen</b>				
Ereignisse, n (%)	36 (10)	27 (7)	197 (55)	177 (49)
Zensierungen, n (%) Gründe	324 (90) k. A.	335 (93) k. A.	163 (45) k. A.	185 (51) k. A.
Beobachtungszeit (in Monaten), Median (min; max)	19,5 (k. A.)	16,9 (k. A.)	19,5 (k. A.)	16,9 (k. A.)
Zeit bis zum Ereignis (in Monaten), Median [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]	13,86 [12,12; 16,89]	17,97 [14,42; 26,74]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert <sup>5)6)</sup>	1,16 [0,70; 1,93]; 0,557		1,17 [0,95; 1,43]; 0,138	

Studie C16010 EORTC QLQ-C30 <sup>1)</sup> (Krankheitssymptomatik)	Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte <sup>2)</sup>		Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte <sup>3)</sup>	
	Ixazomib/ LenDex N = 360	Placebo/ LenDex N = 362	Ixazomib/ LenDex N = 360	Placebo/ LenDex N = 362
<b>Schmerzen</b>				
Ereignisse, n (%)	82 (23)	88 (24)	236 (66)	244 (67)
Zensierungen, n (%) Gründe	278 (77) k. A.	274 (76) k. A.	124 (34) k. A.	118 (33) k. A.
Beobachtungszeit (in Monaten), Median (min; max)	19,5 (k. A.)	16,9 (k. A.)	19,5 (k. A.)	16,9 (k. A.)
Zeit bis zum Ereignis (in Monaten), Median [95%-KI]	80,76 [51,55; n. e.]	69,75 [53,65; n. e.]	7,62 [4,90; 10,15]	6,54 [4,63; 8,48]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert <sup>5)6)</sup>	0,87 [0,64; 1,18]; 0,371		0,92 [0,76; 1,10]; 0,344	
<b>Dyspnoe</b>				
Ereignisse, n (%)	56 (16)	54 (15)	195 (54)	212 (59)
Zensierungen, n (%) Gründe	304 (84) k. A.	308 (85) k. A.	165 (46) k. A.	150 (41) k. A.
Beobachtungszeit (in Monaten), Median (min; max)	19,5 (k. A.)	16,9 (k. A.)	19,5 (k. A.)	16,9 (k. A.)
Zeit bis zum Ereignis (in Monaten), Median [95%-KI]	85,82 [80,76; n. e.]	n. e. [75,73; n. e.]	13,83 [10,15; 18,23]	9,00 [6,54; 12,45]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert <sup>5)6)</sup>	0,95 [0,65; 1,39]; 0,787		0,85 [0,70; 1,04]; 0,100	
<b>Schlaflosigkeit</b>				
Ereignisse, n (%)	56 (16)	57 (16)	218 (61)	200 (55)
Zensierungen, n (%) Gründe	304 (84) k. A.	305 (84) k. A.	142 (39) k. A.	162 (45) k. A.
Beobachtungszeit (in Monaten), Median (min; max)	19,5 (k. A.)	16,9 (k. A.)	19,5 (k. A.)	16,9 (k. A.)
Zeit bis zum Ereignis (in Monaten), Median [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [70,83; n. e.]	6,47 [4,67; 10,28]	10,12 [6,44; 13,80]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert <sup>5)6)</sup>	0,90 [0,62; 1,30]; 0,559		1,12 [0,92; 1,36]; 0,238	
<b>Appetitverlust</b>				
Ereignisse, n (%)	50 (14)	63 (17)	197 (55)	228 (63)
Zensierungen, n (%) Gründe	310 (86) k. A.	299 (83) k. A.	163 (45) k. A.	134 (37) k. A.
Beobachtungszeit (in Monaten), Median (min; max)	19,5 (k. A.)	16,9 (k. A.)	19,5 (k. A.)	16,9 (k. A.)
Zeit bis zum Ereignis (in Monaten), Median [95%-KI]	n. e. [80,76; n. e.]	84,90 [74,12; n. e.]	14,52 [10,22; 19,32]	8,57 [6,77; 11,99]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert <sup>5)6)</sup>	0,70 [0,48; 1,02]; 0,059		0,76 [0,63; 0,92]; 0,004	

Studie C16010 EORTC QLQ-C30 <sup>1)</sup> (Krankheitssymptomatik)	Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte <sup>2)</sup>		Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte <sup>3)</sup>	
	Ixazomib/ LenDex N = 360	Placebo/ LenDex N = 362	Ixazomib/ LenDex N = 360	Placebo/ LenDex N = 362
<b>Obstipation</b>				
Ereignisse, n (%)	28 (8)	32 (9)	219 (61)	217 (60)
Zensierungen, n (%) Gründe	332 (92) k. A.	330 (91) k. A.	141 (39) k. A.	145 (40) k. A.
Beobachtungszeit (in Monaten), Median (min; max)	19,5 (k. A.)	16,9 (k. A.)	19,5 (k. A.)	16,9 (k. A.)
Zeit bis zum Ereignis (in Monaten), Median [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [n. e.; n. e.]	4,63 [3,02; 6,57]	6,28 [3,71; 10,15]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert <sup>5)6)</sup>	0,82 [0,49; 1,37]; 0,439		1,03 [0,85; 1,25]; 0,744	
<b>Diarrhö</b>				
Ereignisse, n (%)	106 (29)	81 (22)	248 (69)	229 (63)
Zensierungen, n (%) Gründe	254 (71) k. A.	281 (78) k. A.	112 (31) k. A.	133 (37) k. A.
Beobachtungszeit (in Monaten), Median (min; max)	19,5 (k. A.)	16,9 (k. A.)	19,5 (k. A.)	16,9 (k. A.)
Zeit bis zum Ereignis (in Monaten), Median [95%-KI]	45,40 [39,56; 69,06]	59,89 [46,49; 81,91]	8,28 [6,51; 9,89]	9,17 [6,74; 12,12]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert <sup>5)6)</sup>	1,25 [0,93; 1,68]; 0,141		1,13 [0,95; 1,36]; 0,169	

<sup>1)</sup> Der Endpunkt wurde nicht über eine Progression hinaus erhoben und die Endpunkterhebung war in der Nachbeobachtung für „Gesamtüberleben“ nicht geplant.

<sup>2)</sup> „Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung“ war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintreten der Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, die in allen folgenden Beobachtungen bis zum Ende der Beobachtung als erfüllt galt. Personen, die zum letzten Erhebungszeitpunkt eine einmalige Verschlechterung berichtet haben, wurden als Non-Responder gewertet.

<sup>3)</sup> „Zeit bis zur 1. Verschlechterung“ war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte gegenüber dem Baseline-Wert.

<sup>4)</sup> Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach „Anzahl vorangegangener Therapien“ (1 vs. 2 oder 3), „Vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor“ (ja vs. nein) und „ISS-Stadium zum Zeitpunkt des Screenings“ (I oder II vs. III).

<sup>5)</sup> Log-Rank-Test stratifiziert nach „Anzahl vorangegangener Therapien“ (1 vs. 2 oder 3), „Vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor“ (ja vs. nein) und „ISS-Stadium zum Zeitpunkt des Screenings“ (I oder II vs. III).

<sup>6)</sup> Hazard Ratio, 95%-KI und p-Wert post hoc berechnet.

Abkürzungen: Dex: Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; ISS: International Staging System; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angabe; Len: Lenalidomid; n. e.: nicht erreicht.

### Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-MY20)

Für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-MY20) wurden Responder-Analysen für „Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte“ und für „Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte“ dargestellt. Die zugehörigen Kaplan-Maier-Kurven sind im Anhang zu finden.

Es zeigten sich für beide Auswertungen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4: Ergebnisse zum Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-MY20) in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

Studie C16010 EORTC QLQ-MY20 <sup>1)</sup> (Krankheitssymptomatik)	Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte <sup>2)</sup>		Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte <sup>3)</sup>	
	Ixazomib/ LenDex N = 360	Placebo/ LenDex N = 362	Ixazomib/ LenDex N = 360	Placebo/ LenDex N = 362
<b>Krankheitssymptome</b>				
Ereignisse, n (%)	49 (14)	55 (15)	194 (54)	202 (56)
Zensierungen, n (%) Gründe	311 (86) k. A.	307 (85) k. A.	166 (46) k. A.	160 (44) k. A.
Beobachtungszeit (in Monaten), Median (min; max)	19,7 (k. A.)	16,9 (k. A.)	19,7 (k. A.)	16,9 (k. A.)
Zeit bis zum Ereignis (in Monaten), Median [95%-KI]	n. e. [83,52; n. e.]	88,94 [75,99; n. e.]	14,78 [10,84; 20,57]	13,83 [10,38; 18,20]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert <sup>5)6)</sup>	0,80 [0,54; 1,18]; 0,265		0,96 [0,79; 1,18]; 0,708	
<b>Nebenwirkungen der Behandlung</b>				
Ereignisse, n (%)	72 (20)	62 (17)	221 (61)	230 (64)
Zensierungen, n (%) Gründe	288 (80) k. A.	300 (83) k. A.	139 (39) k. A.	132 (36) k. A.
Beobachtungszeit (in Monaten), Median (min; max)	19,7 (k. A.)	16,9 (k. A.)	19,7 (k. A.)	16,9 (k. A.)
Zeit bis zum Ereignis (in Monaten), Median [95%-KI]	n. e. [69,13; n. e.]	n. e. [67,91; n. e.]	6,70 [4,86; 9,46]	7,62 [5,32; 11,07]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert <sup>5)6)</sup>	1,09 [0,77; 1,53]; 0,629		0,97 [0,80; 1,17]; 0,724	

<sup>1)</sup> Der Endpunkt wurde nicht über eine Progression hinaus erhoben und die Endpunkterhebung war in der Nachbeobachtung für „Gesamtüberleben“ nicht geplant.

<sup>2)</sup> „Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung“ war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintreten der Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, die in allen folgenden Beobachtungen bis zum Ende der Beobachtung als erfüllt galt. Personen, die zum letzten Erhebungszeitpunkt eine einmalige Verschlechterung berichtet haben, wurden als Non-Responder gewertet.

<sup>3)</sup> „Zeit bis zur 1. Verschlechterung“ war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte gegenüber dem Baseline-Wert.

<sup>4)</sup> Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach „Anzahl vorangegangener Therapien“ (1 vs. 2 oder 3), „Vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor“ (ja vs. nein) und „ISS-Stadium zum Zeitpunkt des Screenings“ (I oder II vs. III).

<sup>5)</sup> Log-Rank-Test stratifiziert nach „Anzahl vorangegangener Therapien“ (1 vs. 2 oder 3), „Vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor“ (ja vs. nein) und „ISS-Stadium zum Zeitpunkt des Screenings“ (I oder II vs. III).

<sup>6)</sup> Hazard Ratio, 95%-KI und p-Wert post hoc berechnet.

Abkürzungen: Dex: Dexamethason; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; ISS: International Staging System; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Len: Lenalidomid; n. e.: nicht erreicht.

## 4.2 Lebensqualität

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30) wurden Responder-Analysen für „Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte“ und für „Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte“ dargestellt. Die zugehörigen Kaplan-Maier-Kurven sind im Anhang zu finden.

Es konnten für die Analyse für „Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte“ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen identifiziert werden. Bei der Analyse zu „Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte“ zeigte sich nur für die Domäne „Globaler Gesundheitsstatus / Globale Lebensqualität“ ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ixazomib/LenDex gegenüber Placebo/LenDex (HR: 1,21 (95%-KI: [1,01; 1,45]);  $p = 0,038$ ).

Tabelle 5: Ergebnisse zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30) in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

Studie C16010 EORTC QLQ-C30 <sup>1)</sup> (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)	Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte <sup>2)</sup>		Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte <sup>3)</sup>	
	Ixazomib/ LenDex N = 360	Placebo/ LenDex N = 362	Ixazomib/ LenDex N = 360	Placebo/ LenDex N = 362
<b>Globaler Gesundheitszustand / Globale Lebensqualität</b>				
Ereignisse, n (%)	87 (24)	70 (19)	245 (68)	221 (61)
Zensierungen, n (%) Gründe	273 (76) k. A.	292 (81) k. A.	115 (32) k. A.	141 (39) k. A.
Beobachtungszeit (in Monaten), Median (min; max)	19,5 (k. A.)	16,9 (k. A.)	19,5 (k. A.)	16,9 (k. A.)
Zeit bis zum Ereignis (in Monaten), Median [95%-KI]	69,52 [46,98; n. e.]	n. e. [73,13; n. e.]	4,63 [3,02; 6,51]	8,25 [6,21; 10,64]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert <sup>5)6)</sup>	1,17 [0,85; 1,61]; 0,337		1,21 [1,01; 1,45]; 0,038	
<b>Körperliche Funktion</b>				
Ereignisse, n (%)	78 (22)	78 (22)	202 (56)	212 (59)
Zensierungen, n (%) Gründe	282 (78) k. A.	284 (78) k. A.	158 (44) k. A.	150 (41) k. A.
Beobachtungszeit (in Monaten), Median (min; max)	19,5 (k. A.)	16,9 (k. A.)	19,5 (k. A.)	16,9 (k. A.)
Zeit bis zum Ereignis (in Monaten), Median [95%-KI]	80,07 [59,83; n. e.]	75,99 [60,25; n. e.]	13,14 [10,12; 17,51]	12,09 [9,46; 15,67]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert <sup>5)6)</sup>	0,89 [0,65; 1,23]; 0,485		0,90 [0,74; 1,10]; 0,297	

Studie C16010 EORTC QLQ-C30 <sup>1)</sup> (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)	Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte <sup>2)</sup>		Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte <sup>3)</sup>	
	Ixazomib/ LenDex N = 360	Placebo/ LenDex N = 362	Ixazomib/ LenDex N = 360	Placebo/ LenDex N = 362
<b>Rollenfunktion</b>				
Ereignisse, n (%)	104 (29)	89 (25)	238 (66)	240 (66)
Zensierungen, n (%) Gründe	256 (71) k. A.	273 (75) k. A.	122 (34) k. A.	122 (34) k. A.
Beobachtungszeit (in Monaten), Median (min; max)	19,5 (k. A.)	16,9 (k. A.)	19,5 (k. A.)	16,9 (k. A.)
Zeit bis zum Ereignis (in Monaten), Median [95%-KI]	56,15 [44,52; n. e.]	75,99 [58,68; n. e.]	4,90 [4,11; 7,62]	4,86 [3,45; 8,25]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert <sup>5)6)</sup>	1,08 [0,81; 1,44]; 0,595		0,95 [0,79; 1,14]; 0,571	
<b>Kognitive Funktion</b>				
Ereignisse, n (%)	106 (29)	99 (27)	238 (66)	242 (67)
Zensierungen, n (%) Gründe	254 (71) k. A.	263 (73) k. A.	122 (34) k. A.	120 (33) k. A.
Beobachtungszeit (in Monaten), Median (min; max)	19,5 (k. A.)	16,9 (k. A.)	19,5 (k. A.)	16,9 (k. A.)
Zeit bis zum Ereignis (in Monaten), Median [95%-KI]	50,63 [40,94; 72,71]	58,68 [45,11; 77,60]	6,47 [4,80; 8,51]	5,19 [4,63; 6,70]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert <sup>5)6)</sup>	0,98 [0,74; 1,29]; 0,882		0,98 [0,82; 1,18]; 0,833	
<b>Emotionale Funktion</b>				
Ereignisse, n (%)	58 (16)	63 (17)	197 (55)	204 (56)
Zensierungen, n (%) Gründe	302 (84) k. A.	299 (83) k. A.	163 (45) k. A.	158 (44) k. A.
Beobachtungszeit (in Monaten), Median (min; max)	19,5 (k. A.)	16,9 (k. A.)	19,5 (k. A.)	16,9 (k. A.)
Zeit bis zum Ereignis (in Monaten), Median [95%-KI]	82,20 [76,88; n. e.]	75,99 [64,26; n. e.]	13,83 [10,94; 17,74]	10,15 [8,34; 14,92]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert <sup>5)6)</sup>	0,77 [0,53; 1,10]; 0,150		0,91 [0,75; 1,11]; 0,355	
<b>Soziale Funktion</b>				
Ereignisse, n (%)	100 (28)	88 (24)	240 (67)	248 (69)
Zensierungen, n (%) Gründe	260 (72) k. A.	274 (76) k. A.	120 (33) k. A.	114 (32) k. A.
Beobachtungszeit (in Monaten), Median (min; max)	19,5 (k. A.)	16,9 (k. A.)	19,5 (k. A.)	16,9 (k. A.)
Zeit bis zum Ereignis (in Monaten), Median [95%-KI]	60,02 [50,86; 83,98]	80,76 [64,66; n. e.]	5,13 [4,04; 8,48]	4,63 [3,02; 6,47]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert <sup>5)6)</sup>	1,04 [0,78; 1,39]; 0,790		0,90 [0,76; 1,08]; 0,256	

- <sup>1)</sup> Der Endpunkt wurde nicht über eine Progression hinaus erhoben und die Endpunkterhebung war in der Nachbeobachtung für „Gesamtüberleben“ nicht geplant.
- <sup>2)</sup> „Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung“ war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintreten der Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, die in allen folgenden Beobachtungen bis zum Ende der Beobachtung als erfüllt galt. Personen, die zum letzten Erhebungszeitpunkt eine einmalige Verschlechterung berichtet haben, wurden als Non-Responder gewertet.
- <sup>3)</sup> „Zeit bis zur 1. Verschlechterung“ war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte gegenüber dem Baseline-Wert.
- <sup>4)</sup> Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach „Anzahl vorangegangener Therapien“ (1 vs. 2 oder 3), „Vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor“ (ja vs. nein) und „ISS-Stadium zum Zeitpunkt des Screenings“ (I oder II vs. III).
- <sup>5)</sup> Log-Rank-Test stratifiziert nach „Anzahl vorangegangener Therapien“ (1 vs. 2 oder 3), „Vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor“ (ja vs. nein) und „ISS-Stadium zum Zeitpunkt des Screenings“ (I oder II vs. III).
- <sup>6)</sup> Hazard Ratio, 95%-KI und p-Wert post hoc berechnet.

Abkürzungen: Dex: Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; ISS: International Staging System; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angabe; Len: Lenalidomid; n. e.: nicht erreicht

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-MY20)

Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (EORTC QLQ-MY20) wurden Responder-Analysen für „Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte“ und für „Zeit bis zur ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte“ dargestellt. Die zugehörigen Kaplan-Maier-Kurven sind im Anhang zu finden.

Für die Domäne „Zukunftsperspektive“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ixazomib/LenDex gegenüber Placebo/LenDex sowohl bei der Analyse zu „Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte“ (HR: 0,51 (95%-KI: [0,35; 0,74]));  $p < 0,001$ ) als auch bei der Auswertung zu „Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte“ (HR: 0,75 (95%-KI: [0,62; 0,92]));  $p = 0,005$ ).

Tabelle 6: Ergebnisse zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (EORTC QLQ-MY20) in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

Studie C16010 EORTC QLQ-MY20 <sup>1)</sup> (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)	Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte <sup>2)</sup>		Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte <sup>3)</sup>	
	Ixazomib/ LenDex N = 360	Placebo/ LenDex N = 362	Ixazomib/ LenDex N = 360	Placebo/ LenDex N = 362
<b>Körperwahrnehmung</b>				
Ereignisse, n (%)	55 (15)	52 (14)	190 (53)	189 (52)
Zensurierungen, n (%) Gründe	305 (85) k. A.	310 (86) k. A.	170 (47) k. A.	173 (48) k. A.
Beobachtungszeit (in Monaten), Median (min; max)	19,7 (k. A.)	16,9 (k. A.)	19,7 (k. A.)	16,9 (k. A.)
Zeit bis zum Ereignis (in Monaten), Median [95%-KI]	n. e. [72,48; n. e.]	n. e. [76,00; n. e.]	15,7 [10,4; 24,8]	12,32 [10,28; 18,43]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert <sup>5)6)</sup>	0,93 [0,63; 1,37]; 0,708		0,98 [0,80; 1,20]; 0,815	

Studie C16010 EORTC QLQ-MY20 <sup>1)</sup> (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)	Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte <sup>2)</sup>		Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte <sup>3)</sup>	
	Ixazomib/ LenDex N = 360	Placebo/ LenDex N = 362	Ixazomib/ LenDex N = 360	Placebo/ LenDex N = 362
<b>Zukunftsperspektive</b>				
Ereignisse, n (%)	46 (13)	79 (22)	175 (49,)	206 (57)
Zensurierungen, n (%) Gründe	314 (87) k. A.	283 (78) k. A.	185 (51) k. A.	156 (43) k. A.
Beobachtungszeit (in Monaten), Median (min; max)	19,7 (k. A.)	16,9 (k. A.)	19,7 (k. A.)	16,9 (k. A.)
Zeit bis zum Ereignis (in Monaten), Median [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [60,71; n. e.]	17,51 [12,19; 31,77]	10,18 [6,47; 14,75]
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert <sup>5)6)</sup>	0,51 [0,35; 0,74]; < 0,001		0,75 [0,62; 0,92]; 0,005	

<sup>1)</sup> Der Endpunkt wurde nicht über eine Progression hinaus erhoben und die Endpunkterhebung war in der Nachbeobachtung für „Gesamtüberleben“ nicht geplant.

<sup>2)</sup> „Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung“ war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintreten der Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, die in allen folgenden Beobachtungen bis zum Ende der Beobachtung als erfüllt galt. Personen, die zum letzten Erhebungszeitpunkt eine einmalige Verschlechterung berichtet haben, wurden als Non-Responder gewertet.

<sup>3)</sup> „Zeit bis zur 1. Verschlechterung“ war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte gegenüber dem Baseline-Wert.

<sup>4)</sup> Cox-Proportional-Hazard-Modell stratifiziert nach „Anzahl vorangegangener Therapien“ (1 vs. 2 oder 3), „Vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor“ (ja vs. nein) und „ISS-Stadium zum Zeitpunkt des Screenings“ (I oder II vs. III).

<sup>5)</sup> Log-Rank-Test stratifiziert nach „Anzahl vorangegangener Therapien“ (1 vs. 2 oder 3), „Vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor“ (ja vs. nein) und „ISS-Stadium zum Zeitpunkt des Screenings“ (I oder II vs. III).

<sup>6)</sup> Hazard Ratio, 95%-KI und p-Wert post hoc berechnet.

Abkürzungen: Dex: Dexamethason; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; ISS: International Staging System; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; Len: Lenalidomid; n. e.: nicht erreicht.

### 4.3 Subgruppenanalysen

#### **Bortezomib-Vortherapie (ja vs. nein)**

Im Dossier wurden Ergebnisse von Tests auf Interaktion zwischen a priori geplanten Subgruppenmerkmalen und dem Endpunkt „Gesamtüberleben“ vorgelegt, jedoch nicht für weitere patientenrelevante Endpunkte. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pU Ergebnisse von Tests auf Interaktion zwischen dem Subgruppenmerkmal „Bortezomib-Vortherapie“ (ja vs. nein) und den Endpunkten „Stärkster Schmerz“ (BPI-SF-Item 3), „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-VAS), „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20) und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20) und von Sicherheitsendpunkten berichtet.

Es zeigten sich statistisch signifikante Interaktionen zwischen dem Subgruppenmerkmal „Bortezomib-Vortherapie“ (ja vs. nein) und den Endpunkten „Gesamtüberleben“ ( $p = 0,042$ ), „Krankheitssymptomatik“, Domäne „Diarrhö“ (EORTC QLQ-C30): Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte ( $p = 0,015$ ) und „Stärkster Schmerz“ (BPI-SF-Item 3): Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um  $\geq 2$  Punkte ( $p = 0,031$ ). Für diese werden die Ergebnisse der zugehörigen Subgruppenanalyse sowie die bereits in der Nutzenbewertung dargestellten Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ abgebildet.

Für die Subgruppe „Keine Vortherapie mit Bortezomib“ zeigte sich nur für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ixazomib/LenDex gegenüber Placebo/LenDex (HR: 0,70 (95%-KI: [0,50; 0,98]));  $p = 0,038$ ). Für die Endpunkte „Krankheitssymptomatik“, Domäne „Diarrhö“ (EORTC QLQ-C30): Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte und „Stärkster Schmerz“ (BPI-SF-Item 3): Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um  $\geq 2$  Punkte konnten in dieser Subgruppe keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen gezeigt werden.

Für die Subgruppe „Vortherapie mit Bortezomib“ zeigte sich nur für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik“, Domäne „Diarrhö“ (EORTC QLQ-C30): Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ixazomib/LenDex gegenüber Placebo/LenDex (HR: 1,31 (95%-KI: [1,05; 1,63]));  $p = 0,017$ ).

Zusammenfassend konnten keine gleichgerichteten Effekte über mehrere Endpunkte in einer der beiden Subgruppen beobachtet werden.

Tabelle 7: Subgruppenanalyse „Bortezomib-Vortherapie“ für die Ergebnisse in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

Studie C16010 Subgruppenanalyse	Vortherapie mit Bortezomib		Keine Vortherapie mit Bortezomib		p-Wert für Inter- aktions- test (1 <sup>2</sup> ) <sup>2</sup>
	Ixazomib/ LenDex N = 248 <sup>1</sup>	Placebo/ LenDex N = 250 <sup>1</sup>	Ixazomib/ LenDex N = 112 <sup>1</sup>	Placebo/ LenDex N = 112 <sup>1</sup>	
<b>Gesamtüberleben</b>					
Ereignisse, n (%)	176 (71)	165 (66)	64 (57)	79 (71)	0,042
Zensierungen, n (%) Gründe	72 (29) k. A.	85 (34) k. A.	48 (43) k. A.	33 (29) k. A.	
Beobachtungszeit (in Monaten), Median (min; max)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
Zeit bis zum Ereignis (in Monaten), Median [95%-KI]	52,2 [k. A.]	56,9 [k. A.]	63,5 [k. A.]	47,1 [k. A.]	
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>2</sup> ; p-Wert <sup>3)4)</sup>	1,06 [0,85; 1,31]; 0,599		0,70 [0,50; 0,98]; 0,038		
<b>Krankheitssymptomatik, Domäne „Diarrhö“ (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur 1 Verschlechterung um ≥ 10 Punkte</b>					
Ereignisse, n (%)	174 (70)	151 (60)	74 (66)	78 (70)	0,015
Zensierungen, n (%) Gründe	74 (30) k. A.	99 (40) k. A.	38 (34) k. A.	34 (30) k. A.	
Beobachtungszeit (in Monaten), Median (min; max)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
Zeit bis zum Ereignis (in Monaten), Median [95%-KI]	7,85 [6,47; 9,46]	11,07 [8,21; 14,19]	8,31 [4,86; 12,52]	6,47 [4,57; 8,77]	
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>2</sup> ; p-Wert <sup>3)4)</sup>	1,31 [1,05; 1,63]; 0,017		0,81 [0,58; 1,11]; 0,189		
<b>Stärkster Schmerz (BPI-SF-Item 3) – Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um ≥ 2 Punkte</b>					
Ereignisse, n (%)	34 (14)	46 (18)	21 (19)	9 (8)	0,031
Zensierungen, n (%) Gründe	214 (86) k. A.	204 (82) k. A.	91 (81) k. A.	103 (92) k. A.	
Beobachtungszeit (in Monaten), Median (min; max)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
Zeit bis zum Ereignis (in Monaten), Median [95%-KI]	n. e. [n. e.; n. e.]	n. e. [56,12; n. e.]	81,22 [46,92; n. e.]	n. e. [63,70; n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>2</sup> ; p-Wert <sup>3)4)</sup>	0,67 [0,43; 1,06]; 0,085		1,86 [0,83; 4,16]; 0,130		

<sup>1)</sup> Anzahl Person in Subgruppe.

<sup>2)</sup> Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach „Anzahl der vorherigen Therapielinien“ (1 vs. 2 oder 3), „Vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor“ (ja vs. nein) und „ISS-Stadium zum Zeitpunkt des Screenings“ (I oder II vs. III) und mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und Interaktionsterm Behandlung x Subgruppenmerkmal als Kovariablen.

<sup>3)</sup> Basierend auf dem Wald-Test des Interaktionsmodells.

<sup>4)</sup> Interaktionsterm und zugehöriges Hazard Ratio, 95%-KI und p-Wert post hoc berechnet.

Abkürzungen: BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; Dex: Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; ISS: International Staging System; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Len: Lenalidomid; n. e.: nicht erreicht.

### **Vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor (ja vs. nein)**

Es werden die Ergebnisse des Interaktionstests und der Subgruppenanalysen zu „Bortezomib-Vortherapie“ (ja vs. nein) und „Proteasom-Inhibitor (PI)-Vortherapie“ (ja vs. nein) für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ berichtet.

Es konnte für die Subgruppe „PI-Vortherapie“ keine statistisch signifikante Interaktion gezeigt werden ( $p = 0,3341$ ). Es bleibt unklar, weshalb abweichende Ergebnisse im Interaktionstest für die Subgruppenmerkmale „PI-Vortherapie“ und „Bortezomib-Vortherapie“ berichtet wurden (Bortezomib-Vortherapie:  $p = 0,042$ ).

Laut Subgruppenanalysen zum „Gesamtüberleben“ (siehe Tabelle 8) erhielten 219 Personen keine PI-Vortherapie (Ixazomib/LenDex:  $N = 110$  vs. Placebo/LenDex:  $N = 109$ ). Keine Bortezomib-Vortherapie erhielten 224 Personen ( $N = 112$  vs.  $N = 112$ ). Der Unterschied beim Interaktionstest lässt sich vermutlich nicht alleine durch den geringen Unterschied von 5 Personen erklären, die eine Carfilzomib-Vortherapie in der Subgruppe „PI-Vortherapie“ erhalten hatten. Es ergeben sich zusätzlich diskrepante Angaben in der Anzahl und dem Anteil an Personen in den Behandlungs- und den Subgruppen.

Von der Subgruppe „PI-Vortherapie“ sind sowohl Personen mit einer Bortezomib-Vortherapie als auch mit einer Carfilzomib-Vortherapie umfasst, wobei der überwiegende Anteil an Personen mit Bortezomib vorbehandelt wurde (Angaben aus den Patientencharakteristika im Dossier):

- PI-Vortherapie: Ixazomib/LenDex:  $N = 249$  vs. Placebo/LenDex:  $N = 253$ 
  - Bortezomib: Ixazomib/LenDex:  $n = 248$  vs. Placebo/LenDex:  $n = 250$
  - Carfilzomib: Ixazomib/LenDex:  $n = 1$  vs. Placebo/LenDex:  $n = 4$
- Ohne PI-Vortherapie: Ixazomib/LenDex:  $N = 111$  vs. Placebo/LenDex:  $N = 109$

Bei der Gesamtzahl der mit Proteasom-Inhibitor vorbehandelten Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm bleibt unklar, ob eine Person in beiden Subkategorien gezählt wurde. Der pU macht hierzu keine Angaben.

Im Gegensatz zu den oben beschriebenen Angaben aus den Patientencharakteristika, finden sich im Abschnitt zu den Subgruppenanalysen im Dossier geringfügig andere Angaben zu dem Anteil an Personen mit PI-Vortherapie in beiden Behandlungsgruppen. Es konnten jedoch zur beschriebenen Diskrepanz in den Daten keine Angaben identifiziert werden.

Im Ixazomib-Arm war die Anzahl an verstorbenen Personen in der Subgruppe mit Bortezomib-Vortherapie ( $n = 176$ ) höher als in der Subgruppe mit PI-Vortherapie (Bortezomib + Carfilzomib:  $n = 173$ ). Plausibel wäre eine Anzahl an verstorbenen Personen mit Bortezomib-Vortherapie, die kleiner oder gleich der Anzahl an verstorbenen Personen mit PI-Vortherapie ist.

Tabelle 8: Subgruppenanalyse zu den Subgruppenmerkmalen „Bortezomib-Vortherapie“ und „PI-Vortherapie“ zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

Studie C16010 Gesamtüberleben	Vortherapie		Keine Vortherapie		p-Wert für Interaktions- test (I <sup>2</sup> ) <sup>2)</sup>
	Ixazomib/ LenDex	Placebo/ LenDex	Ixazomib/ LenDex	Placebo/ LenDex	
<b>Bortezomib-Vortherapie</b>	<b>N = 248<sup>1)</sup></b>	<b>N = 250<sup>1)</sup></b>	<b>N = 112<sup>1)</sup></b>	<b>N = 112<sup>1)</sup></b>	
Ereignisse, n (%)	176 (71)	165 (66)	64 (57)	79 (71)	0,042
Zensierungen, n (%) Gründe	72 (29) k. A.	85 (34) k. A.	48 (43) k. A.	33 (29) k. A.	
Beobachtungszeit (in Monaten), Median (min; max)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
Zeit bis zum Ereignis (in Monaten), Median [95%-KI]	52,2 [k. A.]	56,9 [k. A.]	63,5 [k. A.]	47,1 [k. A.]	
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>2)</sup> ; p-Wert <sup>3)4)</sup>	1,06 [0,85; 1,31]; 0,599		0,70 [0,50; 0,98]; 0,038		
<b>PI-Vortherapie</b>	<b>N = 250<sup>1)</sup></b>	<b>N = 253<sup>1)</sup></b>	<b>N = 110<sup>1)</sup></b>	<b>N = 109<sup>1)</sup></b>	
Ereignisse, n (%)	173 (69)	169 (67)	67 (61)	75 (69)	0,334
Zensierungen, n (%) Gründe	77 (31) k. A.	84 (33) k. A.	43 (39) k. A.	34 (31) k. A.	
Beobachtungszeit (in Monaten), Median (min; max)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	
Zeit bis zum Ereignis (in Monaten), Median [95%-KI]	53,0 [k. A.]	55,8 [k. A.]	55,4 [k. A.]	50,4 [k. A.]	
Hazard Ratio [95%-KI] <sup>2)</sup> ; p-Wert <sup>3)4)</sup>	0,99 [0,80; 1,23]; 0,957		0,82 [0,59; 1,14]; 0,238		

<sup>1)</sup> Anzahl Person in Subgruppe.

<sup>2)</sup> Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach „Anzahl der vorherigen Therapielinien“ (1 vs. 2 oder 3), „Vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor“ (ja vs. nein) und „ISS-Stadium zum Zeitpunkt des Screenings“ (I oder II vs. III) und mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und Interaktionsterm Behandlung x Subgruppenmerkmal als Kovariablen.

<sup>3)</sup> Basierend auf dem Wald-Test des Interaktionsmodells.

<sup>4)</sup> Interaktionsterm und zugehöriges Hazard Ratio, 95%-KI und p-Wert post hoc berechnet.

Abkürzungen: Dex: Dexamethason; ISS: International Staging System; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Len: Lenalidomid; PI: Proteasom-Inhibitor.

## 5 Zusammenfassung

In diesem Amendment werden die Auswertungen zu Responder-Analysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung bzw. mehrfach bestätigten Verschlechterung um das jeweilige Responsekriterium für die Endpunkte „Stärkster Schmerz“ (BPI-SF-Item 3), „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-VAS), Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20) und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20) dargestellt.

Es wurden zudem post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen zum Merkmal „Bortezomib-Vortherapie“ im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahren nachgereicht, deren Ergebnisse ebenfalls abgebildet werden. Ergänzend wurden zudem die Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen zum Merkmal „PI-Vortherapie“ für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ ergänzend dargestellt.

### Operationalisierung der Responder-Analysen

Die Analysen für „Zeit bis zur 1. Verschlechterung“ und „Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung“ werden in diesem Anwendungsgebiet als patientenrelevant angesehen.

„Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung“ könnte gegenüber „Zeit bis zur 1. Verschlechterung“ in Anbetracht des im hier vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden progredienten Krankheitsverlaufs durch die Patientin/den Patienten eine höhere Relevanz beigemessen werden als einer möglicherweise nur temporären Verschlechterung des Gesundheitszustands. Dieser kann sich im weiteren Verlauf ändern und mit Fluktuationen und damit verbundenen Unsicherheiten der Erfassung des Gesundheitszustands einhergehen.

Trotzdem wird die Auswertung „Zeit bis zur 1. Verschlechterung“ aufgrund der stärker ins Gewicht fallenden methodischen Limitationen (siehe Ausführung unten) der Operationalisierung „Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung“ als weniger verzerrt angesehen:

Die maßgeblichen Limitationen des Endpunkts „Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung“ ergeben sich aufgrund potentieller Unterschiede in der Anzahl der Messzeitpunkte zwischen den Behandlungsarmen. Als Folge dessen ist eine „mehrfach bestätigte Verschlechterung“ im Ixazomib-Arm potentiell schwerer zu erreichen, was zu einer Verzerrung zugunsten der Interventionsgruppe führen kann. Der Zeitraum bzw. die Anzahl der Messungen für die mehrfache Bestätigung der Verschlechterung resultieren nur zum Teil aus der Studienplanung (Erhebung bis zum Progress). Zudem ergeben sich aufgrund der in beiden Studienarmen gleichermaßen stark abnehmenden Rücklaufquoten Unsicherheiten für die Effektschätzer, da im weiteren Zeitverlauf eine geringer werdende Anzahl an Personen mit Messdaten in die Auswertungen eingeht.

Der Endpunkt „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-VAS) sollte über eine Krankheitsprogression hinaus bis zum Tod oder bis zur Beendigung der Studie durch den Sponsor erhoben werden. Obschon zwischen den Behandlungsarmen keine wesentlichen Unterschiede der Beobachtungszeiten vorliegen, sind sie, gegenüber den medianen Beobachtungszeiten für den Endpunkt „Gesamtüberleben“, erheblich kürzer. Die Ergebnisse werden aufgrund der oben genannten Limitationen und zusätzlich der trotz geplanter Erhebung bis Studienende im Studienverlauf ebenso stark sinkenden Rücklaufquote, die nicht allein durch Tod zu erklären ist, als potentiell hoch verzerrt eingestuft.

In der Gesamtschau ergeben sich jedoch für die Endpunkte in der Analyse zu „Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung“ und „Zeit bis zur 1. Verschlechterung“ keine wesentlichen Unterschiede bei den Effektschätzern sowie eine Überlappung der zugehörigen Konfidenzintervalle.

Für folgende Endpunkte konnten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten bzw. zuungunsten der Intervention beobachtet werden:

Krankheitssymptomatik – „Appetitverlust“ (EORTC QLQ-C30): Bei der Analyse zu „Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ixazomib/LenDex (HR: 0,76 (95%-KI: [0,63; 0,92]));  $p = 0,004$ ).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – „Globaler Gesundheitsstatus / Globale Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30): Bei der Analyse zu „Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ixazomib/LenDex (HR: 1,21 (95%-KI: [1,01; 1,45]));  $p = 0,038$ ).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – „Zukunftsperspektive“ (EORTC QLQ-MY20): Es zeigte sich sowohl bei der Analyse zu „Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte“ ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ixazomib/LenDex (HR: 0,75 (95%-KI: [0,62; 0,92]));  $p = 0,005$  als auch bei der Auswertung zu „Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte“ (HR: 0,51 (95%-KI: [0,35; 0,74]));  $p < 0,001$ ).

### **Subgruppenanalyse zu „Bortezomib-Vortherapie“ und „Vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor“**

Im Amendment werden nur die Ergebnisse der Subgruppenanalyse zur Bortezomib-Vortherapie bei einer statistisch signifikanten Interaktion von den in der schriftlichen Stellungnahme und bereits in der Nutzenbewertung berichteten Ergebnisse dargestellt.

Es konnte eine statistisch signifikante Interaktion für die Endpunkte „Gesamtüberleben“ ( $p = 0,042$ ), „Krankheitssymptomatik“, Domäne „Diarrhö“ (EORTC QLQ C30): Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte ( $p = 0,015$ ) und „Stärkster Schmerz“ (BPI-SF-Item 3): Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um  $\geq 2$  Punkte ( $p = 0,031$ ) gezeigt werden.

Für die Subgruppe „Keine Vortherapie mit Bortezomib“ zeigte sich nur für das Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil für Ixazomib/LenDex (HR 0,70 (95%-KI: [0,50; 0,98]));  $p = 0,038$ ). Für die Subgruppe „Vortherapie mit Bortezomib“ zeigte sich nur für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik“, Domäne „Diarrhö“ (EORTC QLQ-C30): Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ixazomib/LenDex (HR: 1,31 (95%-KI: [1,05; 1,63]));  $p = 0,017$ ). Zusammenfassend konnten keine gleichgerichteten Effekte in einer der beiden Subgruppen für das Subgruppenmerkmal „Bortezomib-Vortherapie“ beobachtet werden.

Es konnte für die Subgruppe „PI-Vortherapie“ keine statistisch signifikante Interaktion gezeigt werden ( $p = 0,3341$ ). Es bleibt unklar, weshalb abweichende Ergebnisse im Interaktionstest für die Subgruppenmerkmale „PI-Vortherapie“ und „Bortezomib-Vortherapie“ berichtet wurden (Bortezomib-Vortherapie:  $p = 0,042$ ). Der Unterschied beim Interaktionstest lässt sich vermutlich nicht alleine durch den geringen Unterschied von 5 Personen erklären, die eine Carfilzomib-Vortherapie in der Subgruppe „PI-Vortherapie“ erhalten hatten. Es ergeben sich zusätzlich diskrepante Angaben in der Anzahl und dem Anteil an Personen in den Behandlungs- und den Subgruppen sowie der Anzahl an Ereignissen in den Behandlungsgruppen der Subgruppen.

## Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Ixazomib [unveröffentlicht]. 01.02.2022.
2. **Takeda.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Ixazomib; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 2021.
3. **Takeda.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Ixazomib/Ninlaro [unveröffentlicht]. 22.02.2022.
4. **Takeda.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V: Ixazomib/Ninlaro; Analysen zur Stellungnahme [unveröffentlicht]. 22.02.2022.

## Anhang

### EORTC QLQ-C30 (Krankheitssymptomatik)

#### Fatigue

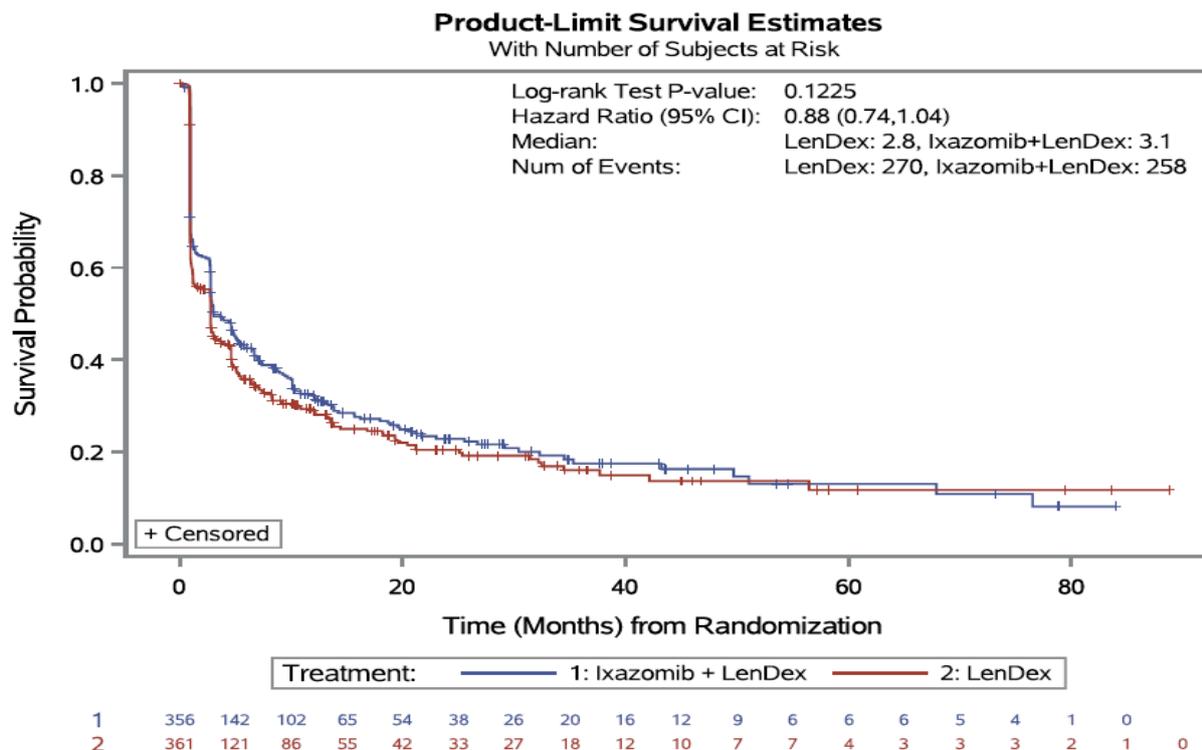


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Fatigue in der Studie C16010; Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

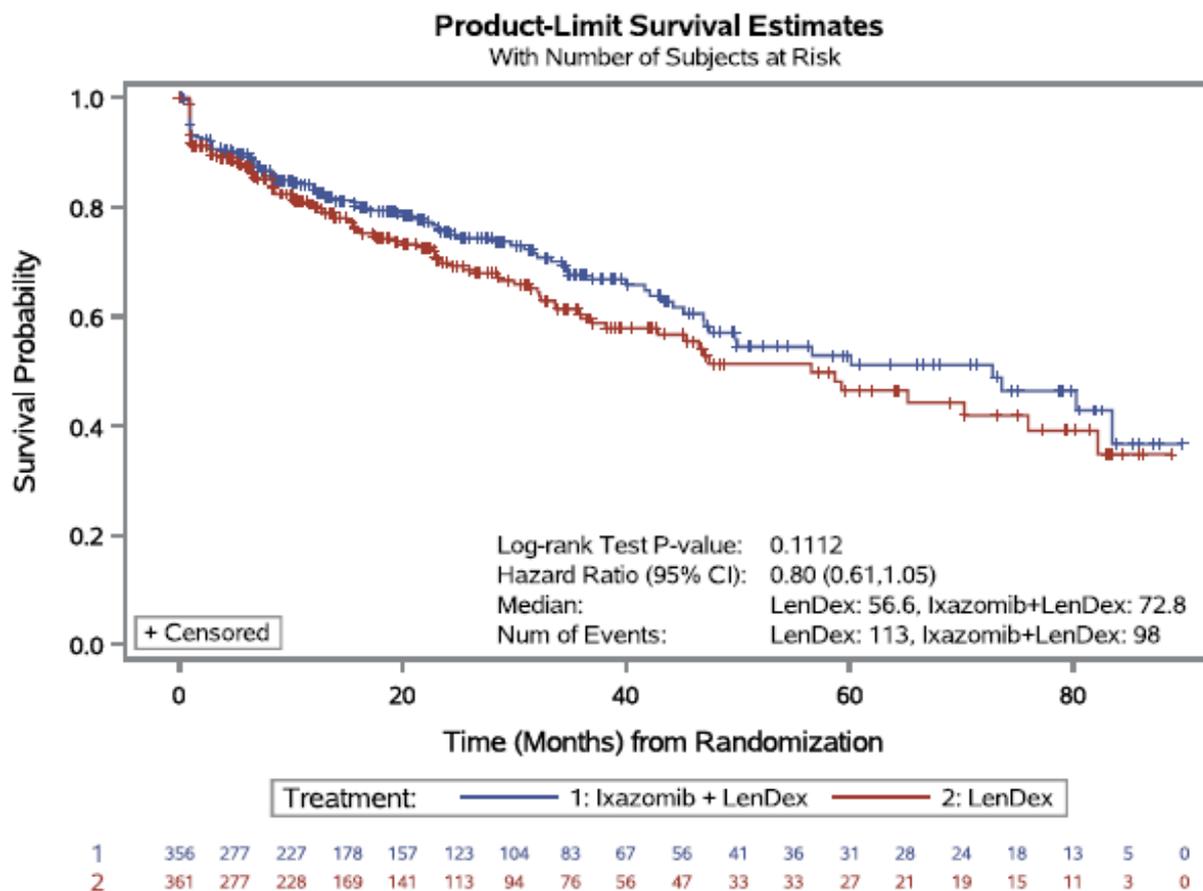


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Fatigue in der Studie C16010; Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

Übelkeit/Erbrechen

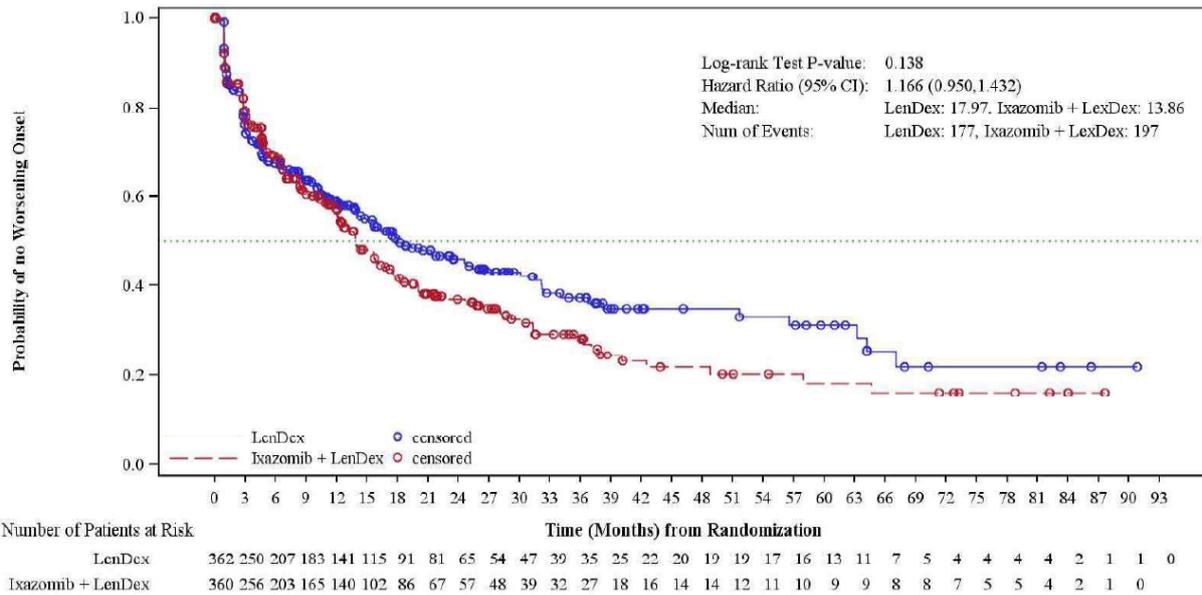


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ C30 – Übelkeit/Erbrechen in der Studie C16010; Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

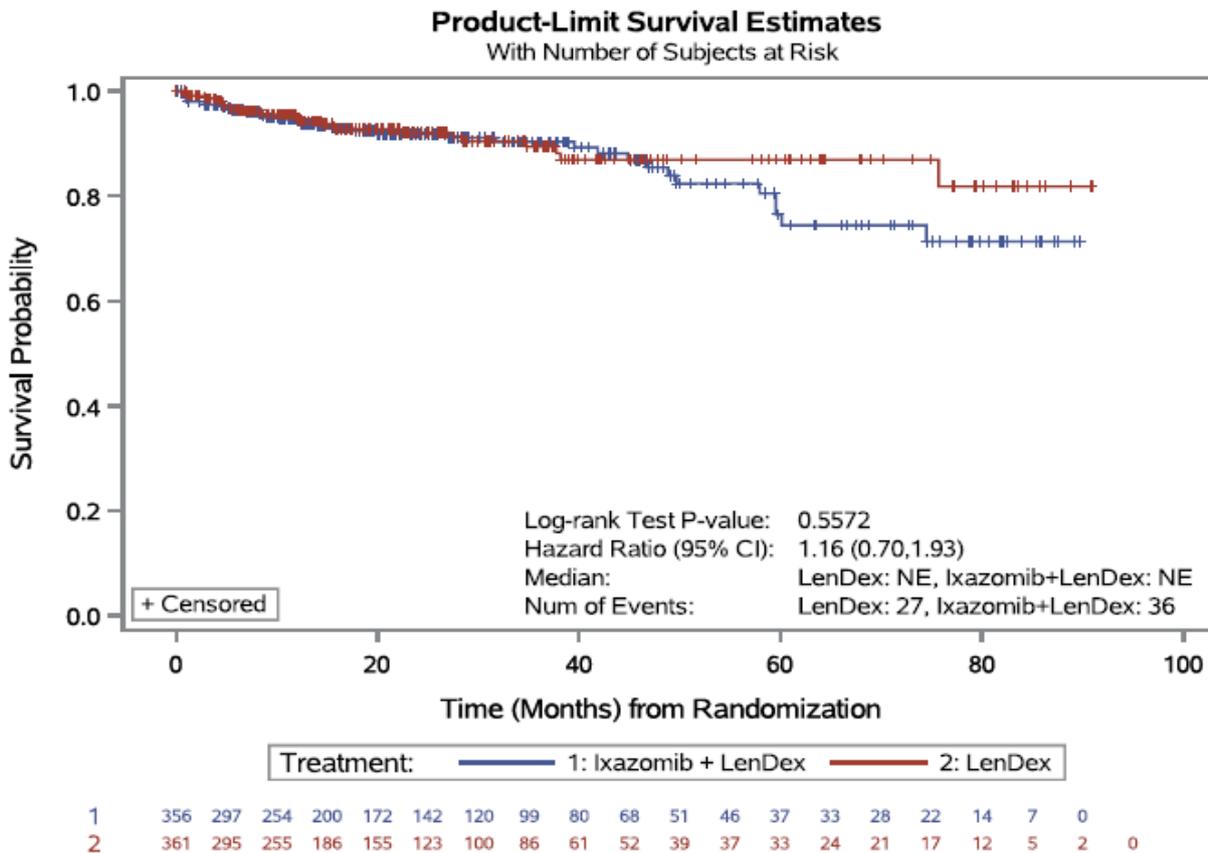


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Übelkeit/Erbrechen in der Studie C16010; Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

Schmerzen

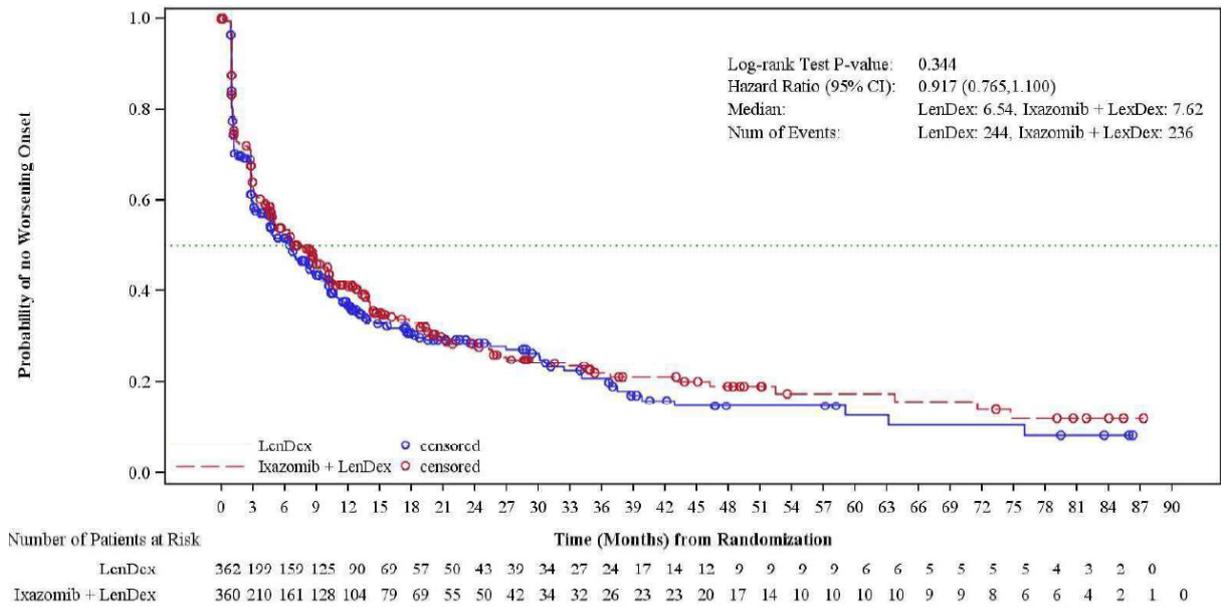


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Schmerz in der Studie C16010; Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

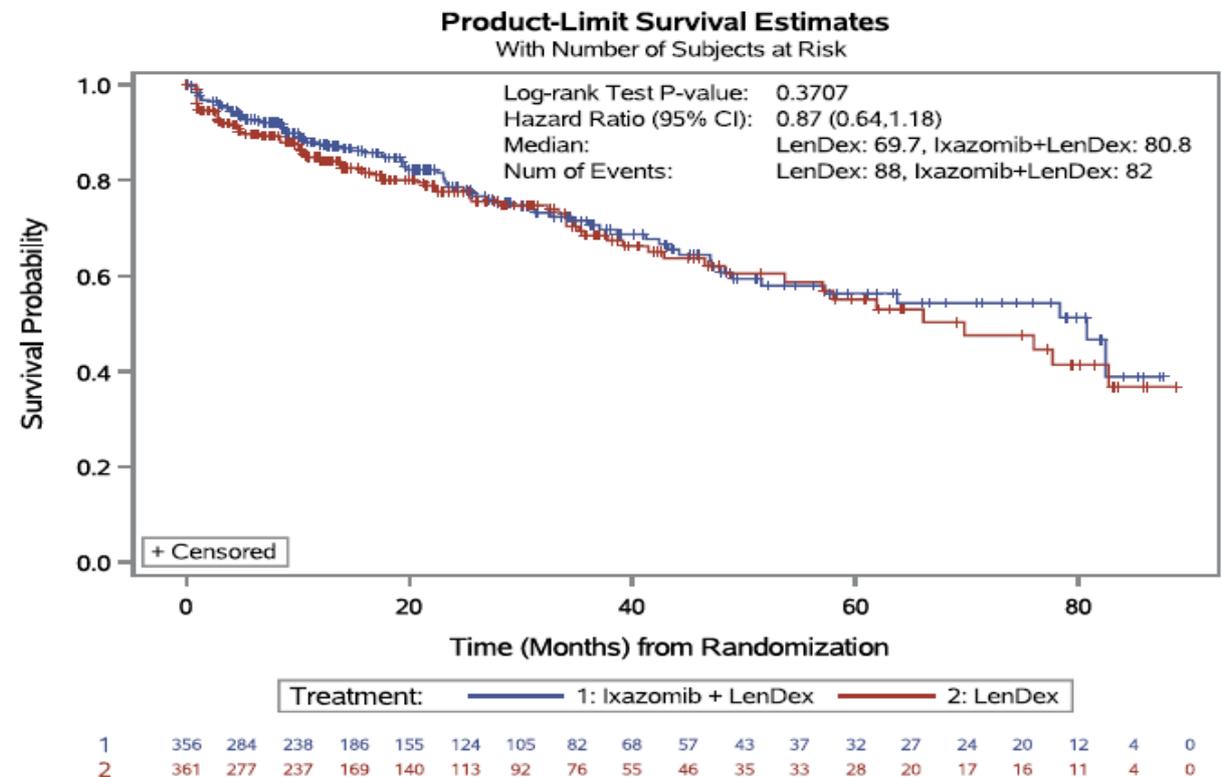


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Schmerz in der Studie C16010; Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

Dyspnoe

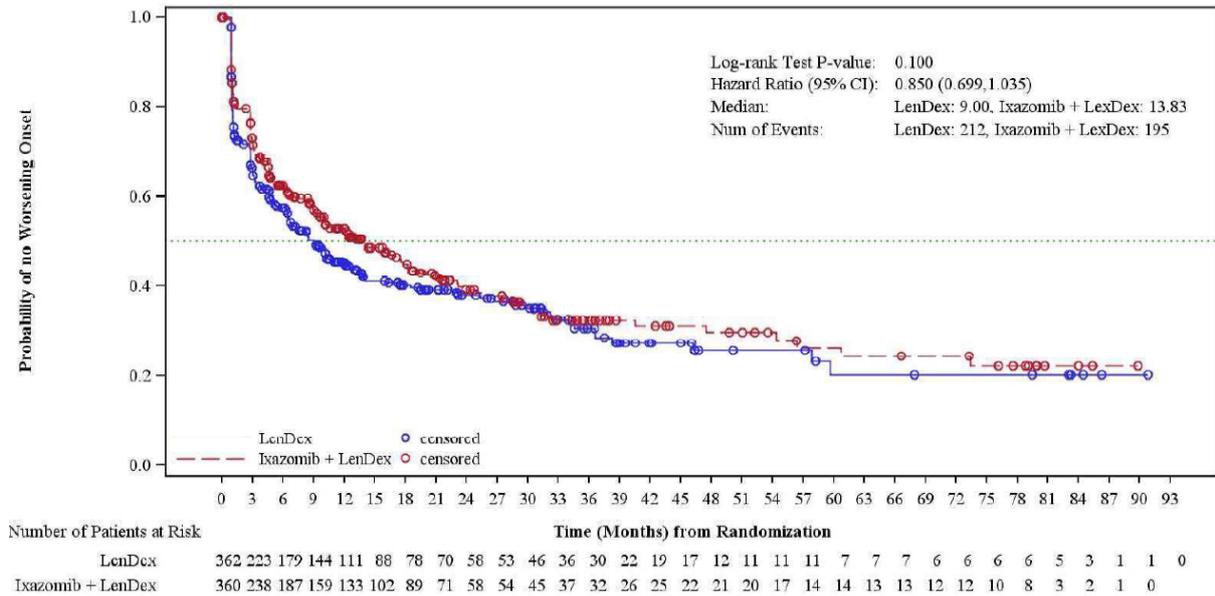


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe in der Studie C16010; Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

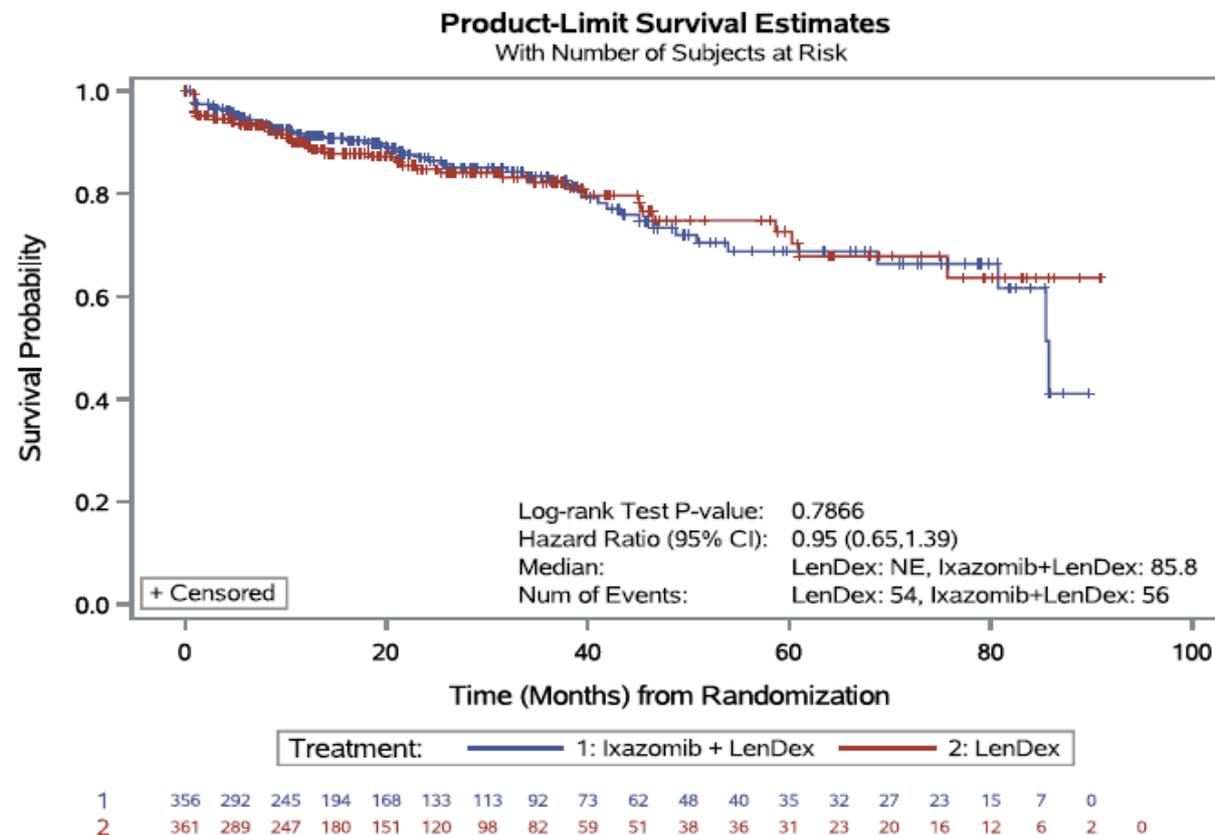


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe in der Studie C16010; Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

Schlaflosigkeit

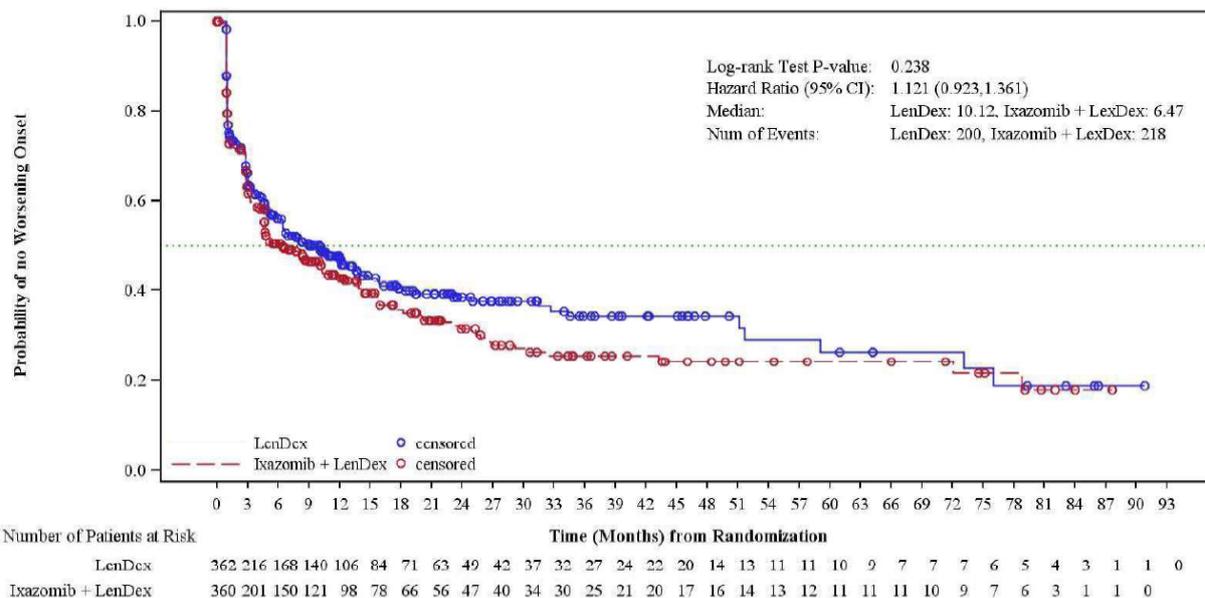


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit in der Studie C16010; Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

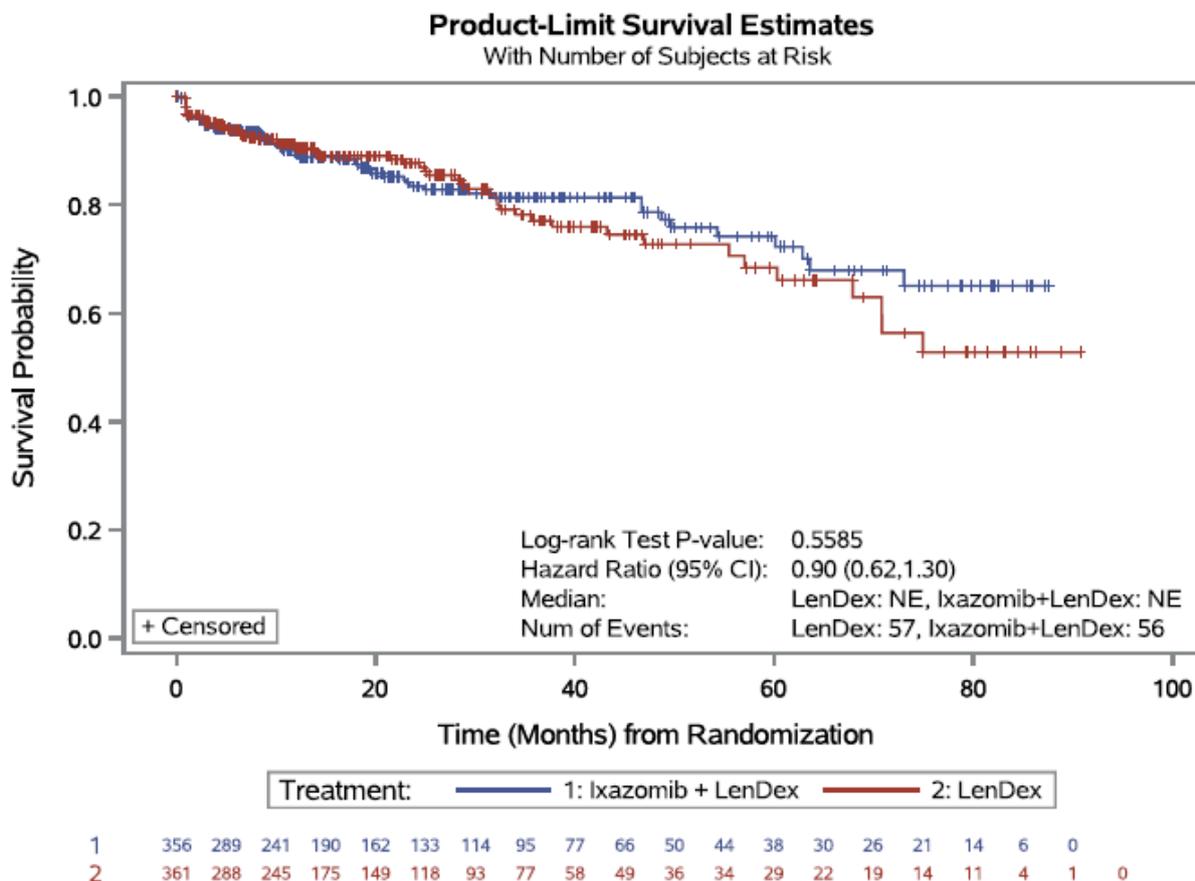


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit in der Studie C16010; Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

**Appetitverlust**

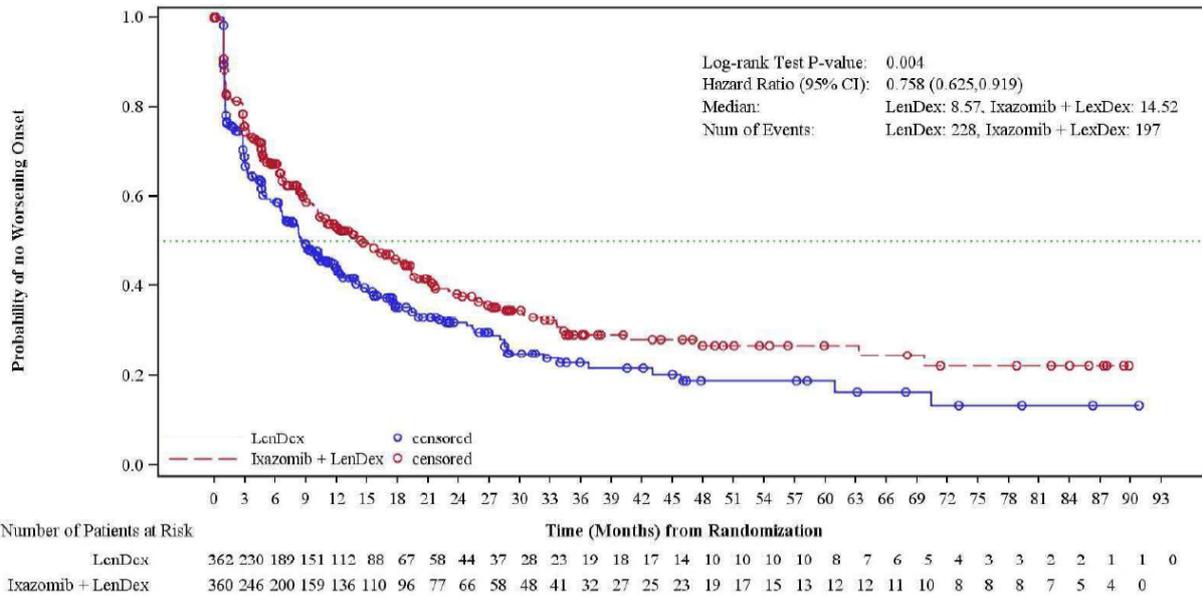


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust in der Studie C16010; Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

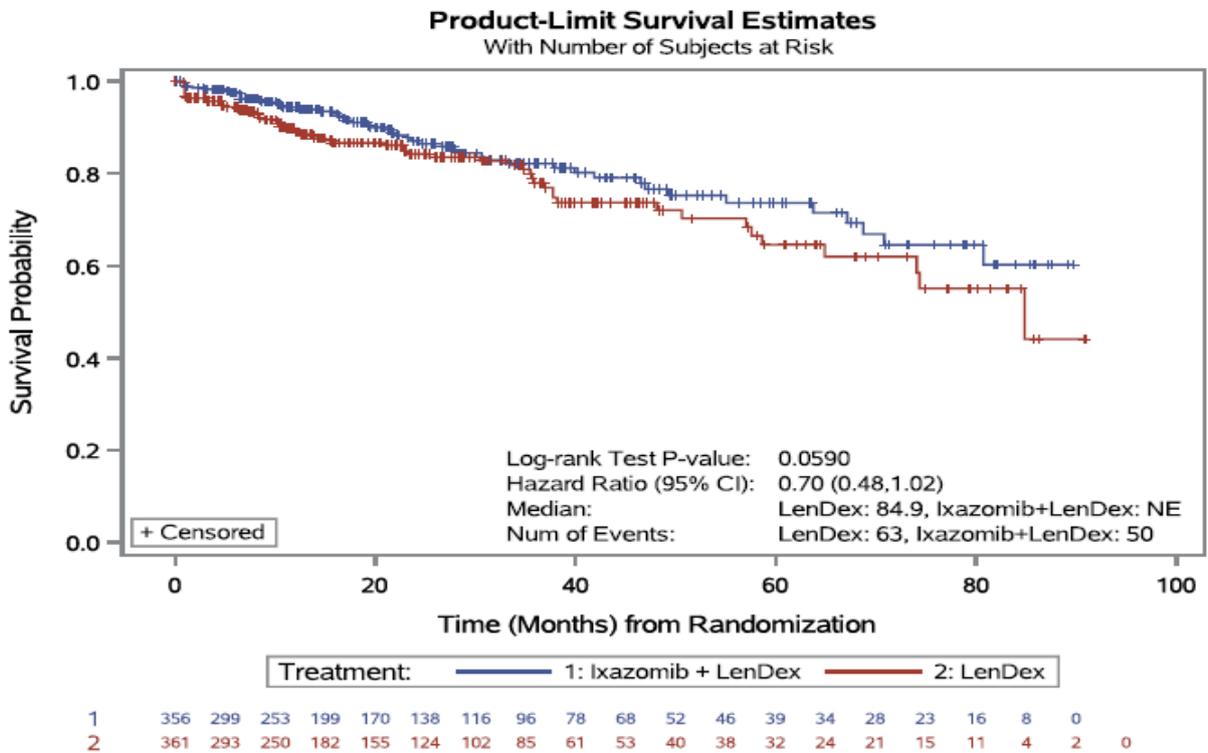


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust in der Studie C16010; Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

Obstipation

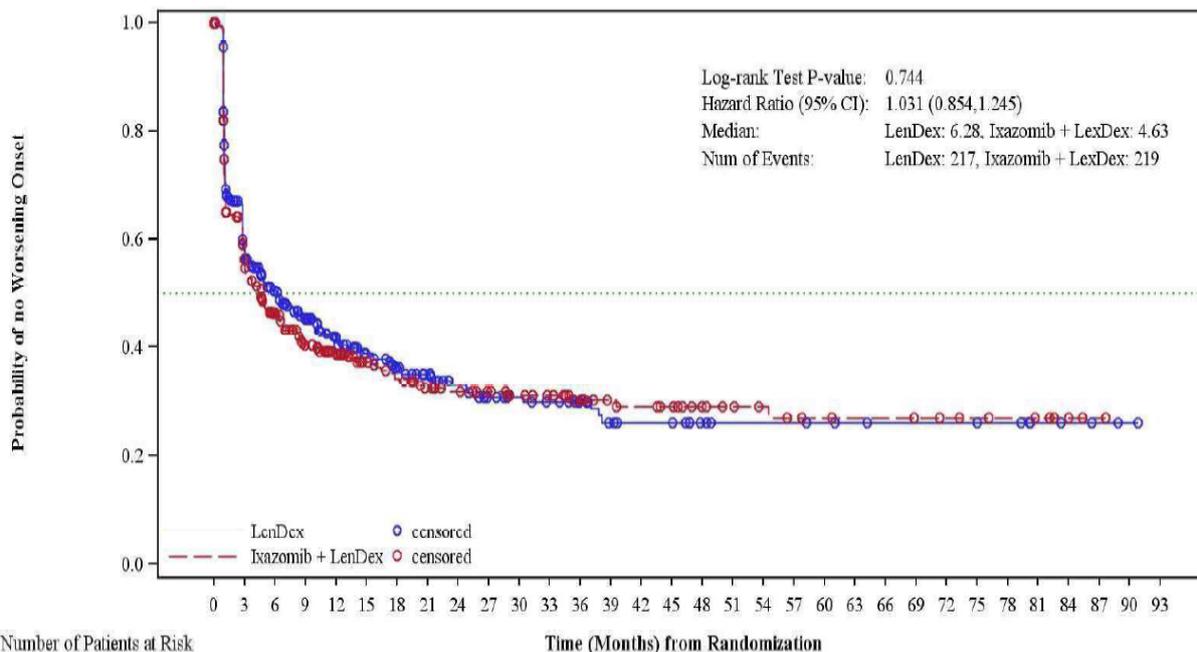


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Obstipation in der Studie C16010; Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

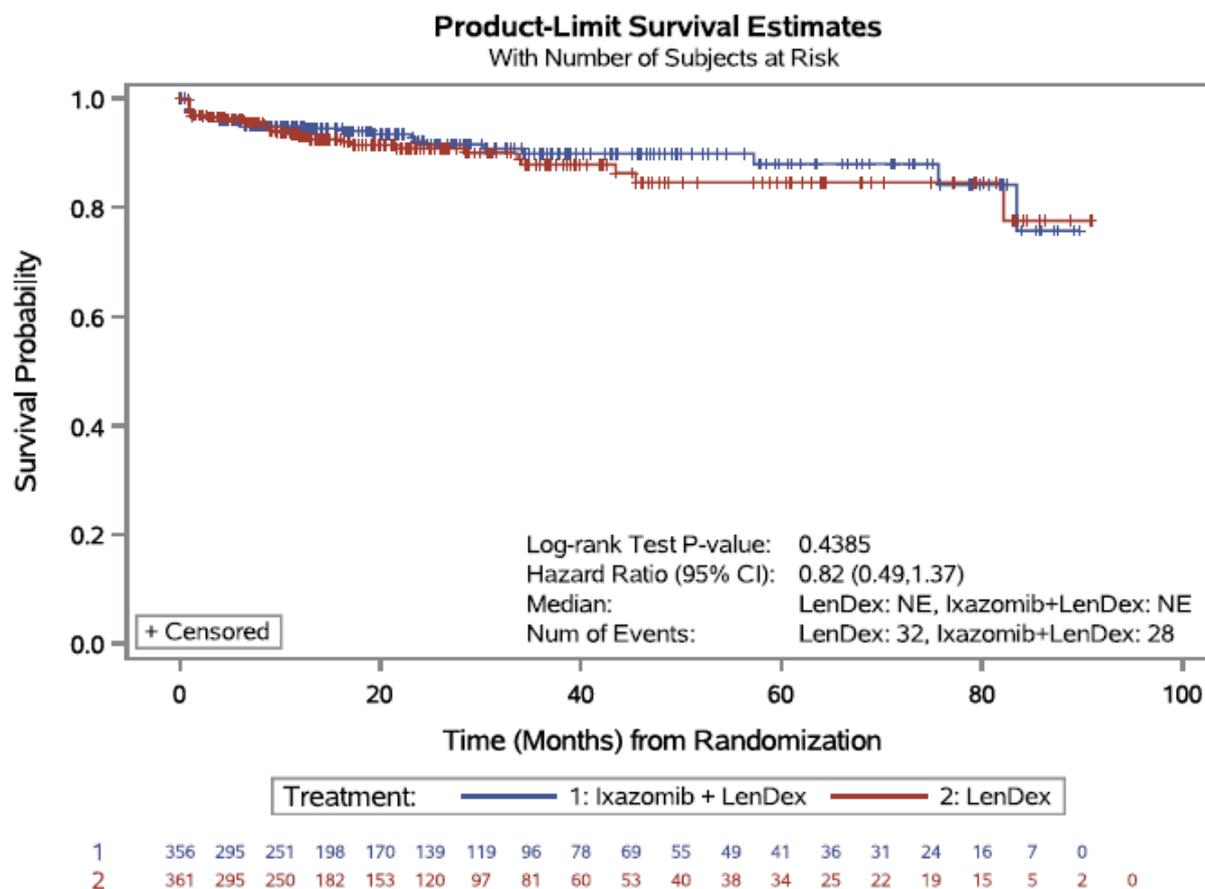


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Obstipation in der Studie C16010; Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

Diarrhö

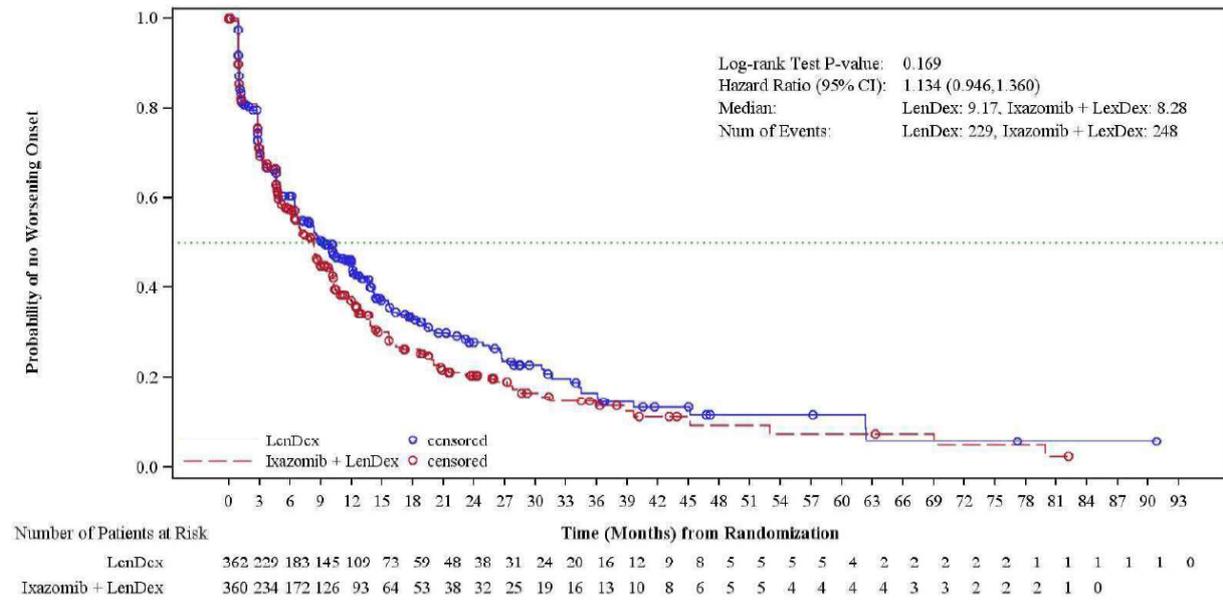


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Diarrhö in der Studie C16010; Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

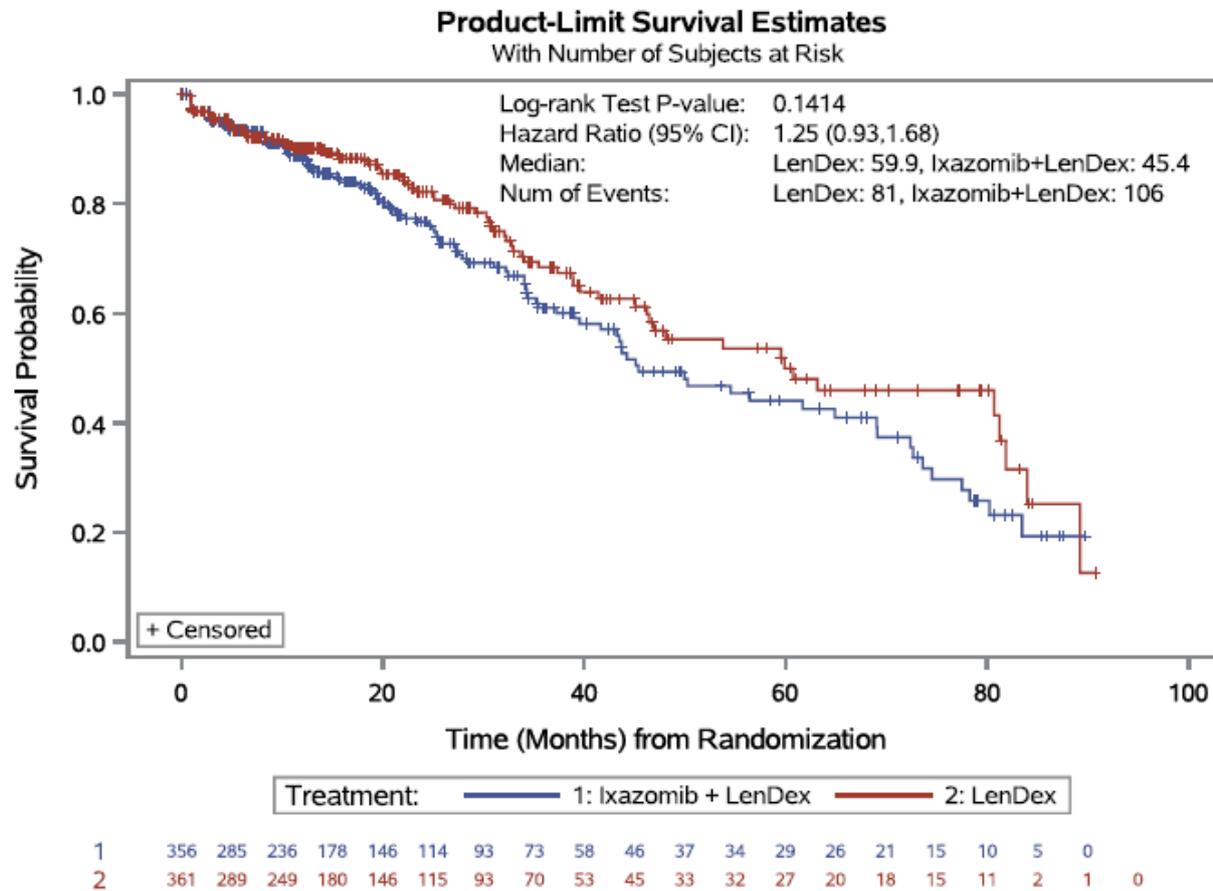


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Diarrhö in der Studie C16010; Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

**EORTC QLQ-C30 (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)**  
**Globaler Gesundheitszustand / Globale Lebensqualität**

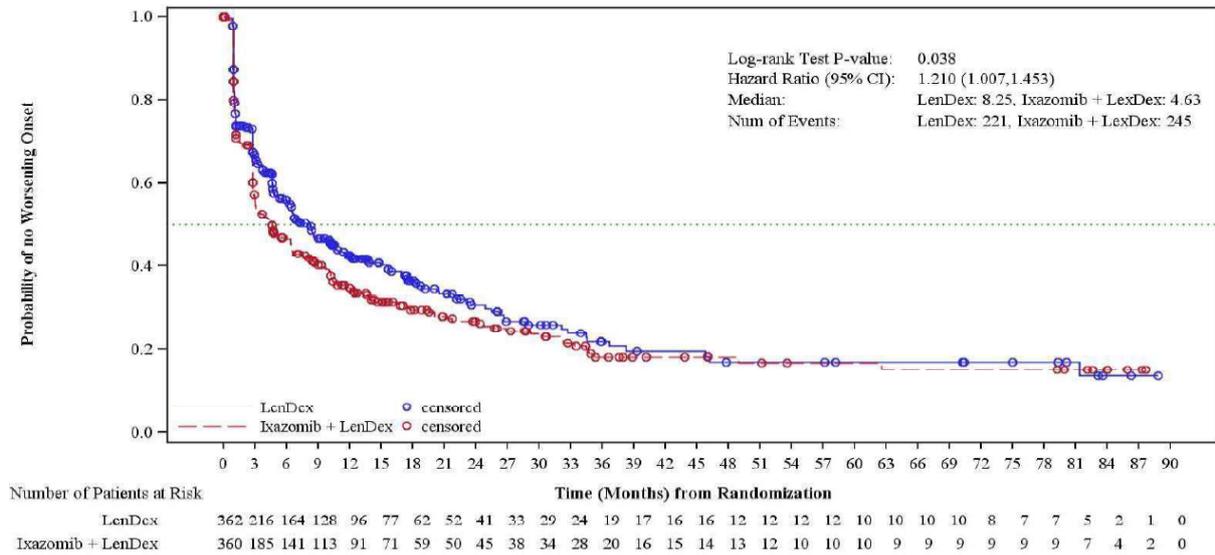


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitszustand / Globale Lebensqualität in der Studie C16010; Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

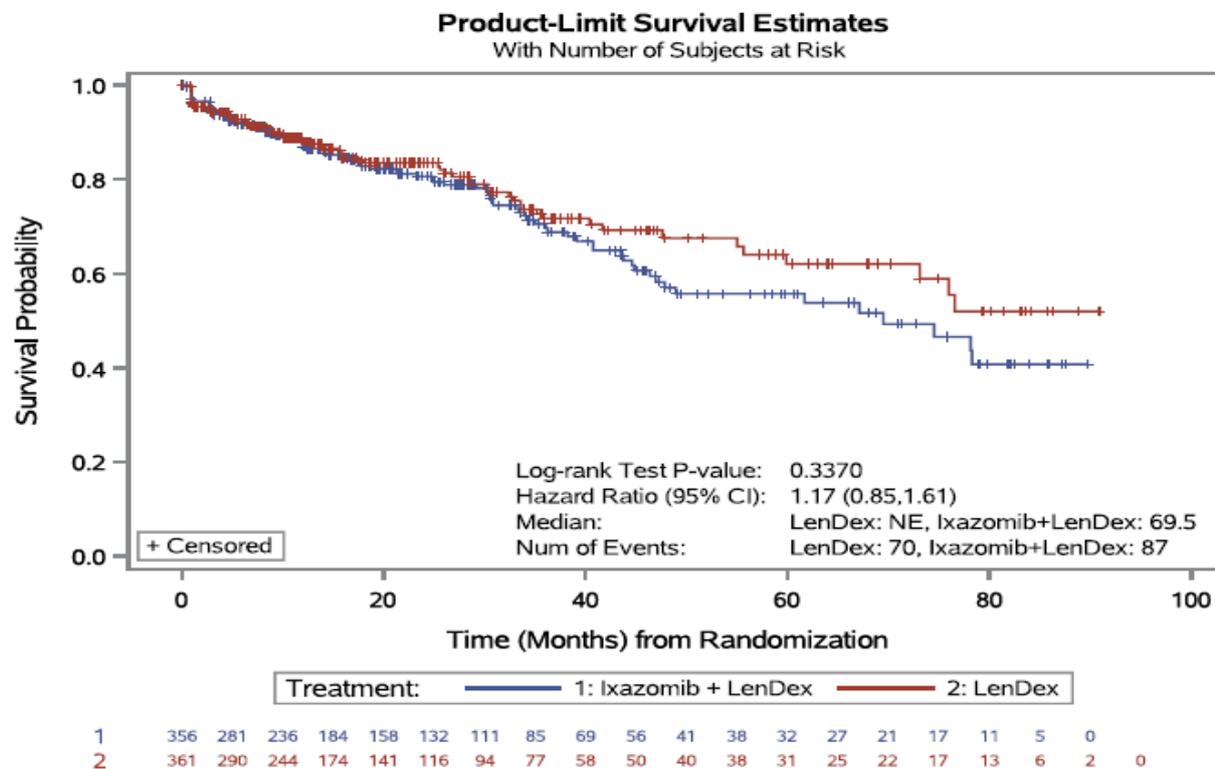


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitszustand / Globale Lebensqualität in der Studie C16010; Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

Körperliche Funktion

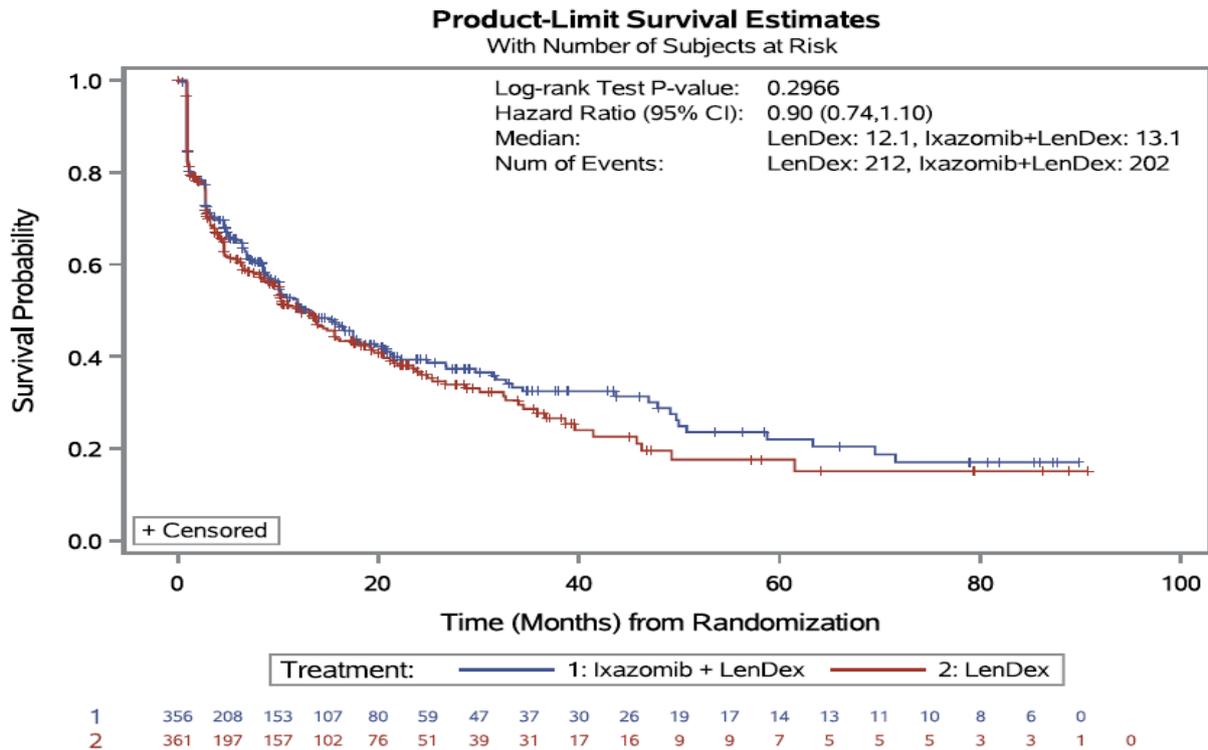


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion in der Studie C16010; Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

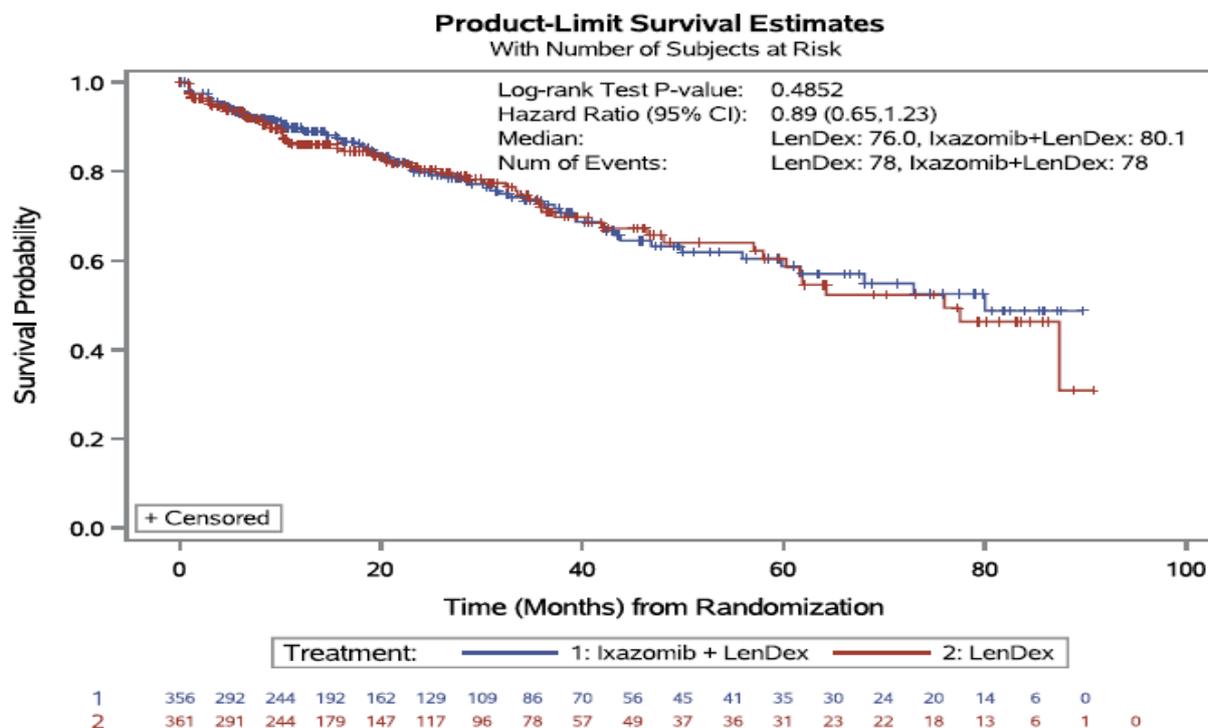


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Körperliche Funktion in der Studie C16010; Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

**Rollenfunktion**

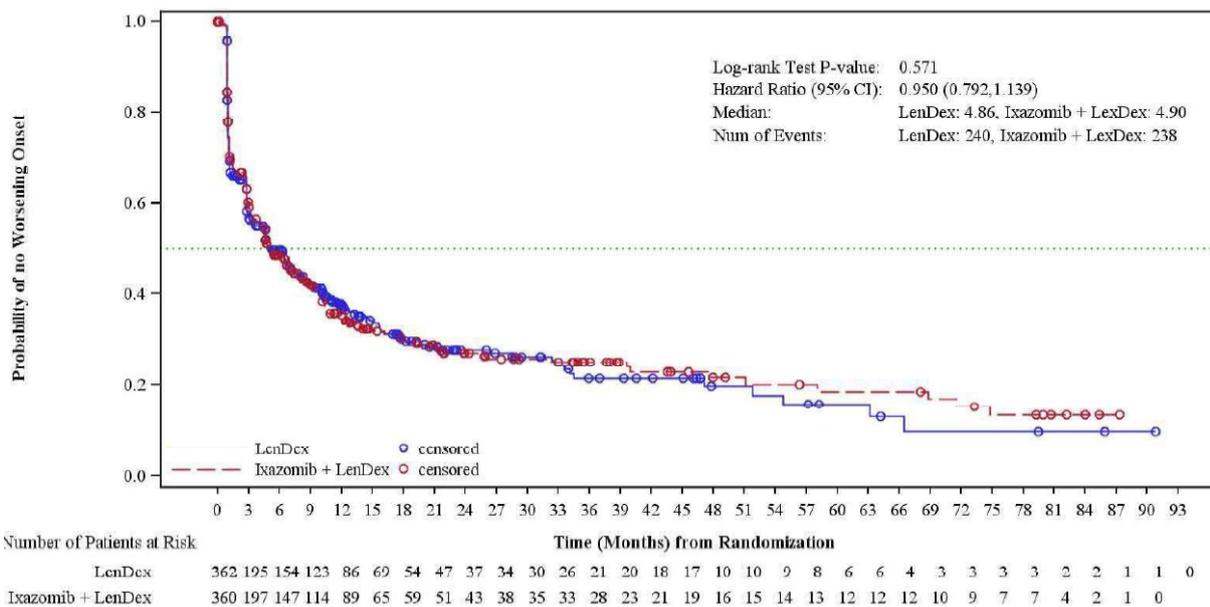


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion in der Studie C16010; Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

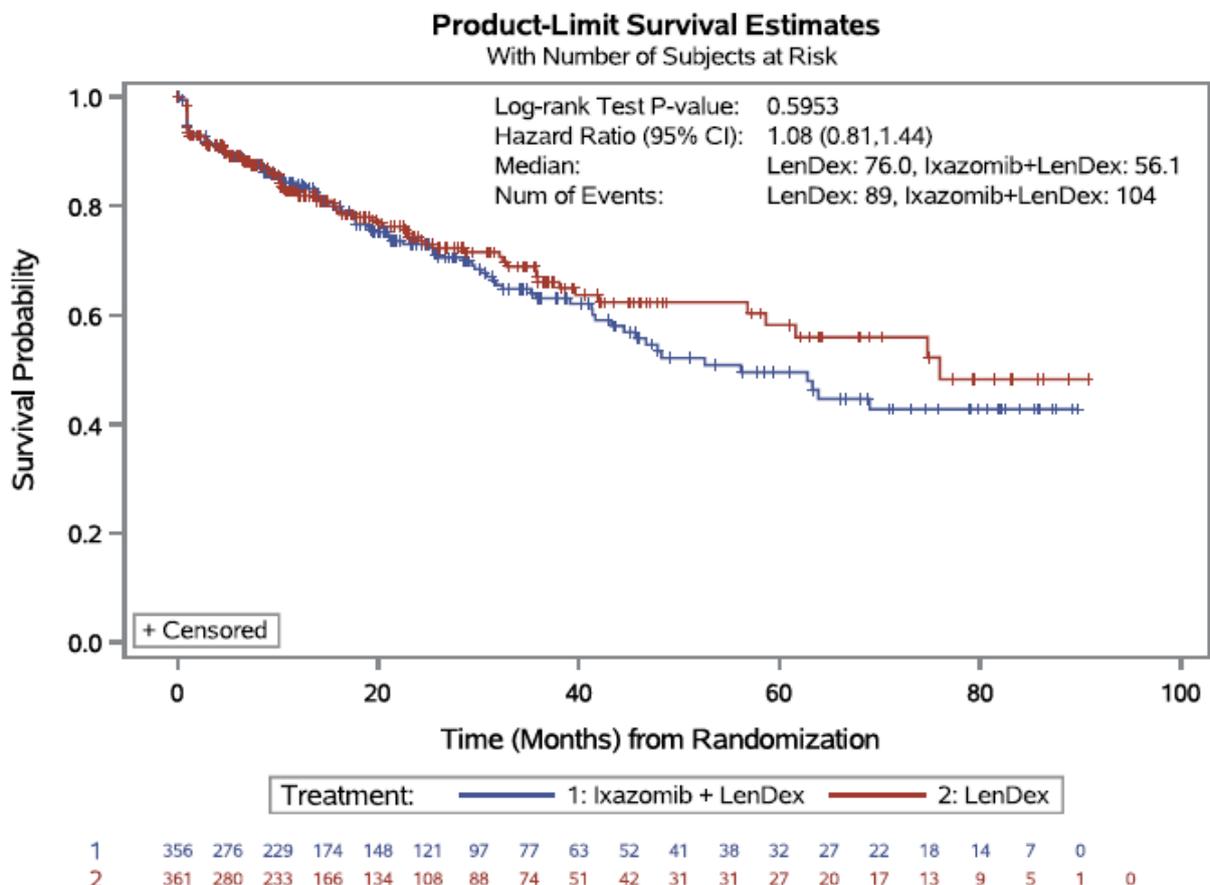


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion in der Studie C16010; Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

**Kognitive Funktion**

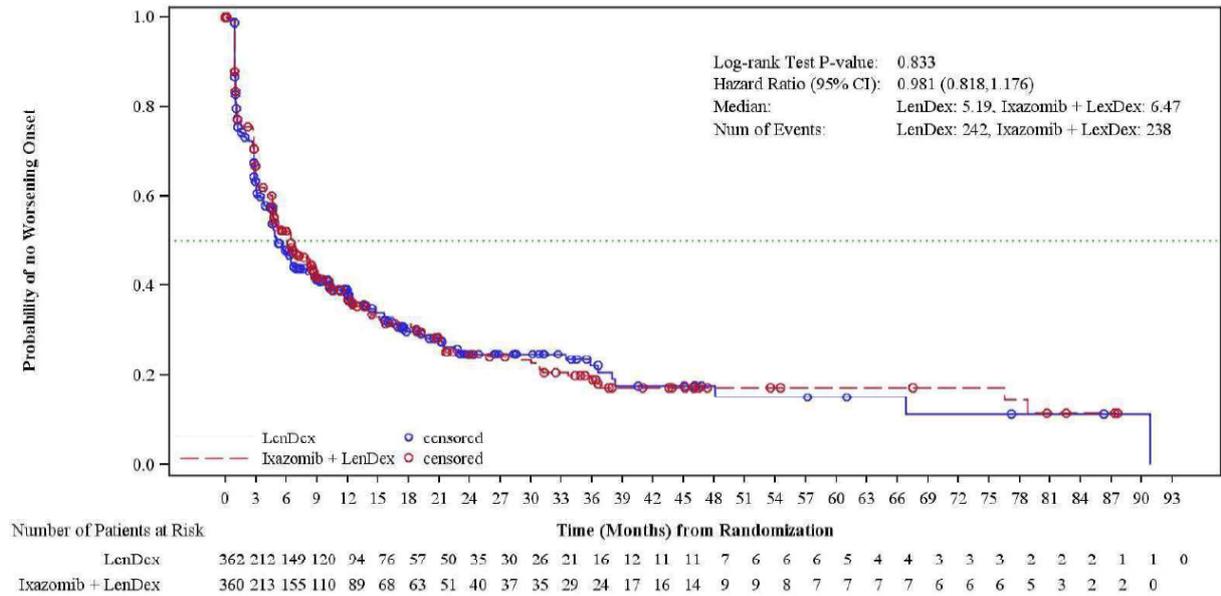


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion in der Studie C16010; Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

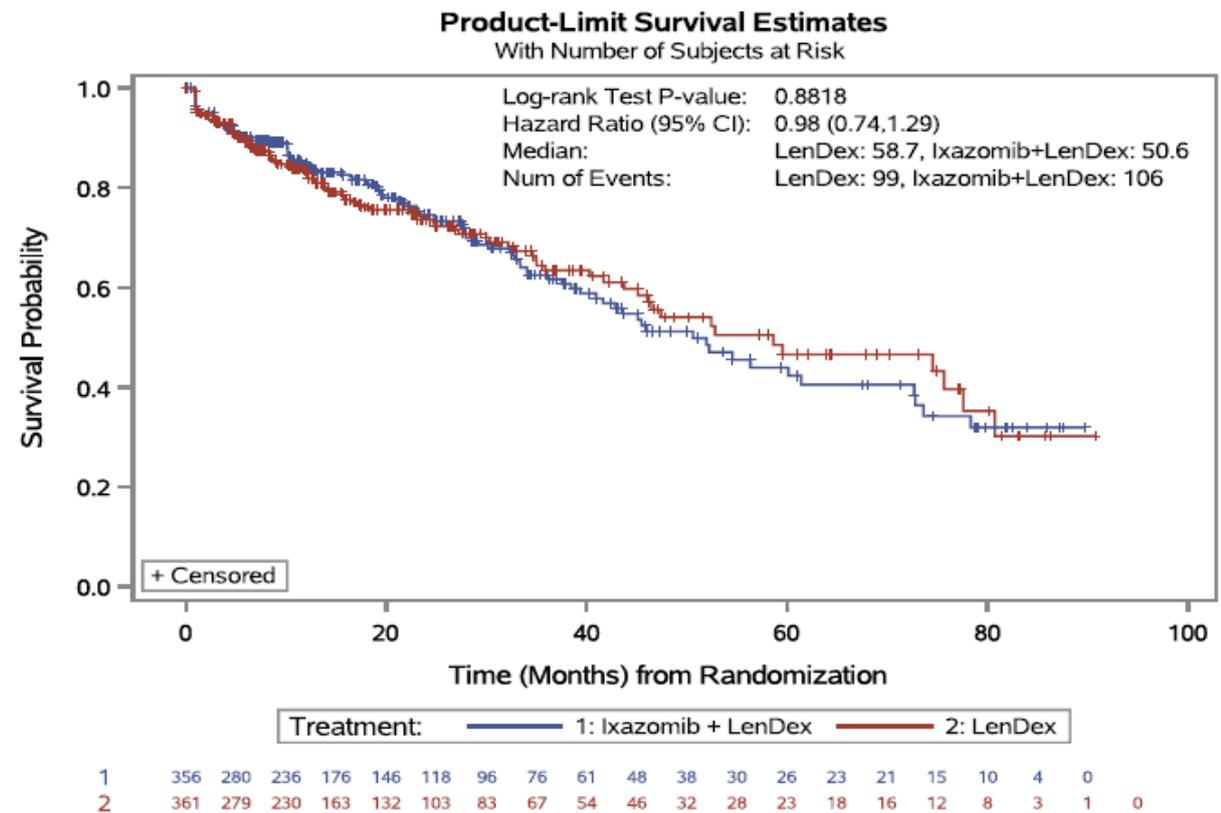


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion in der Studie C16010; Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

Emotionale Funktion

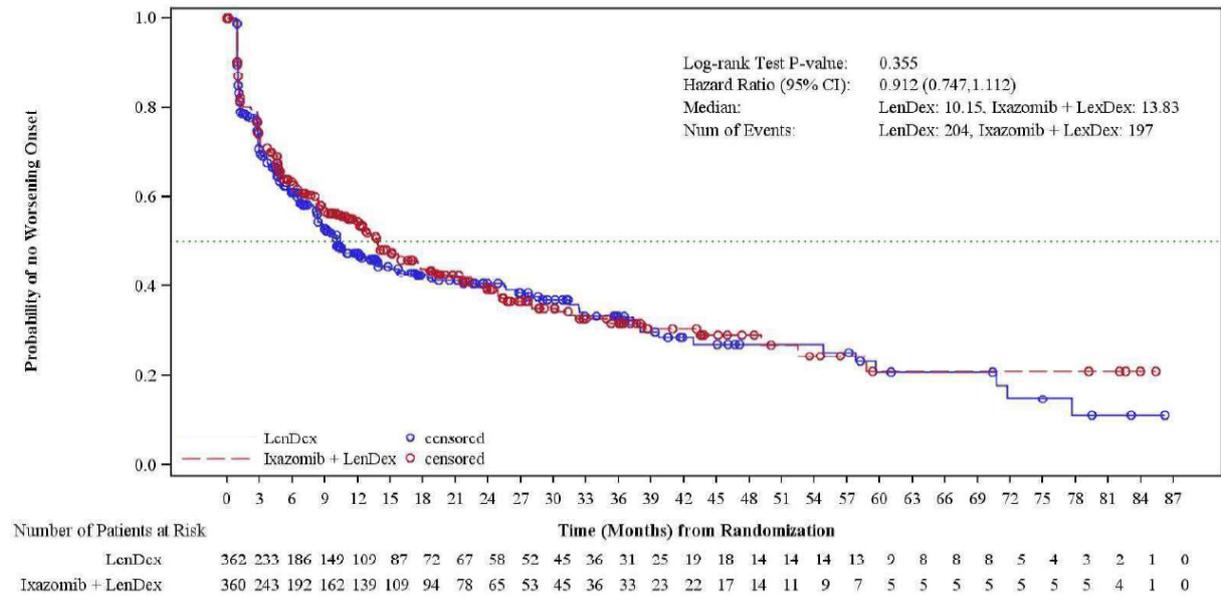


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion in der Studie C16010; Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

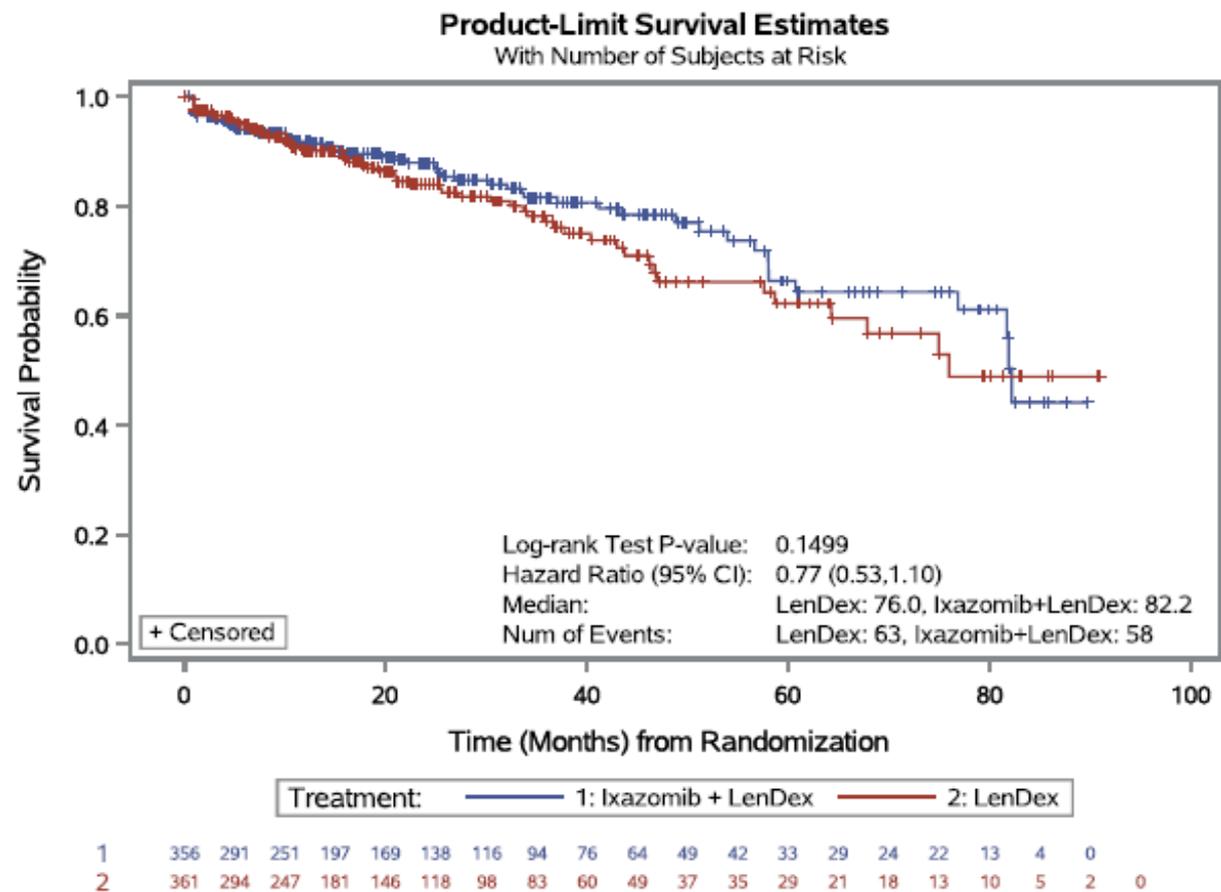


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion in der Studie C16010; Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

Soziale Funktion

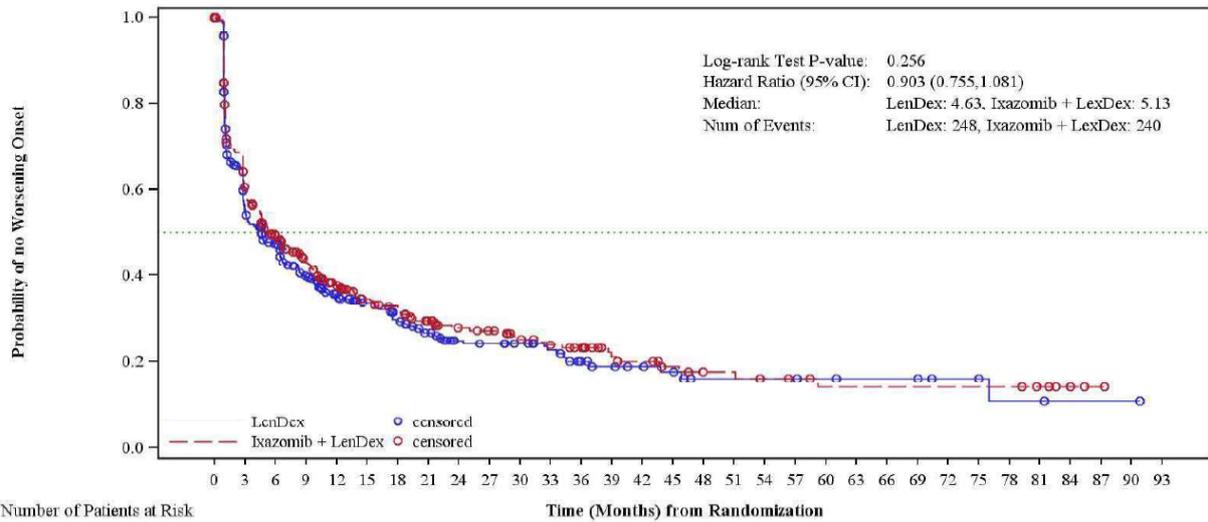


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion in der Studie C16010; Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

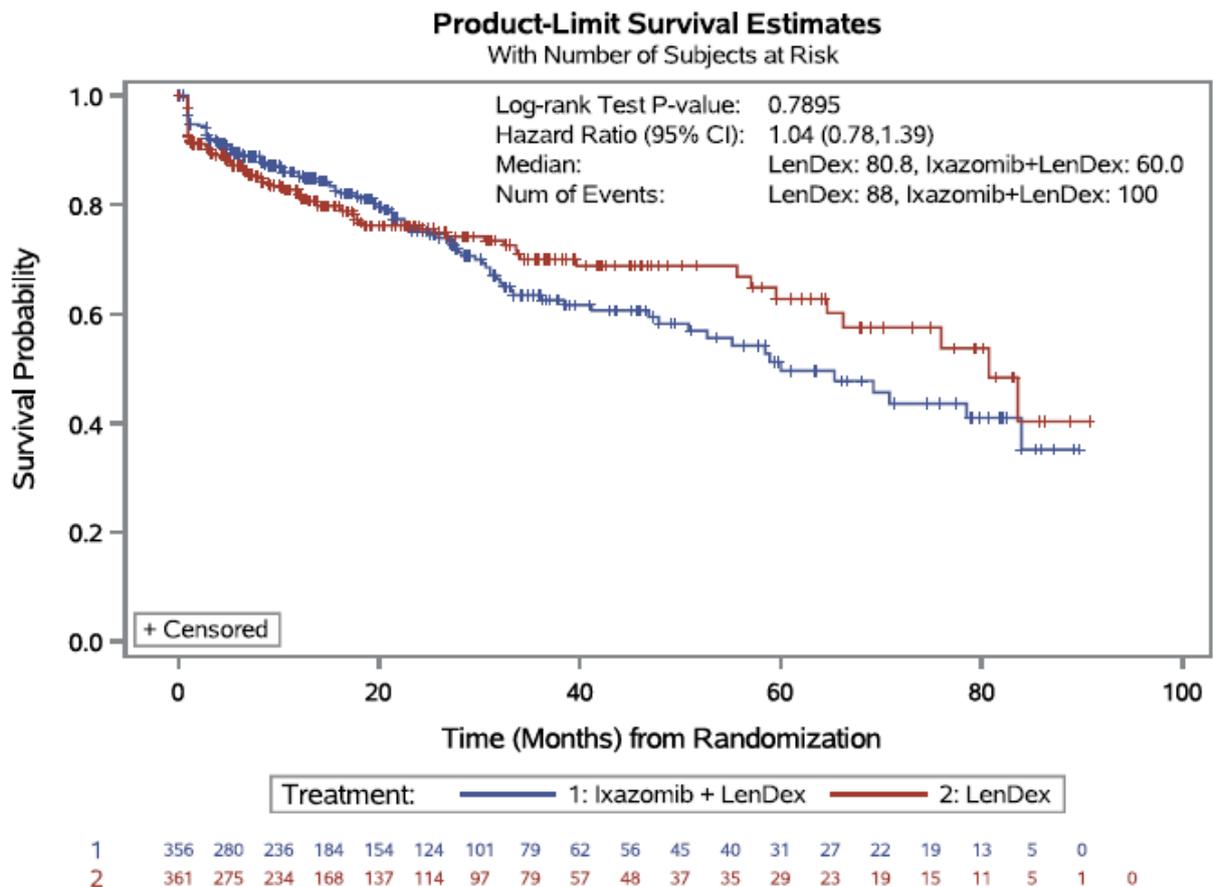


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion in der Studie C16010; Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

**EORTC QLQ-MY20 (Krankheitssymptomatik)**

Krankheitssymptome

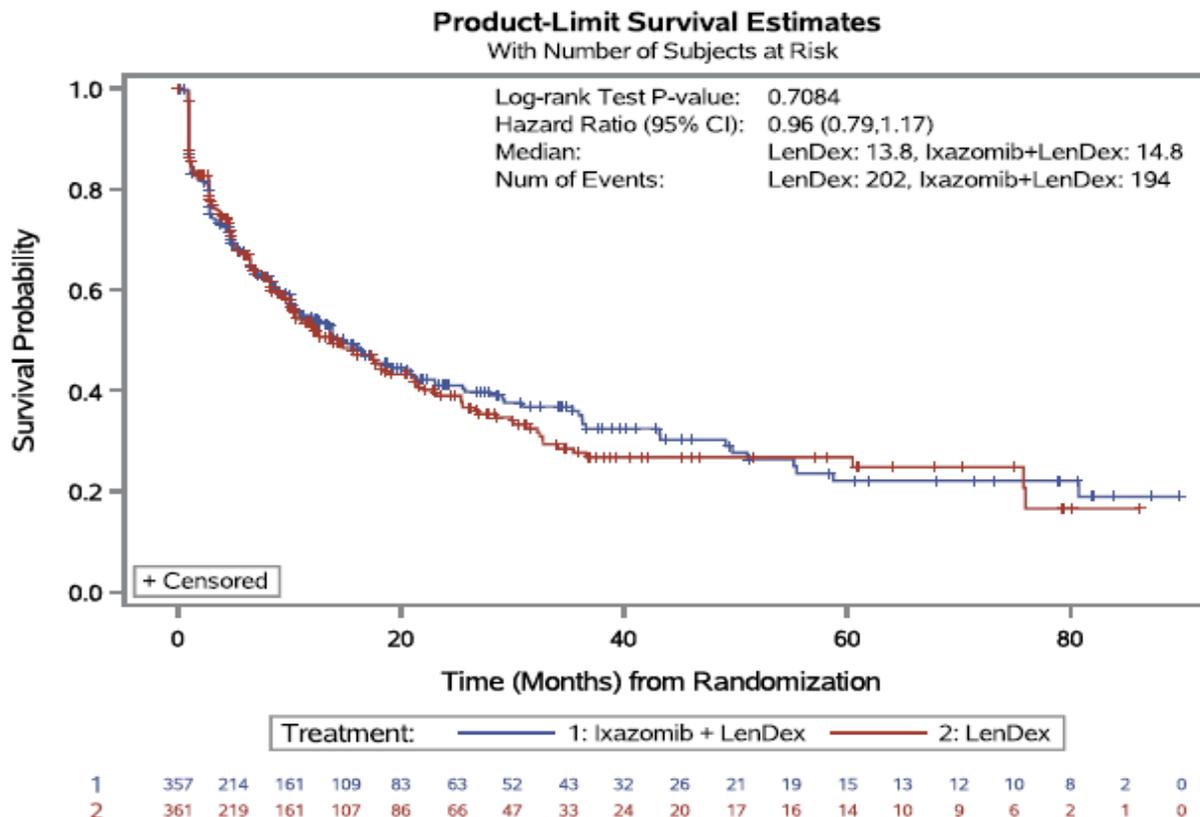


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-MY20 – Krankheitssymptome in der Studie C16010; Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

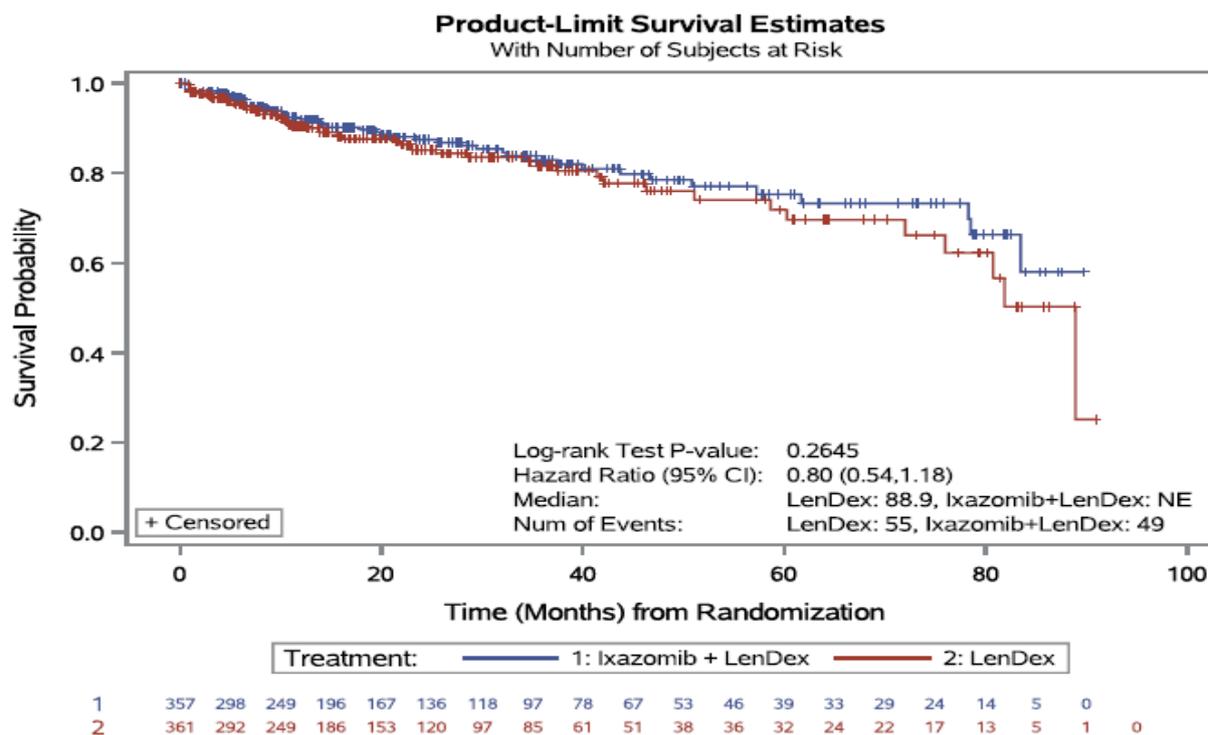


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-MY20 – Krankheitssymptome in der Studie C16010; Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

Nebenwirkungen der Behandlung

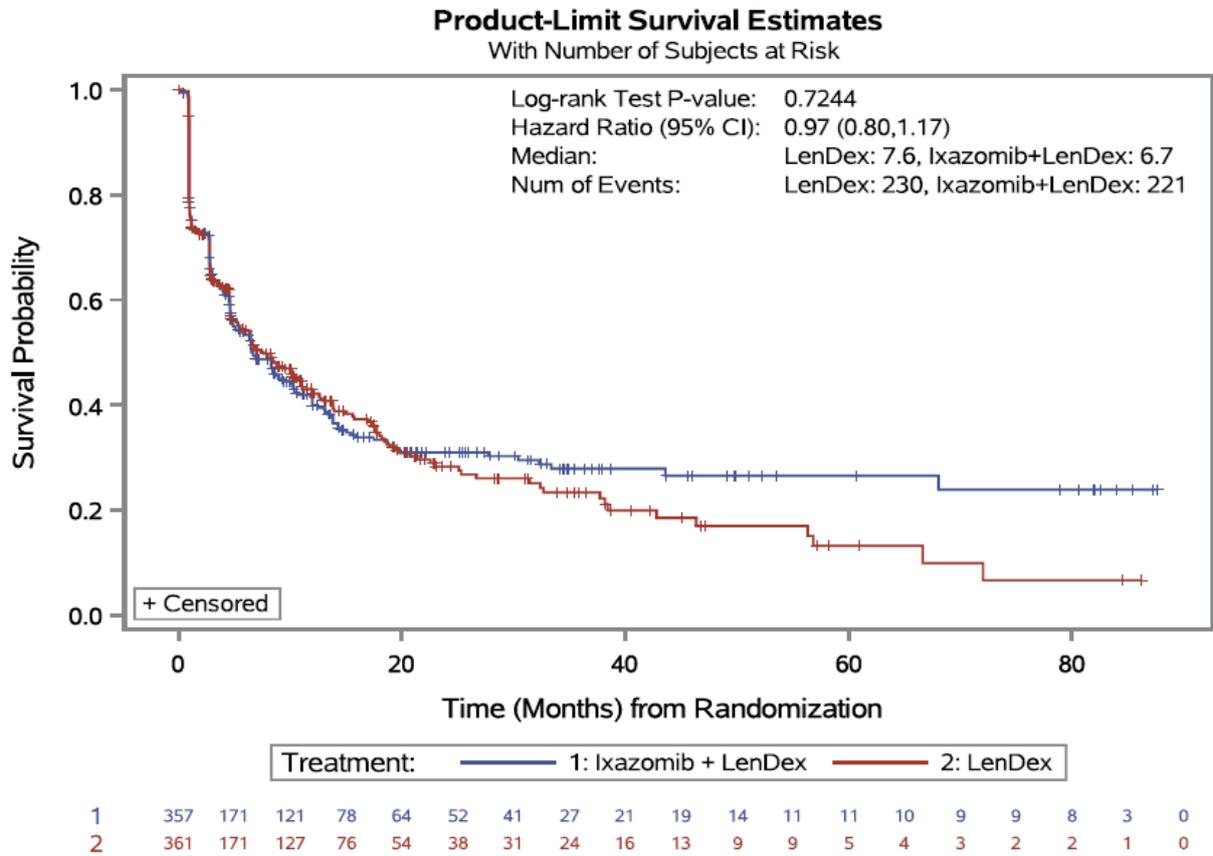


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-MY20 – Nebenwirkungen der Behandlung in der Studie C16010; Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

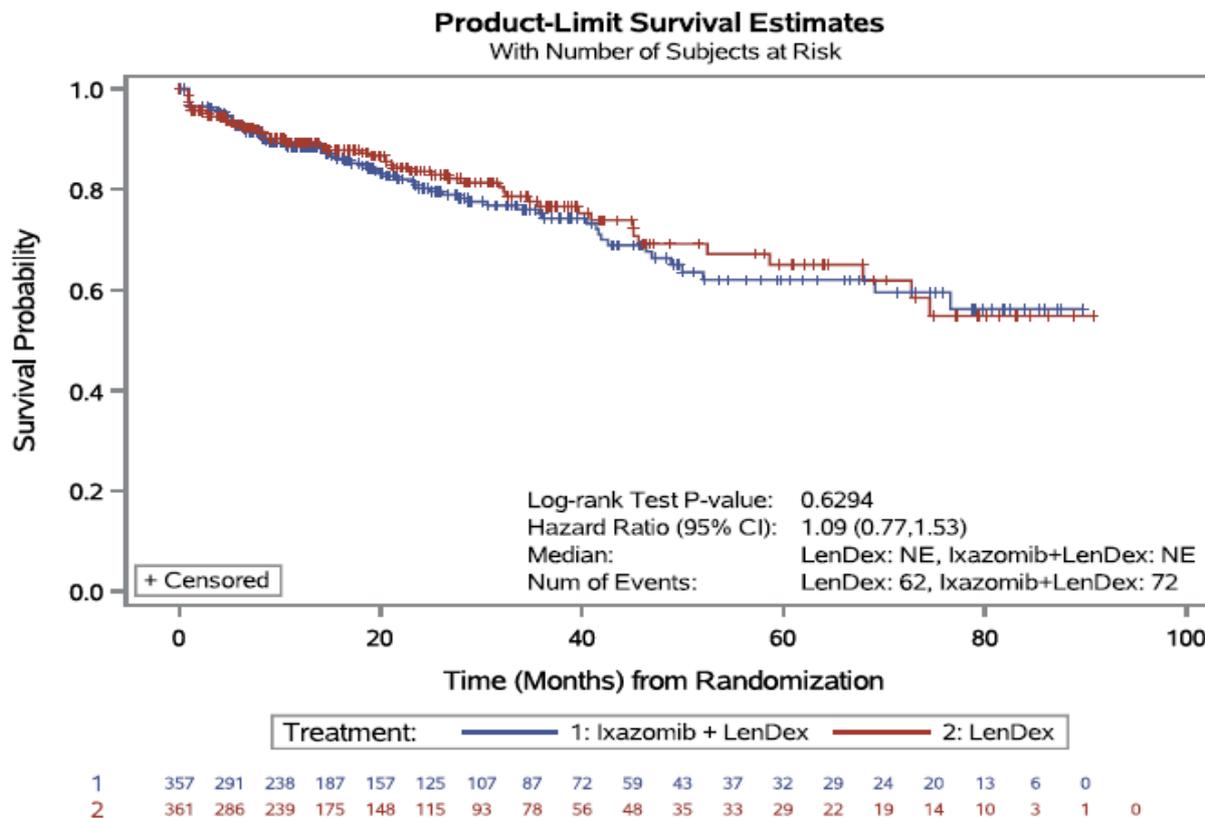


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-MY20 – Nebenwirkungen der Behandlung in der Studie C16010; Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

**EORTC QLQ-MY20 (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)**

**Körperwahrnehmung**

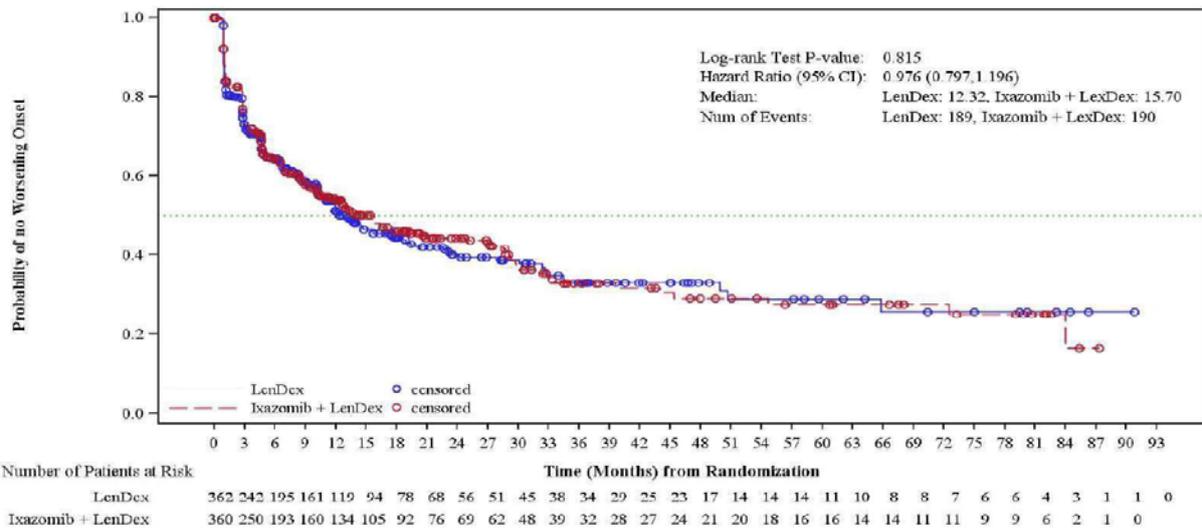


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-MY20 – Körperwahrnehmung in der Studie C16010; Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

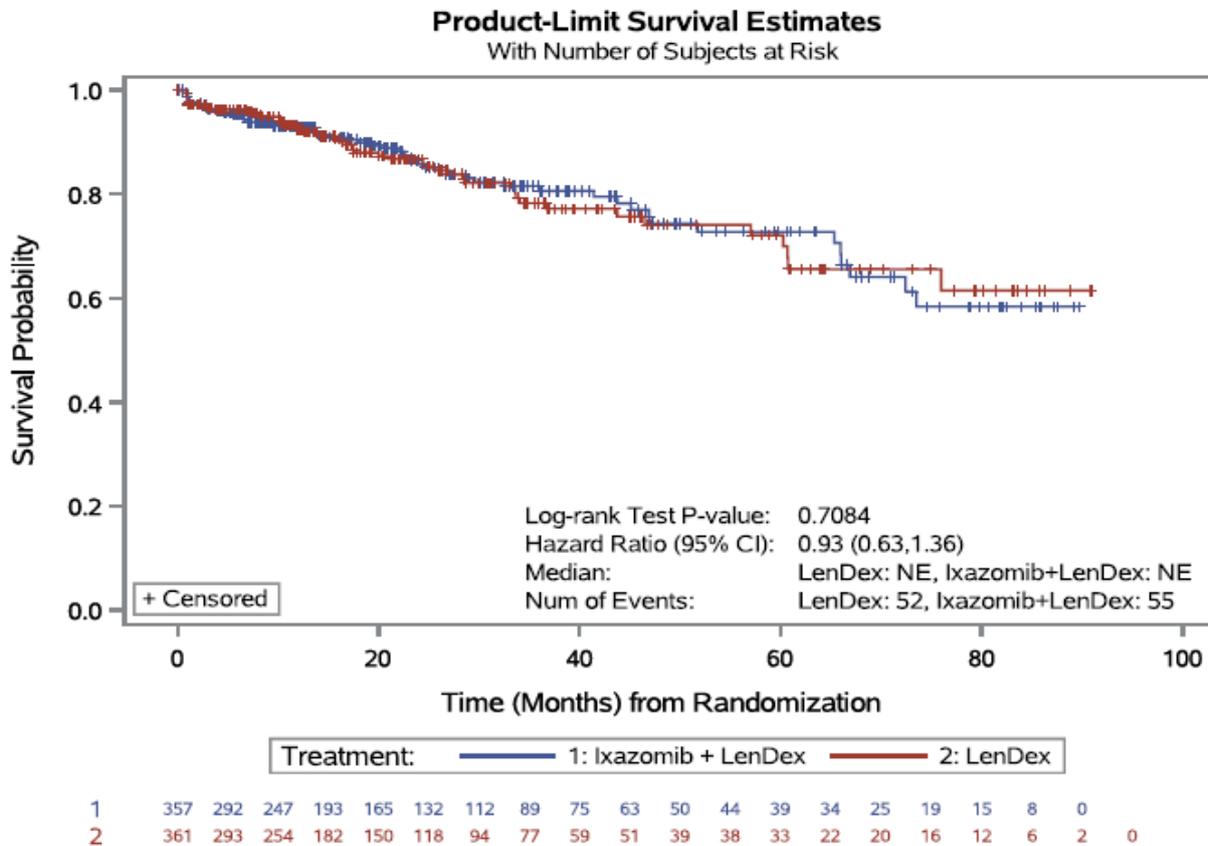


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-MY20 – Körperwahrnehmung in der Studie C16010, Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

Zukunftsperspektive

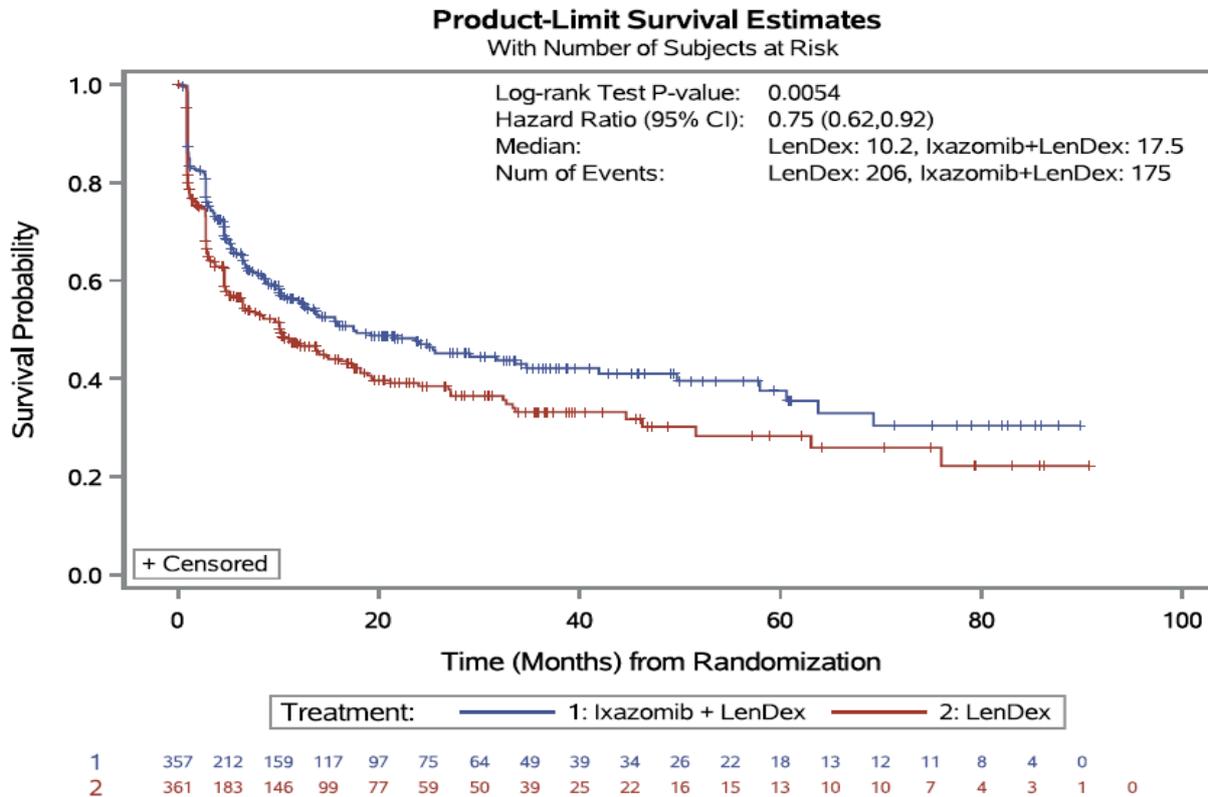


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-MY20 – Zukunftsperspektive in der Studie C16010, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte; Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

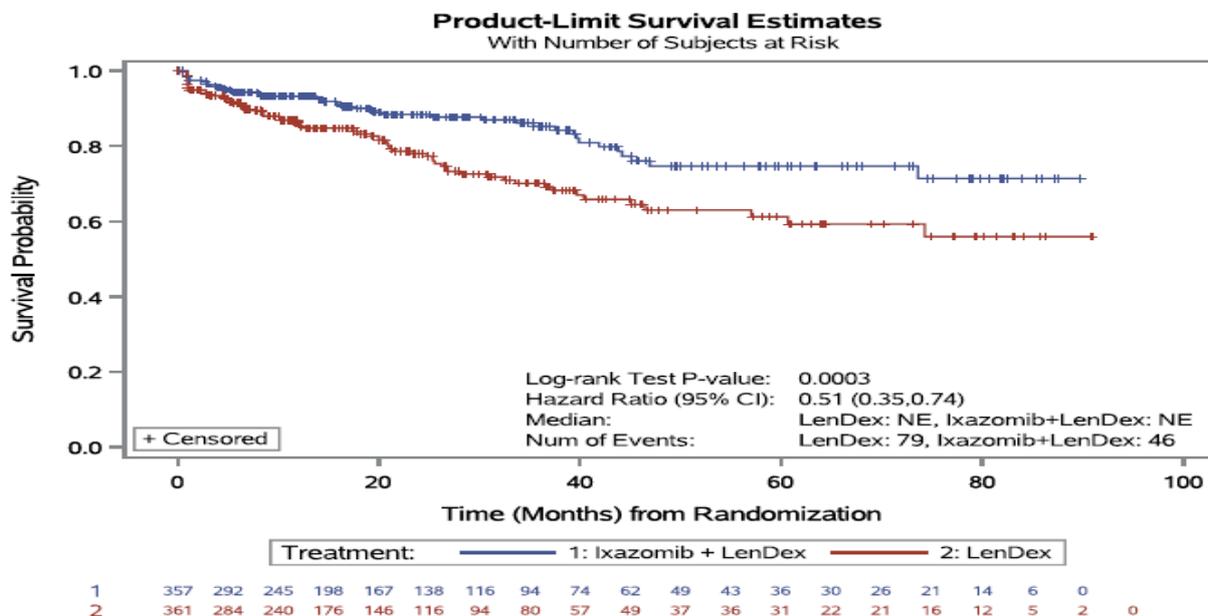


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven zum EORTC QLQ-MY20 – Zukunftsperspektive in der Studie C16010, Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population