

## Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Melphalanflufenamid (Pepaxti<sup>®</sup>)*

Oncopeptides AB

### Modul 4 A

*Melphalanflufenamid ist in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom angezeigt, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem immunmodulatorischen Mittel und einem monoklonalen CD38-Antikörper refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens drei Jahre betragen.*

Medizinischer Nutzen und medizinischer  
Zusatznutzen, Patientengruppen mit  
therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>12</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>14</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>19</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	20
4.2 Methodik.....	29
4.2.1 Fragestellung.....	29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	31
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	34
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	34
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	34
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	35
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	36
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	37
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	38
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	39
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	39
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	40
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	52
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	53
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	54
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	58
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	60
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	60
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	62
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	65
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	66
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	68
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	80
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	81
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	81
4.3.1.3.1.1 Mortalität (OS) - RCT.....	85

4.3.1.3.1.2	Morbidität - RCT .....	87
4.3.1.3.1.3	HRQoL - RCT .....	137
4.3.1.3.1.4	Sicherheit (UE) - RCT .....	163
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	200
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen zur Mortalität (OS) – RCT .....	203
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen zur Morbidität – RCT .....	204
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen zur HRQoL – RCT .....	207
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen zur Sicherheit (UE) – RCT .....	208
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	216
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	217
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	217
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	217
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	217
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	218
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	218
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	220
4.3.2.1.4.1	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	220
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	220
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	220
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	221
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	222
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	222
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	223
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	223
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	224
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	224
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	224
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	225
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	229
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	230
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	230
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	232
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	232
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	238
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	239
4.3.2.3.3.1	Mortalität (OS) – weitere Untersuchungen .....	240
4.3.2.3.3.2	Morbidität – weitere Untersuchungen .....	242
4.3.2.3.3.3	HRQoL (EORTC-QLQ-C30) – weitere Untersuchungen .....	255
4.3.2.3.3.4	Sicherheit (UE) – weitere Untersuchungen .....	258
4.3.2.3.3.5	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	270
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	284
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	285

4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	285
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	287
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	298
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	298
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	298
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	298
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	299
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	299
4.6	Referenzliste.....	301
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>307</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>315</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>319</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>320</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>346</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>364</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse der OCEAN-Studie für die Zielpopulation ..	23
Tabelle 4-2: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel).....	31
Tabelle 4-3: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung (Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel) .....	33
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	61
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	65
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	69
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Zielpopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	81
Tabelle 4-14: Operationalisierung des OS - RCT .....	85
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	85
Tabelle 4-16: Ergebnisse für OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	86
Tabelle 4-17: Operationalisierung des PFS – RCT .....	88
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	89
Tabelle 4-19: Ergebnisse für PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-20: Operationalisierung des Ansprechens - RCT.....	93
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	94
Tabelle 4-22: Ergebnisse für ORR und CBR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94

Tabelle 4-23: Ergebnisse für DOR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	95
Tabelle 4-24: Operationalisierung der Symptomatik (EORTC-QLQ-C30) - RCT.....	98
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik (EORTC-QLQ-C30) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	98
Tabelle 4-26: Ergebnisse für die Symptomatik (EORTC-QLQ-C30, Veränderung von Baseline bis Behandlungsende, Appetitlosigkeit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Symptomatik (EORTC-QLQ-C30, Veränderung von Baseline bis Behandlungsende, Diarrhö) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	102
Tabelle 4-28: Ergebnisse für die Symptomatik (EORTC-QLQ-C30, Veränderung von Baseline bis Behandlungsende, Fatigue) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel...	105
Tabelle 4-29: Ergebnisse für die Symptomatik (EORTC-QLQ-C30, Veränderung von Baseline bis Behandlungsende, finanzielle Belastung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Symptomatik (EORTC-QLQ-C30, Veränderung von Baseline bis Behandlungsende, Insomnie) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Symptomatik (EORTC-QLQ-C30, Veränderung von Baseline bis Behandlungsende, Übelkeit und Erbrechen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	114
Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Symptomatik (EORTC-QLQ-C30, Veränderung von Baseline bis Behandlungsende, Schmerz) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	117
Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Symptomatik (EORTC-QLQ-C30, Veränderung von Baseline bis Behandlungsende, Obstipation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Symptomatik (EORTC-QLQ-C30, Veränderung von Baseline bis Behandlungsende, Dyspnoe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	123
Tabelle 4-35: Operationalisierung von Symptomatik (EORTC QLQ-MY20) - RCT .....	126
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik (EORTC-QLQ-MY20) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Symptomatik (EORTC-QLQ-MY20, Veränderung von Baseline bis Behandlungsende, Krankheitssymptome) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Tabelle 4-38: Ergebnisse für die Symptomatik (EORTC-QLQ-MY20, Veränderung von Baseline bis Behandlungsende, Nebenwirkungen der Behandlung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	130
Tabelle 4-39: Operationalisierung von Gesundheitszustand (EQ-5D-3L VAS) - RCT.....	133
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand (EQ-5D-3L VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Gesundheitszustand (EQ-5D-3L VAS, Veränderung von Baseline bis Behandlungsende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-42: Operationalisierung von HRQoL (EORTC-QLQ-C30) - RCT .....	137

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HRQoL (EORTC-QLQ-C30) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	137
Tabelle 4-44: Ergebnisse für die HRQoL (EORTC-QLQ-C30, Veränderung von Baseline bis Behandlungsende, globale Skala) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	138
Tabelle 4-45: Ergebnisse für die HRQoL (EORTC-QLQ-C30, Veränderung von Baseline bis Behandlungsende, kognitive Funktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141
Tabelle 4-46: Ergebnisse für die HRQoL (EORTC-QLQ-C30, Veränderung von Baseline bis Behandlungsende, emotionale Funktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Tabelle 4-47: Ergebnisse für die HRQoL (EORTC-QLQ-C30, Veränderung von Baseline bis Behandlungsende, physische Funktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	147
Tabelle 4-48: Ergebnisse für die HRQoL (EORTC-QLQ-C30, Veränderung von Baseline bis Behandlungsende, Rollenfunktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	150
Tabelle 4-49: Ergebnisse für die HRQoL (EORTC-QLQ-C30, Veränderung von Baseline bis Behandlungsende, soziale Funktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	153
Tabelle 4-50: Operationalisierung von HRQoL (EORTC-QLQ-MY20) - RCT.....	156
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HRQoL (EORTC-QLQ-MY20) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	156
Tabelle 4-52: Ergebnisse für die HRQoL (EORTC-QLQ-MY20, Veränderung von Baseline bis Behandlungsende, Körperbild) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	157
Tabelle 4-53: Ergebnisse für die HRQoL (EORTC-QLQ-MY20, Veränderung von Baseline bis Behandlungsende, Zukunftsperspektiven) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	160
Tabelle 4-54: Operationalisierung der UE - RCT .....	163
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	164
Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Gesamtraten der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	165
Tabelle 4-57: Ergebnisse für die UE, die bei $\geq 10$ % der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten, auf SOC- und PT-Ebene aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	166
Tabelle 4-58: Ergebnisse für die SUE, die bei $\geq 5$ % der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten, auf SOC- und PT-Ebene aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	173
Tabelle 4-59: Ergebnisse für die schweren UE (CTCAE Grad $\geq 3$ ), die bei $\geq 5$ % der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten, auf SOC- und PT-Ebene aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	176

Tabelle 4-60: Ergebnisse für UE, die bei $\geq 10$ Patienten und $\geq 1$ % der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten, auf SOC- und PT-Ebene aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	180
Tabelle 4-61: Ergebnisse für UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	180
Tabelle 4-62: Ergebnisse für UE, die zum Tode führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	182
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Neutropenie (AESI/SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	184
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Thrombozytopenie (AESI/SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	185
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Anämie (AESI/SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	186
Tabelle 4-66: Ergebnisse für febrile Neutropenie (AESI/SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	187
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Infektion (AESI/SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	188
Tabelle 4-68: Ergebnisse für infektiöse Pneumonie (breite SMQ) (AESI/SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	189
Tabelle 4-69: Ergebnisse für infektiöse Pneumonie (enge SMQ) (AESI/SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	190
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Hämorrhagie (AESI/SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	191
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Thrombozytopenie als Begleiterscheinung einer Hämorrhagie (AESI/SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	192
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Neutropenie als Begleiterscheinung einer Infektion (AESI/SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	193
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Thromboembolie (AESI/SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	194
Tabelle 4-74: Ergebnisse für Blutungen des zentralen Nervensystems (ZNS) (AESI/SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	195
Tabelle 4-75: Ergebnisse für sekundäres Primärmalignom (AESI/SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	196
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Myelodysplastisches Syndrom (AESI/SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	197
Tabelle 4-77: Ergebnisse für Periphere Neuropathie (AESI/SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	198
Tabelle 4-78: Ergebnisse für Tachyarrhythmie (AESI/SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	199
Tabelle 4-79: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	201

Tabelle 4-80: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die OCEAN-Studie und Effektmodifikatoren .....	202
Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	203
Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtrate CBR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	204
Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	205
Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtrate SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	208
Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtrate schwere UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	209
Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtrate nicht-schwere UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	210
Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtrate UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	211
Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt AESI Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	212
Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt AESI Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	213
Tabelle 4-90: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt AESI schwere Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	214
Tabelle 4-91: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt AESI Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	215
Tabelle 4-92: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten RCT und der dazugehörigen Quellen.....	216
Tabelle 4-93: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	218
Tabelle 4-94: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	218
Tabelle 4-95: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	219
Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	219
Tabelle 4-97: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	219
Tabelle 4-98: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	221
Tabelle 4-99: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	222
Tabelle 4-100: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	222

Tabelle 4-101: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	223
Tabelle 4-102: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	224
Tabelle 4-103: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	225
Tabelle 4-104: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	229
Tabelle 4-105: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	230
Tabelle 4-106: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	231
Tabelle 4-107: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	233
Tabelle 4-108: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	234
Tabelle 4-109: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	234
Tabelle 4-110: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	238
Tabelle 4-111: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	239
Tabelle 4-112: Operationalisierung des OS – weitere Untersuchungen .....	240
Tabelle 4-113: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OS in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	240
Tabelle 4-114: Ergebnisse für OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	241
Tabelle 4-115: Operationalisierung des PFS – weitere Untersuchungen.....	242
Tabelle 4-116: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PFS in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	243
Tabelle 4-117: Ergebnisse für PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	244
Tabelle 4-118: Operationalisierung des Ansprechens – weitere Untersuchungen.....	245
Tabelle 4-119: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	245
Tabelle 4-120: Ergebnisse für ORR und CBR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	246
Tabelle 4-121: Ergebnisse für DOR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	246

Tabelle 4-122: Operationalisierung der Symptomatik (EORTC-QLQ-C30) – weitere Untersuchungen.....	248
Tabelle 4-123: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	248
Tabelle 4-124: Ergebnisse für die Symptomatik (EORTC-QLQ-C30) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	249
Tabelle 4-125: Operationalisierung des Gesundheitszustandes (EQ-5D-3L VAS) – weitere Untersuchungen .....	252
Tabelle 4-126: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-3L VAS in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	253
Tabelle 4-127: Ergebnisse für die den Gesundheitszustand (EQ-5D-3L VAS) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	254
Tabelle 4-128: Operationalisierung der HRQoL (EORTC-QLQ-C30) – weitere Untersuchungen.....	255
Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HRQoL gemessen anhand der globalen Skala und der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	255
Tabelle 4-130: Ergebnisse für die HRQoL (EORTC-QLQ-C30) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	256
Tabelle 4-131: Operationalisierung der UE – weitere Untersuchungen .....	258
Tabelle 4-132: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	259
Tabelle 4-133: Ergebnisse für die Gesamtraten der UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	260
Tabelle 4-134: Ergebnisse für die UE, die bei $\geq 10$ Patienten auftraten, auf SOC- und PT-Ebene aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	260
Tabelle 4-135: Ergebnisse für SUE, die bei $\geq 5\%$ der Patienten auftraten, auf SOC- und PT-Ebene aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	262
Tabelle 4-136: Ergebnisse für UE CTCAE Grad 3 oder 4, die bei mindestens einem Patienten, auftraten, auf SOC- und PT-Ebene aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	263
Tabelle 4-137: Ergebnisse für UE CTCAE Grad 5, die bei mindestens einem Patienten auftraten, auf SOC- und PT-Ebene aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	267
Tabelle 4-138: Ergebnisse für die UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, auf SOC- und PT-Ebene aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	268
Tabelle 4-139: Ergebnisse für die AESI/SMQ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	269

Tabelle 4-140: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	270
Tabelle 4-141: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	271
Tabelle 4-142: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	272
Tabelle 4-143: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für ORR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	273
Tabelle 4-144: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für CBR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	274
Tabelle 4-145: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für DOR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	275
Tabelle 4-146: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	276
Tabelle 4-147: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für AESI/SMQ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	278
Tabelle 4-148: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten weiteren Untersuchungen und der dazugehörigen Quellen .....	284
Tabelle 4-149: Ergebnisse für OS und PFS für die Teilpopulationen der OCEAN-Studie mit und ohne Progression innerhalb von drei Jahren nach einer autologen SZT.....	288
Tabelle 4-150: Zusammenfassung der Ergebnisse der OCEAN-Studie für die Zielpopulation und Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	292
Tabelle 4-151: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	298
Tabelle 4-152: Studiendesign und -methodik für Studie OCEAN (OP-103, NCT03151811).....	347
Tabelle 4-153 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HORIZON (OP-106, NCT02963493).....	355
Tabelle 4-154 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für OCEAN-Studie.....	365
Tabelle 4-155 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für HORIZON-Studie.....	386

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	63
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	64
Abbildung 4-3: KM-Kurven für OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	87
Abbildung 4-4: KM-Kurve für PFS (IRC-Erhebung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Abbildung 4-5: KM-Kurve für PFS (Prüfarzt-Erhebung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	92
Abbildung 4-6: KM-Kurve für DOR (IRC-Erhebung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Abbildung 4-7: KM-Kurve für DOR (Prüfarzt-Erhebung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	97
Abbildung 4-8: Veränderung des EORTC-QLQ-C30 Appetitlosigkeit Scores gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	101
Abbildung 4-9: Veränderung des EORTC-QLQ-C30 Diarrhö Scores gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	104
Abbildung 4-10: Veränderung des EORTC-QLQ-C30 Fatigue Scores gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	107
Abbildung 4-11: Veränderung des EORTC-QLQ-C30 finanzielle Belastung Scores gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Abbildung 4-12: Veränderung des EORTC-QLQ-C30 Insomnie Scores gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	113
Abbildung 4-13: Veränderung des EORTC-QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen Scores gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Abbildung 4-14: Veränderung des EORTC-QLQ-C30 Schmerz Scores gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	119
Abbildung 4-15: Veränderung des EORTC-QLQ-C30 Obstipation Scores gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	122
Abbildung 4-16: Veränderung des EORTC-QLQ-C30 Dyspnoe Scores gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	125
Abbildung 4-17: Veränderung des EORTC-QLQ-MY20 Krankheitssymptome Scores gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129
Abbildung 4-18: Veränderung des EORTC-QLQ-MY20 Nebenwirkungen der Behandlung Scores gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....	132
Abbildung 4-19: Veränderung der EQ-5D-3L VAS gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	136

Abbildung 4-20: Veränderung des EORTC-QLQ-C30 globale Skala Scores gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	140
Abbildung 4-21: Veränderung des EORTC-QLQ-C30 kognitive Funktion Scores gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	143
Abbildung 4-22: Veränderung des EORTC-QLQ-C30 emotionale Funktion Scores gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	146
Abbildung 4-23: Veränderung des EORTC-QLQ-C30 physische Funktion Scores gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	149
Abbildung 4-24: Veränderung des EORTC-QLQ-C30 Rollenfunktion Scores gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	152
Abbildung 4-25: Veränderung des EORTC-QLQ-C30 soziale Funktion Scores gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	155
Abbildung 4-26: Veränderung des EORTC-QLQ-MY20 Körperbild Scores gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	159
Abbildung 4-27: Veränderung des EORTC-QLQ-MY20 Zukunftsperspektiven Scores gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	162
Abbildung 4-28: KM-Kurve für PFS (Subgruppe: männlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	206
Abbildung 4-29: KM-Kurve für PFS (Subgruppe: weiblich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	207
Abbildung 4-30: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	227
Abbildung 4-31: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	228
Abbildung 4-32: KM-Kurve für OS (IRC-Erhebung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	241
Abbildung 4-33: KM-Kurve für PFS (IRC-Erhebung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	244
Abbildung 4-34: KM-Kurve für DOR (IRC-Erhebung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	247
Abbildung 4-35: Ergebnisse der OCEAN-Studie für den Endpunkt PFS für die zulassungsrelevante Teilpopulation (ITT, ohne autologe SZT oder ohne Progression innerhalb von drei Jahren nach einer autologen SZT) .....	289
Abbildung 4-36: Ergebnisse der OCEAN-Studie für den Endpunkt OS für die zulassungsrelevante Teilpopulation (ITT, ohne autologe SZT oder ohne Progression innerhalb von drei Jahren nach einer autologen SZT) .....	290
Abbildung 4-37: Patientenfluss der OCEAN-Studie .....	354
Abbildung 4-38: Patientenfluss der HORIZON-Studie .....	363

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ab.	Abstract
adj	Adjacency
AB	Schwedische Aktiengesellschaft (Aktiebolag)
Abs.	Absatz
AESI	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest)
ALAT	Alaminamino-Transferase
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
anti-CD38-mAK	Monoklonaler CD-38-Antikörper
ASAT	Aspartatamino-Transferase
AWG	Anwendungsgebiet
Borte	Bortezomib
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CBR	Klinische Nutzenrate (Clinical Benefit Rate)
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CMV	Cytomegalievirus
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplette Remission (Complete Response)
CSP	Klinisches Studienprotokoll (Clinical Study Protocol)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
d	Tag (Day)
Dara	Daratumumab
Dex	Dexamethason
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
d. h.	Das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter

DOCB	Dauer des klinischen Nutzens (Duration of Clinical Benefit)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
eCRF	Elektronischer Prüfbogen (Electronic Case Report Form)
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EMD	Extramedulläre Erkrankung (Extramedullary Disease)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EOT	End of Treatment
EQ-5D-3L	European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level
et al.	Et alii
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU-Clinical Trials Register
exp	Explode
FLC	Freie Leichtketten (Free Light Chains)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
h	Stunde (Hour)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Search Portal
IMiD	Immunmodulatorisches Mittel
IMWG	International Myeloma Working Group
inkl.	Inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee
IRT	Interactive Response Technology
ISS	International Staging System

ITT	Intention-to-Treat
i. v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
l	Liter
LDH	Laktat-Dehydrogenase
m	männlich
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
Max	Maximum
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
Melf + Dex	Melflufen in Kombination mit Dexamethason
Melf	Melflufen
mg	Milligramm
min	Minute
Min	Minimum
mind.	Mindestens
ml	Milliliter
MM	Multiples Myelom
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
mp.	Multi-Purpose
MR	Minimales Ansprechen (Minimal Response)
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
msec	Millisekunden
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n	Anzahl
N	Anzahl
n. b.	Nicht berechenbar
n. d.	Nicht durchgeführt
NCI	National Cancer Institute
NCT	Number of Clinical Trials
OR	Odds Ratio

ORR	Gesamtansprechrade (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Krankheitsprogression (Progressive Disease)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PI	Proteasom-Inhibitor
p. o.	Peroral
POEMS	Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, Monoklonale Gammopathie und Hautveränderungen
Pom	Pomalidomid
Pom + Dex	Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patient-Reported Outcomes
pt.	Publication Type
PT	Preferred Term
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
QLQ-MY20	Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz (Risk Difference)
R-ISS	Revised International Staging System
Risikogr.	Risikogruppe
m.	Registry number
RR	Relatives Risiko
RRMM	Rezidiviertes, refraktäres multiples Myelom
sCR	Stringente komplette Remission (Stringent Complete Response)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
sh.	Subject Heading
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

SZT	Stammzelltransplantation
t	Translokation
TCR	Dreifach refraktär (Triple Class Refractory)
TEAE	Unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (Treatment-Emergent Adverse Event)
ti.	Title
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTNT	Zeit bis zur nachfolgenden Therapie (Time-To-Next-Treatment)
TTP	Zeit bis zur Progression (Time-To-Progression)
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
ULN	Upper Limit Normal
US	Vereinigte Staaten (United States)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
v. a.	Vor allem
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analog Scale)
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	Vergleiche
VGPR	Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response)
vs.	Versus
w	weiblich
WHO	World Health Organization
z. B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in diesem Modul das generische Maskulinum verwendet.

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

## 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

### Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Melphalanflufenamid (Pepaxti<sup>®</sup>) (nachfolgend Melflufen) in Kombination mit Dexamethason (Melf + Dex) im Vergleich zu einer patientenindividuellen, zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Melf + Dex ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom (MM) angezeigt, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor (PI), einem immunmodulatorischen Mittel (IMiD) und einem monoklonalen CD38-Antikörper (anti-CD38-mAK) refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation (SZT) sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens drei Jahre betragen.

Aus Sicht der Oncopeptides AB stellt eine patientenindividuelle Therapie die zVT für die multimorbiden und – refraktären Patienten im Anwendungsgebiet (AWG) dar. In der dieser Nutzenbewertung zugrunde liegenden OCEAN-Studie (randomisierte, kontrollierte Phase III-Studie) wurden die Patienten im Vergleichsarm mit Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (Pom + Dex) behandelt. Pom + Dex ist im AWG von Melf + Dex von Leitlinien empfohlen, therapeutischer Standard und somit als zVT im Rahmen der patientenindividuellen Therapie anzusehen.

Melf + Dex wurde am 17.08.2022 ohne Einschränkungen von der Europäische Arzneimittelagentur (EMA) auf Basis der pivotalen, einarmigen Phase II-Studie HORIZON zugelassen. Diese wird im Dossier supportiv dargestellt. Hauptstudie des Dossiers ist die randomisierte, kontrollierte Phase III-Studie OCEAN von der folglich auch der medizinische Zusatznutzen von Melf + Dex anhand von patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) und Sicherheit abgeleitet wird.

### Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter klinischer Studien gemäß Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE<sup>®</sup>, EMBASE<sup>®</sup> und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Zudem erfolgten Suchen in den Studienregistern European Union Clinical Trials Register (EU-CTR) und World Health Organisation (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal, dem Arzneimittelinformationssystem (AMIce) sowie dem Suchportal der EMA und des G-BA. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A und Anhang 4-B beschrieben.

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

Die in den systematischen Recherchen identifizierten Studien wurden anhand definierter Ein- und Ausschlusskriterien für randomisierte kontrollierte Studien (RCT) (Tabelle 4-2) und weitere Untersuchungen (Tabelle 4-3) als bewertungsrelevant eingestuft und selektiert.

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

#### ***Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise***

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Melf + Dex wird auf Basis der randomisierten, kontrollierten Phase III-Studie OCEAN für den Datenschnitt vom 03.02.2021 abgeleitet. Die Ergebnisse der pivotalen, einarmigen Phase II-Studie HORIZON (Datenschnitt: 02.02.2022) werden supportiv dargestellt.

Die dieser Nutzenbewertung zugrunde liegende OCEAN-Studie ist eine multizentrische, nicht verblindete, zweiarmige RCT der Phase III, welche die Intervention Melf + Dex mit einer Therapie mit Pom + Dex vergleicht. Mit Pom + Dex wird im Rahmen der patientenindividuellen Therapien ab der dritten Therapielinie ein Großteil der Patienten in der deutschen Versorgungsrealität behandelt. Die OCEAN-Studie entspricht in ihrem Design der Evidenzstufe Ib und in ihrer Methodik internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin.

Die OCEAN-Studie wurde anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements und der Cochrane-Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (Anhang 4-E und Anhang 4-F) hinsichtlich der Planungs-, Durchführungs- und Anwendungsqualität geprüft. Die randomisierte Zuteilung der Studienteilnehmer erfolgte stratifiziert mit Hilfe eines Interactive Response Technology (IRT)-Systems. Dies erlaubte die Verdeckung der Gruppenzugehörigkeit für ein Independent Review Committee (IRC). Aus ethischen Gründen wurde auf eine Placeboinfusion verzichtet und ein offenes Studiendesign gewählt, bei dem Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet waren. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Im klinischen Studienbericht (CSR) sind der Patientenfluss und die Methodik transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. In der Gesamtschau der Aspekte ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen (Abschnitt 4.3.1.2.2).

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Melf + Dex in der Zielpopulation wurden die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, HRQoL und Sicherheit berücksichtigt. Die Operationalisierung erfolgte anhand der patientenrelevanten Endpunkte OS, PFS, Ansprechen, Symptomatik, Gesundheitszustand, HRQoL und UE. Die Erhebung und Bewertungsinstrumente der Endpunkte sind als valide zu betrachten (Abschnitt 4.2.5.2). Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wurde für jeden Endpunkt einzeln bewertet (Abschnitt 4.3.1.3.1).

Die OCEAN-Studienpopulation wurde für das Dossier auf die Zielpopulation gemäß Fachinformation zugeschnitten (Abschnitt 4.2.5.2). Dies führte dazu, dass den bewertungsrelevanten Ergebnissen nur eine geringe Patientenzahl zugrunde liegt (gesamt: N = 22, Melf + Dex: N = 12, Pom + Dex: N = 10).

In der Gesamtschau ist die Aussagekraft der Nachweise aus dem direkten Vergleich für den medizinischen Zusatznutzen von Melf + Dex trotz der hohen Studienqualität (Evidenzstufe Ib) und der validen, patientenrelevanten Endpunkte durch die nach Zuschnitt auf die Zielpopulation sehr kleine Patientenzahl als niedrig einzuschätzen. Dementsprechend wird die Evidenzlage als Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gewertet.

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

### ***Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Melf + Dex***

Die Zulassung von Melf+Dex basiert auf den Ergebnissen der einarmigen Phase II-Studie HORIZON (Datenschnitt: 02.02.2022) sowie der randomisierten kontrollierten Phase III-Studie OCEAN (Datenschnitt: 03.02.2021) als supportive Evidenz. Nach sorgfältiger Untersuchung wurde das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die in Modul 3 dieses Dokuments beschriebene Zielpopulation von der EMA als positiv bewertet.

Die Ergebnisse zum primären Endpunkt der pivotalen HORIZON-Studie zeigten in der zulassungsrelevanten Teilpopulation [Triple Class Refractory (TCR), ohne autologe SZT oder ohne Progression innerhalb von drei Jahren nach einer autologen SZT] unter Behandlung mit Melf + Dex eine gute Gesamtansprechrate (ORR) von 28,8 % [95 %-KI: 17,1 %; 43,1 %]. Die Zeit bis zum Ansprechen lag bei 2,3 Monaten [95 %-KI: 1,0; 10,5] und die Dauer des Ansprechens (DOR) betrug 7,6 Monate [95 %-KI: 3,0; 12,3]. Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug in der TCR-Population der HORIZON-Studie 10,12 Monate [95 %-KI: 7,20; 12,29] (1). Dies stellt ein langes OS für Patienten mit MM, die dreifach refraktär sind, dar (2).

Die Ergebnisse zum primären Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) der supportiven OCEAN-Studie belegten für Patienten der zulassungsrelevanten Teilpopulation [Intention-to-treat (ITT)-Population, ohne autologe SZT oder ohne Progression innerhalb von drei Jahren nach einer autologen SZT] einen signifikanten Vorteil von Melf + Dex im Vergleich zu Pom + Dex (Abschnitt 4.4.2).

Die EMA kam zu dem Schluss, dass sich aus den Ergebnissen der Endpunkte zur Sicherheit weder in der HORIZON- noch in der OCEAN-Studie sicherheitsrelevante Signale ergeben (Abschnitt 4.4.2).

Die Ergebnisse der HORIZON- und OCEAN-Studie zeigen für Melf + Dex somit eine gute Wirksamkeit sowie eine gute Verträglichkeit. Daher wurde Melf + Dex am 17.08.2022 von der EMA ohne weitere Sicherheitsauflagen zur Therapie der Zielpopulation dieses Dokuments zugelassen.

**Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Melf + Dex**

Die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Melf + Dex erfolgt im Gegensatz zur zentralen europäischen Zulassung primär auf Basis der in Abschnitt 4.3.1 dargestellten Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der OCEAN-Studie zum Datenschnitt vom 03.02.2021. Die Ergebnisse der HORIZON-Studie wurden supportiv in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt und unterstützen diese Ergebnisse.

Für das vorliegende Dossier wurde die Studienpopulation der OCEAN-Studie auf die Zulassungspopulation gemäß Fachinformation (Zielpopulation) zugeschnitten, die Patienten mit MM umfasst, die mindestens drei vorangegangene Therapielinien erhalten haben und refraktär auf mindestens einen PI, ein IMiD und einen anti-CD38-mAK sind und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. Bei Patienten mit einer früheren autologen SZT sollten zwischen der Transplantation und dem Fortschreiten der Erkrankung mindestens drei Jahre liegen (gesamt: N = 22, Melf + Dex: N = 12, Pom + Dex: N = 10) (1).

Die bewertungsrelevanten Ergebnisse der OCEAN-Studie für die Zielpopulation sind in Tabelle 4-1 zusammengefasst und nachfolgend beschrieben.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse der OCEAN-Studie für die Zielpopulation

Endpunkt	Melf + Dex vs. Pom + Dex Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
<b>Mortalität</b>	
OS	HR <sup>a</sup> : 1,180 [0,332; 4,199]; 0,7979 Median <sup>a, b</sup> , Melf + Dex: 18,1 [2,0; n. b.] Median <sup>a, b</sup> , Pom + Dex: 13,1 [1,9; n. b.]
<b>Morbidität (Datenschnitt: 03.02.2021)</b>	
<i>PFS</i>	
<i>PFS (IRC)</i>	HR <sup>a</sup> : 1,196 [0,399; 3,585]; 0,7494 Median <sup>a, b</sup> , Melf + Dex: 5,4 [1,6; 15,2] Median <sup>a, b</sup> , Pom + Dex: 7,6 [1,9; n. b.]
<i>PFS (Prüfarzt)</i>	HR <sup>a</sup> : 1,046 [0,371; 2,952]; 0,9320 Median <sup>a, b</sup> , Melf + Dex: 5,5 [1,6; 15,2] Median <sup>a, b</sup> , Pom + Dex: 7,6 [1,9; n. b.]
<b>Ansprechen</b>	
<i>ORR (IRC)</i>	RR <sup>c</sup> : 1,667 [0,553; 5,022]; 0,4149
<i>ORR (Prüfarzt)</i>	RR <sup>c</sup> : 1,667 [0,553; 5,022]; 0,4149
<i>CBR (IRC)</i>	RR <sup>c</sup> : 1,458 [0,595; 3,577]; 0,6699
<i>CBR (Prüfarzt)</i>	RR <sup>c</sup> : 1,667 [0,553; 5,022]; 0,4149

<b>Endpunkt</b>	<b>Melf + Dex vs. Pom + Dex Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert</b>
<i>DOR (IRC)</i>	HR <sup>c</sup> : 2,038 [0,209; 19,884]; 0,5400 Median <sup>a,b</sup> , Melf + Dex: 4,8 [2,0; n. b.] Median <sup>a,b</sup> , Pom + Dex: n. b.
<i>DOR (Prüfarzt)</i>	HR <sup>c</sup> : 2,038 [0,209; 19,884]; 0,5400 Median <sup>a,b</sup> , Melf + Dex: 4,8 [2,0; n. b.] Median <sup>a,b</sup> , Pom + Dex: n. b.
<b>Symptomatik und Gesundheitszustand</b>	
<i>Symptomatik (EORTC-QLQ-C30)</i>	s. deskriptive Ergebnisbeschreibung in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3
<i>Symptomatik (EORTC-QLQ-MY20)</i>	s. deskriptive Ergebnisbeschreibung in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.4
<i>Gesundheitszustand (EQ-5D-3L VAS)</i>	s. deskriptive Ergebnisbeschreibung in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.5
<b>HRQoL (Datenschnitt: 03.02.2021)</b>	
<i>HRQoL (EORTC-QLQ-C30)</i>	s. deskriptive Ergebnisbeschreibung in Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1
<i>HRQoL (EORTC-QLQ-MY20)</i>	s. deskriptive Ergebnisbeschreibung in Abschnitt 4.3.1.3.1.3.2
<b>Sicherheit (Datenschnitt: 03.02.2021)</b>	
<b>UE (Gesamtraten)</b>	
<i>Jegliche UE</i>	<sup>d</sup>
<i>SUE</i>	RR <sup>c</sup> : 0,833 [0,445; 1,560]; 0,6749
<i>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)</i>	RR <sup>c</sup> : 1,190 [0,738; 1,920]; 0,6241
<i>Nicht-schwere UE (CTCAE Grad ≤ 2)</i>	RR <sup>c</sup> : 0,917 [0,773; 1,087]; 1,000
<i>UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten</i>	RR <sup>c</sup> : 1,000 [0,432; 2,315]; 1,000
<i>UE, die zum Tode führten</i>	RR <sup>c</sup> : 1,111 [0,322; 3,838]; 1,000
<p>Quelle: (3) Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens wird der Datenschnitt vom 03.02.2021 herangezogen. a: Das 95 %-KI wurde für das HR nach dem Cox-Model und für den Median nach der Brookmeyer/Cowley Methode berechnet. b: Angegeben ist die Zeit in Monaten. c: Das 95 %-KI wurde für das RR nach der Wald-Methode berechnet. d: In beiden Studienarmen trat bei 100 % der Studienteilnehmer mindestens ein UE auf. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

### ***Mortalität***

Im Verlauf der OCEAN-Studie verstarben im Interventionsarm (Melf + Dex) 50,0 % und im Vergleichsarm (Pom + Dex) 40,0 % der Patienten, wobei das mediane OS 18,1 Monate im Interventionsarm und 13,1 Monate im Vergleichsarm betrug. Der Unterschied des Sterberisikos zwischen den beiden Behandlungsgruppen war aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht statistisch signifikant (Hazard Ratio (HR) [95 %-KI]: 1,180 [0,332; 4,199]; p-Wert = 0,7979).

### ***Morbidität***

#### *PFS*

Im Verlauf der OCEAN-Studie erlitten gemäß IRC-Bewertung 75,0 % der Patienten im Interventionsarm (Melf + Dex) und 50,0 % der Patienten im Vergleichsarm (Pom + Dex) eine Krankheitsprogression oder verstarben, wobei das mediane PFS 5,4 Monate im Interventionsarm und 7,6 Monate im Vergleichsarm betrug. Das Progressions- oder Sterberisiko war zwischen den Behandlungsarmen aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht statistisch signifikant unterschiedlich (HR [95 %-KI]: 1,196 [0,399; 3,585]; p-Wert = 0,7494). Die Beurteilung der Prüferärzte stützt die Ergebnisse des IRC.

#### *Ansprechen*

Die ORR betrug gemäß IRC-Beurteilung im Interventionsarm (Melf + Dex) 50,0 % und im Vergleichsarm (Pom + Dex) 30,0 %. Dieser numerische Vorteil zugunsten von Melf + Dex war statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI]: 1,667 [0,553; 5,022]; p-Wert = 0,4149). Die klinische Nutzenrate (CBR) betrug gemäß der Beurteilung des IRC im Interventionsarm 58,3 % und im Vergleichsarm 40,0 %. Dieser numerische Vorteil zugunsten von Mel + Dex war ebenfalls nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,458 [0,595; 3,577]; p-Wert = 0,6699). Die Beurteilung der Prüferärzte stützt die Ergebnisse des IRC.

Die mediane DOR betrug gemäß IRC-Beurteilung im Interventionsarm (Melf + Dex) 4,8 Monate und konnte im Vergleichsarm (Pom + Dex) nicht berechnet werden. Der Unterschied in der DOR war aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 2,038 [0,209; 19,884]; p-Wert = 0,5400). Die Beurteilung der Prüferärzte stützt die Ergebnisse des IRC.

#### *Symptomatik (EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-MY20)*

Die Symptomatik wurde mittels der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30, bestehend aus den Multi-Item-Skalen Schmerz, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen und den Einzel-Items Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhö und finanzielle Belastung, und des EORTC-QLQ-MY20 (Krankheitssymptome und Nebenwirkungen der Behandlung) erhoben. Die Ergebnisse zeigen, dass die Symptomatik im Beobachtungszeitraum in allen erhobenen Bereichen stabil blieb. Aufgrund der kleinen Patientenzahlen in den Studienarmen konnten keine vergleichenden Effektschätzer für diese Endpunkte berechnet werden. Eine deskriptive Ergebnisbeschreibung ist in den Abschnitten 4.3.1.3.1.2.3 und 4.3.1.3.1.2.4 zu finden.

### *Gesundheitszustand (EQ-5D-3L VAS)*

Auch der mittels EQ-5D-3L VAS erhobene Gesundheitsstatus zeigte einen stabilen Verlauf über den gesamten Beobachtungszeitraum. Aufgrund der sehr geringen Patientenzahl konnten die Ergebnisse nur deskriptiv beschrieben werden (Tabelle 4-41, Abbildung 4-19).

### ***HRQoL (EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-MY20)***

Die HRQoL wurde mittels der globalen Skala sowie der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30, bestehend aus physischer, emotionaler, sozialer, kognitiver und Rollen-Funktion, und des EORTC-QLQ-MY20 (Zukunftsperspektiven und Körperbild) erhoben. Die Ergebnisse zeigen, dass die HRQoL im Beobachtungszeitraum in allen erhobenen Bereichen stabil blieb. Eine deskriptive Ergebnisbeschreibung ist in den Abschnitten 4.3.1.3.1.3.1 und 4.3.1.3.1.3.2 zu finden.

### ***Sicherheit (Unerwünschte Ereignisse, UE)***

Die Sicherheit wurde auf Grundlage der UE-Erfassung nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) (MedDRA Version 19.1) mit einer Klassifizierung des Schweregrads (NCI CTCAE Version 4.03) erhoben. Eine deskriptive Ergebnisbeschreibung ist in den Abschnitten 4.3.1.3.1.3.1 und 4.3.1.3.1.3.2 zu finden. Aufgrund der kleinen Patientenzahlen in den Studienarmen konnten weder beim Vergleich der Gesamtraten noch bei der Detaildarstellung statistisch signifikante Unterschiede gefunden werden. Auch numerisch betrachtet gab es keine Auffälligkeiten, die auf einen potenziell relevanten Unterschied zwischen den Studiengruppen hinweisen.

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

Die OCEAN-Studie wurde an 108 Zentren im europäischen, asiatischen und amerikanischen Raum durchgeführt, wobei 72,7 % der Patienten in der Zielpopulation europäischer Herkunft waren und 100,0 % eine weiße Hautfarbe hatten. Es liegen keine Hinweise auf pharmakokinetische oder –dynamische Unterschiede zwischen den verschiedenen Bevölkerungsgruppen vor. Unter Berücksichtigung der Unsicherheiten, die generell mit der Übertragbarkeit klinischer Daten einhergehen, ist grundsätzlich von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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

### **Zusatznutzen**

Die Zielpopulation von Melf + Dex besteht aus älteren, multimorbiden Patienten in fortgeschrittenem Stadium des chronisch verlaufenden rezidiviertem und refraktärem MM (RRMM) mit einer sowohl progressions- als auch therapiebedingt hohen Krankheitslast. Remissionen zeigen in diesem Krankheitsstadium häufig eine kurze Dauer (4). Das Ansprechen auf die Behandlungen ist sehr heterogen. Die Auswahl der geeigneten Therapien ist daher patientenindividuell zu treffen und der Bedarf an Therapiemöglichkeiten, die auch in diesem späten Krankheitsstadium wirksam sind und vom Patienten aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils akzeptiert werden, ist hoch. Die Beibehaltung einer guten Lebensqualität wird von den Patienten dabei als beinahe so wichtig empfunden wie eine Verlängerung der Überlebenszeit (5).

Das übergeordnete Behandlungsziel ist daher die Verlängerung des Gesamtüberlebens unter Erhalt einer akzeptablen Lebensqualität. Um das beste Ergebnis für den Patienten zu erreichen, sollte eine neue Therapie daher sicher, effektiv und gut verträglich sein (6, 7) (Modul 3, Abschnitt 3.2.2).

Melflufen ist der erste (in Kombination mit Dexamethason) zur Therapie des MM zugelassene Wirkstoff aus der Klasse der Peptid-Wirkstoff-Konjugate, der mittels seines innovativen Wirkmechanismus‘ die in Myelomzellen erhöhte Aminopeptidase-Expression nutzt, um nach Abspaltung des Peptidanteils selektiv in den Myelomzellen eine hohe Konzentration der wirksamen Substanzen (Melflufen, sein Metabolit Desethyl-Melflufen und Melphalan) zu erreichen. Diese zytotoxisch wirksamen Substanzen führen dort zum Zelltod durch Apoptose (8-12). Zudem überwindet Melflufen die durch p53-Mangel vermittelte Resistenz in Myelom-Zelllinien, einen häufigen Mechanismus der Resistenz gegen Antimyelom-Therapien (13, 14) (Modul 2). Mit Melf + Dex steht daher eine innovative zusätzliche Therapieoption zur Behandlung des weit fortgeschrittenen MM zur Verfügung.

Im April 2021 erfolgte die Einreichung der Unterlagen zur beschleunigten Zulassung von Pepaxti® bei der EMA auf Grundlage der einarmigen, multizentrischen Phase II-Studie HORIZON. In dieser Studie konnte die klinische Wirksamkeit von Melf + Dex bei Patienten mit stark vorbehandeltem RRMM gezeigt werden. Es konnte ein für das Krankheitsstadium der Studienpopulation schnelles, häufiges und anhaltendes Ansprechen erreicht werden. Zudem konnte ein dem Krankheitsstadium entsprechend langes medianes Gesamtüberleben gezeigt werden (2, 15).

In der auf die Zielpopulation zugeschnittenen Teilpopulation der supportiven OCEAN-Studie unterschieden sich die Ergebnisse des Endpunkts OS unter Melf + Dex nicht signifikant von der Vergleichstherapie. Auch die Morbiditäts-Endpunkte PFS, Ansprechen, Symptomatik und Gesundheitszustand sowie die Erhebungen zur HRQoL zeigten aufgrund der kleinen Patientenzahl in der zulassungskonformen Teilpopulation keinen signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen.

In beiden Studien zeigte Melf + Dex ein gutes Nebenwirkungsprofil. Die im Studienverlauf erhobenen UE sind überwiegend hämatologisch und daher für den Patienten nicht direkt spürbar, was sich auch in der über den Behandlungsverlauf hinweg stabilen Lebensqualität der Betroffenen äußert. Die Inzidenz schwerwiegender nicht-hämatologischer UE ist niedrig. Zudem werden durch Melf + Dex keine UE hervorgerufen, die vom Nebenwirkungsprofil etablierter MM-Therapien abweichen. Dies zeigte sich sowohl in der Gesamtpopulation der OCEAN-Studie als auch in der Gesamtpopulation der HORIZON-Studie.

Das gute Nebenwirkungsprofil und die einfache Applikation von Pepaxti® als einmal monatliche intravenöse (i. v.)-Gabe (1) lassen eine hohe Akzeptanz bei der bereits mehrfach vorbehandelten und durch Resistenzen sowie therapiebedingte UE beeinträchtigten Zielpopulation erwarten.

Mit der Zulassung in der Europäischen Union (EU) und dem Markteintritt in Deutschland steht für einen Teil der stark vorbehandelten Patienten, deren MM mehrfach refraktär gegenüber verschiedenen Wirkstoffen ist, mit Melf + Dex eine neuartige Therapieoption zur Verfügung, die das Gesamtüberleben verlängert, die Lebensqualität erhält und gleichzeitig gut verträglich ist (1). Da in der auf die Zielpopulation zugeschnittenen Teilpopulation der OCEAN-Studie, auf der diese Nutzenbewertung beruht, aufgrund der Patientenzahl keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden konnten, ergibt sich für Melf + Dex ein Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
  - Intervention
  - Vergleichstherapie
  - Endpunkte
  - Studientypen

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

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

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

Zielsetzung des vorliegenden Dossiers ist die Darstellung des medizinischen Zusatznutzens von Melf + Dex für die Zielpopulation gemäß Fachinformation (Modul 3, Abschnitt 3.2.4). Die Bewertung erfolgt auf Grundlage der unverblindeten, randomisierten und kontrollierten Phase III-Studie OCEAN. Des Weiteren wird die pivotale, einarmige Phase II-Studie HORIZON als supportive Evidenz dargestellt.

### Patientenpopulation

Die Zielpopulation von Melf + Dex umfasst gemäß Zulassung erwachsene Patienten mit MM, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD und einem anti-CD38-mAK refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer SZT sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens drei Jahre betragen.

### **Intervention**

Im Rahmen der bewertungsrelevanten Studien wurde Melflufen i. v. mittels eines zentralen Katheters über eine Dauer von 30 Minuten in einer Dosierung von 40 mg am Tag 1 eines jeden 28-Tageszyklus verabreicht. Die Applikation von Dexamethason erfolgte an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden 28-Tageszyklus. Die Dosis von Dexamethason betrug für Patienten < 75 Jahren 40 mg und für Patienten  $\geq$  75 Jahren 20 mg. Die Studienintervention entspricht den Vorgaben der Fachinformation von Melf + Dex.

### **Vergleichstherapie**

Aus Sicht von Oncopeptides AB stellt eine patientenindividuelle Therapie die zVT im AWG von Melf + Dex dar (Modul 3, Abschnitt 3.1). Patienten, die für eine Therapie mit Melf + Dex in Frage kommen, weisen zahlreiche Komorbiditäten sowie Resistenzen und Unverträglichkeiten gegenüber verschiedenen Wirkstoffen auf. Aus diesem Grund muss die Therapieentscheidung stets individuell unter Berücksichtigung der Vortherapien und einer möglichen Refraktärität der Erkrankung auf eine oder mehrere der bereits eingesetzten Substanzen/Substanzklassen, des Allgemeinzustands, der Unverträglichkeiten sowie der Therapieziele getroffen werden. In der OCEAN-Studie wurden die Patienten im Vergleichsarm mit Pom + Dex behandelt. Pom + Dex ist im AWG von Melf + Dex von den Leitlinien empfohlen, therapeutischer Standard in der Versorgung und als zVT im Rahmen der patientenindividuellen Therapie anzusehen (Modul 3, Abschnitt 3.1) (16).

### **Endpunkte**

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Melf + Dex erfolgt gemäß des 5. Kapitels, § 5 Abs. 2 der VerfO des G-BA anhand der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Eine Auflistung der innerhalb der genannten Nutzendimensionen betrachteten Endpunkte sowie eine Begründung zur Auswahl, Validität und Patientenrelevanz findet sich in Abschnitt 4.2.5.

### **Studientypen**

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzen von Melf + Dex werden Daten der, multizentrischen und unverblindeten, randomisierten kontrollierten Phase III-Studie OCEAN berücksichtigt, in der Melf + Dex gegenüber Pom + Dex verglichen wird. Supportiv wird die Evidenz der einarmigen, unverblindeten, multizentrischen Phase II-Studie HORIZON herangezogen. Hierbei handelt es sich um die pivotale Zulassungsstudie, anhand der die Zulassung bei der EMA beantragt wurde und am 17.08.2022 erteilt wurde.

#### 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.*

#### Suche nach RCT mit Melflufen

Für die Auswahl in die Bewertung einzubeziehender RCT wurden Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Studienpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientyp, Studiendauer sowie Publikationstyp definiert. Studien wurden anhand der in der nachfolgenden Tabelle 4-2 aufgeführten Kriterien für die Bewertung des medizinischen Nutzens ein- bzw. ausgeschlossen.

Tabelle 4-2: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
<b>Population</b>	Erwachsene Patienten mit MM, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD und einem anti-CD38-mAK refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer SZT sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens drei Jahre betragen.	abweichende Populationen	gemäß Fachinformation (1)
<b>Intervention</b>	Melf + Dex in zulassungskonformer Anwendung	abweichende Intervention oder Dosierung	gemäß Fachinformation (1)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
<b>Vergleichs-therapie (zVT)</b>	patientenindividuelle Therapie <sup>b</sup>	abweichende Vergleichstherapien	gemäß der Herleitung in Modul 3 Abschnitt 3.1 ist eine patientenindividuelle Therapie als zVT im AWG anzusehen.
<b>Endpunkte</b>	Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, HRQoL oder Sicherheit herangezogen werden können	abweichende Endpunkte	Auswahl der Nutzen-dimensionen nach § 5 Abs. 2 VerfO, Sicherheit zur Schadens-abwägung
<b>Studientyp</b>	RCT	abweichender Studientyp (nicht-randomisierte, nicht-vergleichende, nicht-interventionelle, retrospektive Studien)	Erfüllung der Anforderungen an den Nachweis des Zusatznutzens gem. § 5 Abs. 3 VerfO
<b>Sprache</b>	Englisch, Deutsch	andere Sprache	-
<b>Studiendauer</b>	nicht eingeschränkt		bei klinischen Studien in der Onkologie handelt es sich um ereignisgesteuerte Studien, sodass eine Mindeststudiendauer nicht praktikabel ist.
<b>Publikations-typ<sup>a</sup></b>	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, CSR und ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister)	Berichterstattung 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: Studienregistereinträge, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert werden, werden über den Publikationstyp ausgeschlossen und stattdessen in der Studienregistersuche berücksichtigt.  b: Beinhaltet Pom + Dex  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

### Suche nach weiteren Untersuchungen mit Melflufen

Um zusätzliche bewertungsrelevante Evidenz zu identifizieren, wurde anhand der in Tabelle 4-3 definierten Kriterien nach weiteren Untersuchungen mit Melflufen gesucht.

Tabelle 4-3: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung (Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
<b>Population</b>	Erwachsene Patienten mit MM, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD und einem anti-CD38-mAK refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer SZT sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens drei Jahre betragen.	abweichende Populationen	gemäß Fachinformation (1)
<b>Intervention</b>	Melf + Dex in zulassungskonformer Anwendung	abweichende Intervention oder Dosierung	gemäß Fachinformation (1)
<b>Endpunkte</b>	Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, HRQoL oder Sicherheit herangezogen werden können	abweichende Endpunkte	Auswahl der Nutzen-dimensionen nach § 5 Abs. 2 Verfo, Sicherheit zur Schadens-abwägung
<b>Studientyp</b>	Klinische Studien	RCT	Erfüllung der Anforderungen an den Nachweis des Zusatznutzens gem. § 5 Abs. 3 Verfo
<b>Sprache</b>	Englisch, Deutsch	andere Sprache	-
<b>Studiendauer</b>	nicht eingeschränkt		bei klinischen Studien in der Onkologie handelt es sich um ereignisgesteuerte Studien, sodass eine Mindeststudien-dauer nicht praktikabel ist.
<b>Publikationstyp<sup>a</sup></b>	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, CSR und ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister)	Berichterstattung 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
a: Studienregistereinträge, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert werden, werden über den Publikationstyp ausgeschlossen und stattdessen in der Studienregistersuche berücksichtigt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

### 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.*

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen (RCT und weitere Untersuchungen) für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung, wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE<sup>®</sup>, EMBASE<sup>®</sup> und Cochrane Central Register of Controlled Trials über die Suchoberfläche Ovid<sup>®</sup> durchgeführt (Suchzeitpunkt: 11.07.2022). Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf RCT wurde in den Datenbanken MEDLINE<sup>®</sup> und EMBASE<sup>®</sup> der validierte und in der VerFO empfohlene Wong-Filter verwendet (17). In MEDLINE<sup>®</sup> wurde zudem der Cochrane Filter für RCT eingesetzt (18). Die Suchstrategien sind Anhang 4-A beschrieben.

#### **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/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

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)), WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal ([www.who.int/ictrp](http://www.who.int/ictrp)), Clinical Data Suchportal der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, [Arzneimittel-Informationssystem \(dimdi.de\)](http://Arzneimittel-Informationssystem.dimdi.de)) nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen relevanten Studien durchsucht (Suchzeitpunkt 11.07.2022). Die Suchstrategien sind in Anhang 4-B beschrieben

#### 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>.

---

<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

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 drei 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-BA hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung durchsucht. Die detaillierte Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt. Die überprüften Nutzenbewertungsverfahren mit den zugehörigen Vorgangsnummern sind in Anhang 4-D aufgeführt. Relevante Studien werden unter Angabe der Vorgangsnummer des zugehörigen Nutzenbewertungsverfahrens in Tabelle 4-9 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 4.2.3.5 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Die Relevanz der im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche, der Suche in Studienregistern und der Suche auf der Internetseite des G-BA identifizierten Studien für die Nutzenbewertung wurde unabhängig von zwei Personen unter Berücksichtigung der in Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3 genannten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Für die im Rahmen der bibliografische Literaturrecherche ermittelten Publikationen wurden hierbei zunächst Titel und Zusammenfassung sowie bei Unklarheiten nachfolgend der Volltext (Anhang 4-C) gesichtet. Konferenz-Abstracts wurden bereits nach Sichtung von Titel und Zusammenfassung ausgeschlossen. Etwaige Diskrepanzen bei der Selektion relevanter Studien wurden unter Einbeziehung eines Dritten bis zur Konsensfindung diskutiert.

#### 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.*

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden Angaben zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene und Endpunktebene anhand der Bewertungsbögen in Anhang 4-F gemäß den Vorgaben des G-BA extrahiert und dokumentiert. Hierzu wurden die jeweiligen Studiendokumente der eingeschlossenen Studien herangezogen.

#### **4.2.5 Informationssynthese und -analyse**

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

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

---

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

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

<sup>4</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Die eingeschlossenen Studien wurden anhand des CONSORT-Statements (OCEAN) und anhand des TREND-Statements (HORIZON) in Anhang 4-E beschrieben (19, 20). Hier wurden Angaben zum Studienziel, zur Methodik (Design, Patienten, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und zu den Resultaten (Patientenfluss, Anzahl an Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung) gemacht.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

#### Patientencharakteristika

Folgende Patientencharakteristika werden zur Beschreibung der Zielpopulation dargestellt (OCEAN: Tabelle 4-11, HORIZON: Tabelle 4-109):

- Alter
- Altersgruppen
- Geschlecht
- Abstammung
- Herkunft
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)
- Körperoberfläche
- Zeit seit Erstdiagnose
- International Staging System (ISS)-Stadium bei Baseline

- Revised (R)-ISS-Stadium bei Baseline
- Knochenläsionen bei Studienbeginn
- Extramedulläre Erkrankung (EMD) bei Baseline
- Zytogenetische Risikogruppe basierend auf FISH bei Baseline
- Vortherapien:
  - Patienten mit mindestens einer Vortherapie der jeweiligen Substanz(-klasse)
  - Patienten, die bei mindestens einer Vortherapie refraktär gegenüber der jeweiligen Substanz(-klasse) waren

### **Patientenrelevante Endpunkte**

Nachfolgend werden die zur Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte aufgeführt und ihre Validität, Patientenrelevanz und Operationalisierung erläutert. Im Anschluss daran folgt eine Beschreibung der Auswertung der Endpunkte einschließlich der Analysepopulationen, der Erhebungszeitpunkte und statistischen Methoden. Eine Auflistung der in den jeweiligen Studien erhobenen Endpunkte findet sich in Tabelle 4-13 (OCEAN) und Tabelle 4-111 (HORIZON). Sofern nicht anders angegeben, erfolgte die Operationalisierung der Endpunkte in den Studien OCEAN und HORIZON analog.

### **Mortalität**

#### **OS**

##### *Operationalisierung*

In den bewertungsrelevanten Studien war das OS definiert als Zeit in Monaten von der Randomisierung (OCEAN) bzw. der ersten Dosis der Studienintervention (HORIZON) bis zum Tod jeglicher Ursache. In beiden Studien wurden Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht verstorben waren oder aus der Studie ausgeschieden sind, bevor ihr Tod dokumentiert wurde, am letzten Tag, an dem sie nachweislich am Leben waren, zensiert.

Zur Darstellung des OS in der zweiarmigen OCEAN-Studie wurden folgende statistische Maße herangezogen (3, 21-23):

- Anteil der Patienten, die verstarben n/N (%)
- Mediane Zeit bis zum Tod, 95 %-KI
- Kaplan-Meier (KM)-Kurve
- HR, 95 %-KI, p-Wert (2-seitig,  $\alpha=0,05$ ).

In der einarmigen HORIZON-Studie wurde deskriptiv der Anteil der Patienten, die verstarben, und die mediane Zeit bis zum Tod (95 %-KI) und eine KM-Kurve dargestellt (15, 24-26).

##### *Validität und Patientenrelevanz*

Das OS ist unabhängig von subjektiven Einschätzungen messbar und dessen Erhebung in den klinischen Studien entsprechend als valide zu bewerten. Mortalität ist per definitionem patientenrelevant und die Verlängerung der Lebenszeit ist gemäß § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) als patientenrelevant zu betrachten (27).

## **Morbidität**

Zur Beurteilung der Morbidität werden das PFS, das Ansprechen, die Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 und -MY20 sowie der Gesundheitszustand, ermittelt mit der EQ-5D-3L VAS, herangezogen.

## ***PFS***

### *Operationalisierung*

Das PFS war primärer Endpunkt der OCEAN-Studie und sekundärer Endpunkt der HORIZON-Studie. In der OCEAN-Studie war das PFS definiert als Zeit in Monaten von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod jeglicher Ursache, während in der HORIZON-Studie das PFS ausgehend vom Behandlungsbeginn erhoben wurde (21, 24). Zur Bestimmung der Krankheitsprogression wurden in beiden Studien die Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) (Modul 3, Abschnitt 3.2.1) herangezogen (28). Eine detaillierte Aufstellung der angewandten Zensierungskapitel findet sich in den Operationalisierungstabellen der jeweiligen Studie zum PFS (OCEAN: Tabelle 4-17 und HORIZON: Tabelle 4-115).

Zur Darstellung des PFS in der zweiarmigen OCEAN-Studie wurden folgende statistische Maße herangezogen (3, 21-23):

- Anteil der Patienten, die eine Krankheitsprogression erlitten oder verstarben, n/N (%)
- Mediane Zeit des PFS, 95 %-KI
- KM-Kurven
- HR, 95 %-KI, p-Wert (2-seitig,  $\alpha=0,05$ ).

In der einarmigen HORIZON-Studie wurden deskriptiv der Anteil der Patienten, die eine Krankheitsprogression erlitten oder verstarben, die mediane Zeit des PFS (95 %-KI) und KM-Kurven dargestellt (15, 24-26).

### *Validität*

Das PFS wurde gemäß der international anerkannten IMWG-Responsekriterien erhoben. Sowohl in der OCEAN- als auch in der HORIZON-Studie erfolgte die Bewertung durch ein IRC sowie durch die Prüfer, wodurch eine Verifizierung der Ergebnisse möglich war. Die IRC-Mitglieder waren in beiden Studien bezüglich aller Behandlungsdaten verblindet und die Bewertung erfolgte in geschlossenen Sitzungen. Die Ergebnisse der Beurteilungen von IRC und den Prüfern stimmen überein (3, 21, 24).

### *Patientenrelevanz*

Das PFS ist ein kombinierter Endpunkt, bei welchem die Ereignisse Tod und Progression bewertet werden. Per definitionem ist das Ereignis Tod patientenrelevant. Die Krankheitsprogression, gemessen anhand der IMWG-Kriterien, ist in den krankheitsspezifischen Leitlinienempfehlungen das relevante Kriterium für die Beurteilung des Krankheitsverlaufs und weitere Therapieentscheidungen und somit klinisch relevant (16, 29-

31). Auch Experten empfehlen, das PFS zur Beurteilung der Wirksamkeit der Therapie und des Krankheitsverlaufs zusätzlich zum Endpunkt OS darzustellen, da die Ergebnisse zum OS beim MM stark abhängig von nachfolgenden Therapieregimen und somit potenziell verzerrt sind (32).

Die klinischen Parameter „Anstieg der M-Proteinkonzentration im Serum und im Urin“, „Anstieg der freien Leichtkettenkonzentration“ und „Anstieg der Plasmazellen im Knochenmark“ sind gemäß der IMWG-Kriterien ein Maß für das Fortschreiten der Erkrankung und der Wirksamkeit von Therapien. Sie werden bereits im nicht symptomatischen Stadium als behandlungsbedürftig eingestuft (33). Das Fortschreiten der Erkrankung ist vor allem durch das verstärkte Auftreten von Symptomen gekennzeichnet, die durch eine Verdrängung der normalen Hämatopoese, eine Zerstörung der Knochen, hohe Immunglobulinkonzentrationen und einen sekundären Immundefekt verursacht werden (16).

Betroffene leiden bei fortschreitender Erkrankung insbesondere unter Anämie-bedingter Fatigue (ca. 40 % der MM-Patienten) und aufgrund von sekundärem Antikörpermangel unter erhöhter Infektanfälligkeit (ca. 10 – 20 % der MM-Patienten) (16). Durch amyloidotische Ablagerungen als Folge fehlgefalteter freier Leichtkettenproteine können weitere Komplikationen bis hin zu Endorganschäden, insbesondere an Niere und Herz, auftreten (34) und zu einer Verschlechterung der Überlebenschancen der Patienten führen (16, 35). Daher führt die anhand der IMWG-Kriterien erkannte Progression zu für den Patienten unmittelbar wahrnehmbaren Symptomen. Eine möglichst lange Progressionsfreiheit ist somit ein patientenrelevantes Therapieziel.

Das IMWG-Kriterium „Entstehung eindeutiger, neuer oder eindeutige Vergrößerung bestehender Knochenläsionen oder Weichteilplasmozytome“ ist direkt patientenrelevant. Mehr als 80 % aller MM-Patienten leiden unter destruktiven Knochenläsionen, die v. a. im Stammskelett lokalisiert sind und zu Schmerzen, Frakturen mit kurz- oder langfristigen Bewegungseinschränkungen und neurologischen Defiziten führen können (36). Weichteilplasmozytome können ebenfalls Schmerzen, insbesondere im Kopf- und Nackenbereich, verursachen. Dort findet eine Manifestation der Weichteilplasmozytome statt, die zu Schwellungen führen (37).

Aufgrund der beschriebenen Symptomatik ist der Patient in seinen alltäglichen Tätigkeiten stark eingeschränkt, was eine erhebliche, patientenrelevante Einschränkung seiner Lebensqualität zur Folge hat (38). Jedes Rezidiv führt schließlich zu stärkerer Verzweiflung und Hoffnungslosigkeit bis hin zu Depressionen (39).

Demzufolge haben Patienten, die schnell Rezidive zeigen, einen für den Patienten insbesondere durch eine stärker ausgeprägte Symptomatik spürbar schlechteren Krankheitsverlauf sowie eine verringerte HRQoL und Lebenserwartung als Patienten mit längeren progressionsfreien Intervallen. Eine Verlängerung des PFS bei Patienten mit RRMM wird daher u. a. von der EMA und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) als primäres, patientenrelevantes Therapieziel angesehen (16, 29).

## ***Ansprechen***

### *Operationalisierung*

Für das vorliegende Dossier wird das Ansprechen der Patienten anhand von ORR, CBR sowie DOR betrachtet. Sowohl in der OCEAN- als auch in der HORIZON-Studie wurden ORR, CBR und DOR anhand der IMWG-Kriterien (28) kategorisiert und waren wie folgt definiert:

- ORR: Gesamtrate der Studienteilnehmer, die mindestens eine PR gemäß IMWG-Kriterien erreichten ( $\geq \text{PR} = \text{sCR} + \text{CR} + \text{VGPR} + \text{PR}$ )
- CBR: Anteil Patienten mit einem besten Ansprechen von MR oder besser
- DOR: Zeitspanne zwischen dem ersten Ansprechen (mindestens PR) und der Krankheitsprogression oder dem Tod (21, 24).

Zur Darstellung von ORR und CBR in der zweiarmigen OCEAN-Studie wurden folgende statistische Maße herangezogen (3, 21-23):

- Anteil der Patienten, die mindestens ein PR (ORR) oder ein MR (CBR) erreichten n/N (%)
- OR, 95 %-KI, p-Wert (2-seitig,  $\alpha=0,05$ )
- Relatives Risiko (RR), 95 %-KI, p-Wert (2-seitig,  $\alpha=0,05$ )
- Risikodifferenz (RD), 95 %-KI, p-Wert (2-seitig,  $\alpha=0,05$ )

In der einarmigen HORIZON-Studie wurde deskriptiv der Anteil der Patienten, die mindestens ein PR (ORR) oder ein MR (CBR) erreichten (n/N (%)), dargestellt (15, 24-26).

Zur Darstellung der DOR in der zweiarmigen OCEAN-Studie wurden folgende statistische Maße herangezogen (3, 21-23):

- Anteil der Patienten, die mindestens eine ORR erreichten, n/N (%)
- Mediane Zeit des Ansprechens, 95 %-KI
- KM-Kurven
- HR, 95 %-KI, p-Wert (2-seitig,  $\alpha=0,05$ ).

In der einarmigen HORIZON-Studie wurden deskriptiv der Anteil der Patienten, die mindestens eine ORR erreichten (n/N (%)), die mediane Zeit des Ansprechens (95 %-KI) und eine KM-Kurve dargestellt (15, 24-26).

### *Validität*

Die Erhebung des Ansprechens nach IMWG-Kriterien entspricht den internationalen Standards und ist dementsprechend valide. Sowohl in der OCEAN- als auch in der HORIZON-Studie erfolgte die Bewertung durch ein IRC sowie durch die Prüferärzte, wodurch eine Verifizierung der Ergebnisse möglich war. Die IRC-Mitglieder waren in beiden Studien bezüglich aller Behandlungsdaten verblindet und die Bewertung erfolgte in geschlossenen Sitzungen. Die Ergebnisse der Beurteilungen des IRC und der Prüferärzte stimmen überein (3, 21, 24).

### *Patientenrelevanz*

Das Ansprechen in Form einer möglichst tiefgehenden Remission ist verbunden mit einer Verzögerung der Krankheitsprogression. Wie im Abschnitt Patientenrelevanz des PFS ausgeführt, können hierdurch sowohl die Krankheitslast der Patienten durch die auftretende Symptomatik einschließlich der Spätfolgen als auch die Lebensqualität verbessert werden (16, 29, 34). Des Weiteren geht eine tiefgehende Remission mit einer verbesserten Prognose für das OS einher (32). Daher sind die ORR, die CBR und die Verlängerung der DOR, die auf Basis der IMWG-Kriterien erhoben wurden, patientenrelevant.

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

#### *Operationalisierung*

Der sowohl in der OCEAN- als auch in der HORIZON-Studie angewandte EORTC-QLQ-C30 Version 3 ist ein Instrument zur Erfassung der HRQoL und der Symptomatik bei Krebserkrankten (21, 24). Der Fragebogen besteht aus 30 Einzelfragen, aus welchen 15 Multi-Item-Skalen bzw. Einzel-Items abgeleitet werden können. Zur Bewertung der Symptomatik in der Nutzendimension Morbidität werden im vorliegenden Dossier die Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 herangezogen, bestehend aus drei Multi-Item-Skalen (Schmerz, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen) und sechs Einzel-Items (Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhö und finanzielle Belastung). Die Beantwortung der Fragen zur Symptomatik erfolgte auf 4-Punkte-Skalen, rückblickend auf die vergangene Woche. Die Rohwerte der Symptomskalen wurden gemäß dem Scoring Manual auf eine Skala von 0 bis 100 Punkten transformiert, wobei höhere Werte eine schwerere Symptomatik widerspiegeln (40).

In der OCEAN-Studie wurde zudem der EORTC-QLQ-MY20, das myelomspezifische Modul des EORTC-QLQ, angewendet (21). Der EORTC-QLQ-MY20 besteht aus 20 Einzelfragen, aus denen vier Skalen gebildet werden können. In der Nutzendimension Morbidität werden die zwei Symptomskalen (Krankheitssymptome und Nebenwirkungen der Behandlung) herangezogen. Die Beantwortung der Fragen erfolgt auf einer 4-Punkte-Skala, wobei die Rohwerte auf eine Skala von 0 bis 100 Punkten transformiert werden und höhere Werte auf eine schwerere Symptomatik hindeuten (40, 41).

Aufgrund der geringen Patientenzahlen in der Zielpopulation der Studie OCEAN (fünf Patienten im Interventionsarm und zwei Patienten im Kontrollarm) konnten die Ergebnisse der Fragebögen zur Symptomatik ausschließlich deskriptiv dargestellt werden. Eine Responderanalyse war aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht durchführbar (3, 21-23).

Im vorliegenden Dossier werden zur Darstellung der Symptomatik in der zweiarmigen OCEAN-Studie folgende statistische Auswertungen herangezogen:

- Anteil der Patienten, die den Fragebogen zum Analysezeitpunkt ausgefüllt haben, n/N (%)
- MW (SD) des Scores des jeweiligen Analysezeitpunkts
- Veränderung der EORTC-QLQ-C30 und -MY20 Scores zur Baseline, SD, 95 %-KI
- Hedges'g, 95 %-KI
- Graphische Verlaufsdarstellung der Veränderung des Scores

In der einarmigen HORIZON-Studie wurden zur Darstellung der Symptomatik der EORTC-QLQ-C30 Scores folgende Auswertungen herangezogen (15, 24, 25, 42, 43):

- Anteil der Patienten, die den Fragebogen zum Analysezeitpunkt ausgefüllt haben, n/N (%)
- MW (SD) des Scores des jeweiligen Analysezeitpunkts
- Mittlere Differenz des Scores gegenüber Baseline (SD)

#### *Validität und Patientenrelevanz*

Beim EORTC-QLQ-C30 handelt es sich um einen etablierten und validierten generischen Fragebogen zur Erhebung der HRQoL und der Symptomatik bei Krebspatienten (28, 40, 44-46). Auch in der Indikation MM ist der EORTC-QLQ-C30 ein weit verbreitetes Messinstrument, das als psychometrisch robust und verlässlich bestätigt wurde und welches für die Zielpopulation relevante Aspekte der HRQoL und Symptomatik erfasst (47). Fatigue und Schmerzen gelten dabei als die für Patienten mit RRMM relevantesten Symptomskalen (48). Der EORTC-QLQ-MY20 ist ein speziell zur Erhebung der Symptomatik und HRQoL von Patienten mit MM entwickeltes Instrument von nachgewiesener Validität und Reliabilität (49, 50).

Die Anwendung der EORTC-QLQ-C30/-MY20 Symptomskalen erlaubt die direkte Erhebung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustandes aus Sicht der Patienten. Eine Verbesserung des Gesundheitszustandes durch Verringerung der Symptomatik ist dabei gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten (27).

#### ***Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-3L VAS***

##### *Operationalisierung*

Sowohl in der OCEAN- als auch in der HORIZON-Studie wurde die EQ-5D-3L VAS verwendet (21, 24). Dies ist ein Messinstrument bestehend aus einem Fragebogen zu verschiedenen Aspekten der Lebensqualität und einer visuellen Analogskala (VAS) zur Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes. Die Auswertung der EQ-5D-3L VAS wird im vorliegenden Dossier als Morbiditätsendpunkt herangezogen. Die EQ-5D-3L VAS stellt eine vertikale, 20 cm lange Skala von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitsstatus) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitsstatus) dar. Eine Zunahme des Wertes spiegelt dabei eine Verbesserung des Gesundheitszustandes wider.

Aufgrund der geringen Patientenzahlen in der Zielpopulation der Studie OCEAN (fünf Patienten im Interventionsarm und zwei Patienten im Kontrollarm) konnten die Ergebnisse des Gesundheitszustands lediglich deskriptiv dargestellt werden. Eine Responderanalyse war aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht durchführbar (3, 21-23). Im vorliegenden Dossier werden zur Darstellung der Symptomatik in der zweiarmigen OCEAN-Studie folgende statistische Auswertungen herangezogen:

- Anteil der Patienten, die den Fragebogen zum Analysezeitpunkt ausgefüllt haben, n/N (%)
- MW (SD) des Scores des jeweiligen Analysezeitpunkts
- Veränderung der EQ-5D-3L VAS zur Baseline, SD, 95 %-KI
- Hedges'g, 95 %-KI
- Graphische Verlaufsdarstellung der Veränderung des Scores

In der einarmigen HORIZON-Studie wurden zur Darstellung der Symptomatik der EORTC-QLQ-C30 Scores folgende Auswertungen herangezogen (15, 24, 25, 42, 43):

- Anteil der Patienten, die den Fragebogen zum Analysezeitpunkt ausgefüllt haben, n/N (%)
- MW (SD) des Scores des jeweiligen Analysezeitpunkts
- Mittlere Differenz des Scores gegenüber Baseline (SD)

#### *Validität und Patientenrelevanz*

Die EQ-5D-3L VAS ist ein international verwendetes und validiertes Messinstrument, das indikationsunabhängig eine sensitive Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustandes erlaubt (51, 52). Auch in der Indikation MM ist die EQ-5D-3L VAS ein etabliertes und verlässliches Standardinstrument (47). Eine Verbesserung des Gesundheitszustandes ist gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV patientenrelevant (27).

#### **HRQoL**

#### ***HRQoL gemessen anhand der globalen Skala sowie der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 und -MY20***

#### *Operationalisierung*

In der OCEAN- und der HORIZON-Studie wurden neben den zuvor beschriebenen Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 Version 3 auch die zur Erhebung der HRQoL geeigneten Skalen verwendet (21, 24). Hierbei handelt es sich um die globale Skala sowie die Funktionsskalen (physische, emotionale, soziale, kognitive und Rollen-Funktion). Die Beantwortung der Fragen erfolgt auf 4- bzw. 7-Punkte-Skalen in Bezug auf die vergangene Woche. Zur Auswertung wurden die Rohwerte auf eine Skala von 0 bis 100 Punkten transformiert, wobei höhere Werte eine bessere Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität bedeuten (40, 41).

In der OCEAN-Studie wurden zur Bestimmung der HRQoL zudem die Funktionsskalen des EORTC-QLQ-MY20 (Zukunftsperspektiven und Körperbild) herangezogen (21). Die Auswertung der 4-Punkte-Funktionsskalen erfolgte gemäß dem zuvor für die Symptomskalen beschriebenen Vorgehen, wobei höhere Werte auf eine bessere Funktion bzw. Perspektive hindeuten (40, 41).

Aufgrund der geringen Patientenzahlen in der Zielpopulation der Studie OCEAN (fünf Patienten im Interventionsarm und zwei Patienten im Kontrollarm) konnten die Ergebnisse der Lebensqualitätsfragebögen lediglich deskriptiv dargestellt werden. Eine Responderanalyse war aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht durchführbar (3, 21-23). Im vorliegenden Dossier werden zur Darstellung der Lebensqualität in der zweiarmigen OCEAN-Studie folgende statistische Auswertungen herangezogen:

- Anteil der Patienten, die den Fragebogen zum Analysezeitpunkt ausgefüllt haben, n/N (%)
- MW (SD) des Scores des jeweiligen Analysezeitpunkts
- Veränderung der EORTC-QLQ-C30 und -MY20 Scores zur Baseline, SD, 95 %-KI
- Hedges'g, 95 %-KI
- Graphische Verlaufsdiagramme der Veränderung des Scores

In der einarmigen HORIZON-Studie wurden zur Darstellung der EORTC-QLQ-C30 Lebensqualität Scores folgende Auswertungen herangezogen (15, 24, 25, 42, 43):

- Anteil der Patienten, die den Fragebogen zum Analysezeitpunkt ausgefüllt haben, n/N (%)
- MW (SD) des Scores des jeweiligen Analysezeitpunkts
- Mittlere Differenz des Scores gegenüber Baseline (SD)

#### *Validität und Patientenrelevanz*

Die Validität des EORTC-QLQ-C30 und -MY20 wurde im Abschnitt Morbidität bei der Beschreibung der Symptomskalen erläutert und gilt ebenso für die globale Skala und die Funktionsskalen. Eine Verbesserung der Lebensqualität ist gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV als patientenrelevant zu betrachten (27).

#### **Sicherheit**

##### *Unerwünschte Ereignisse*

##### *Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz*

In den bewertungsrelevanten Studien OCEAN und HORIZON wurden UE über die gesamte Behandlungsdauer hinweg vom Studienpersonal mithilfe eines elektronischen Prüfbogens (eCRF) dokumentiert. Dies betraf sämtliche UE, die nach der ersten Dosis der Studienintervention bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis bzw. dem Beginn einer MM-Folgetherapie auftraten oder sich verstärkten.

Per Definition handelt es sich hierbei um Treatment Emergent Adverse Events (TEAE), unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung (3, 21, 24).

Die Erhebung der UE erfolgte gemäß der internationalen Standards zur Kodierung nach SOC und PT (MedDRA Version 23.0 OCEAN, Version 19.1 HORIZON) und Klassifizierung des Schweregrades (NCI CTCAE Version 4.03) und ist entsprechend als valide zu betrachten. Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Infektionen und Hämorrhagie stellten UE von besonderem Interesse (AESI) dar.

Eine detaillierte Auflistung der erhobenen UE findet sich in den Tabellen zur Operationalisierung der jeweiligen Kapitel (OCEAN: Tabelle 4-54 und HORIZON: Tabelle 4-131).

Im vorliegenden Dossier wurden zur Darstellung der UE in der zweiarmigen OCEAN-Studie die folgenden statistischen Analysen durchgeführt (3, 21-23):

- Anteil der Patienten, bei denen ein Ereignis auftrat, n/N (%)
- OR, 95 %-KI, p-Wert (2-seitig,  $\alpha=0,05$ )
- RR, 95 %-KI, p-Wert (2-seitig,  $\alpha=0,05$ )
- RD, 95 %-KI, p-Wert (2-seitig,  $\alpha=0,05$ )

In der einarmigen HORIZON-Studie wurde deskriptiv der Anteil der Patienten, bei denen ein Ereignis auftrat (n/N (%)), dargestellt (15, 24-26).

Eine Verringerung von Nebenwirkungen ist gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV patientenrelevant (27).

## **Auswertung der Endpunkte**

### ***Analysesets und – populationen***

Im vorliegenden Dossier wurden die nachfolgend beschriebenen Analysesets- und populationen herangezogen.

#### ***Zielpopulation***

Die Population schließt alle erwachsenen Patienten mit MM, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD und einem anti-CD38-mAK refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer SZT sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens drei Jahre betragen. Die Analysepopulation wurde für die OCEAN-Studie definiert und wird für die Endpunkte OS, PFS, Ansprechen und Sicherheit herangezogen. Sie umfasst alle gemäß Fachinformation therapierten Patienten in der OCEAN-Studie.

### *Patient-Reported Outcomes (PRO)-Analysen*

Die Population schließt alle Patienten der Zielpopulation ein, für die PRO-basierte Erhebungen verfügbar sind. Die Analysepopulation wurde für die OCEAN-Studie definiert und wird für die Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand und HRQoL herangezogen. Sie umfasst also alle gemäß Fachinformation therapierten Patienten in der OCEAN-Studie für die PRO-Daten verfügbar sind.

### *Triple Class Refractory (TCR)-Population*

Die Population schließt alle erwachsenen Patienten mit RRMM ein, die vorher mindestens zwei Therapielinien, darunter ein IMiD, einen PI und einen anti-CD38-mAK, erhalten haben und refraktär oder intolerant gegenüber mindestens einem IMiD, einem PI und einem anti-CD38-mAK sind. Die Analysepopulation wurde für die HORIZON-Studie definiert und beschreibt ähnlich schwer-erkrankte Patienten wie die Zielpopulation. Sie wird für die Endpunkte OS, PFS, Ansprechen und Sicherheit herangezogen. Ein exakter Zuschnitt der TCR-Population der HORIZON-Studie, als pivotale Studie, die weitere Evidenz liefert, auf die Zielpopulation erfolgte nicht.

### *HRQoL-Analysen*

Die Population schließt alle erwachsenen Patienten mit RRMM ein, für die PRO-basierte Erhebung zur Verfügung stehen und die vorher mindestens zwei Therapielinien, darunter ein IMiD, einen PI und einen anti-CD38-mAK, erhalten haben und refraktär oder intolerant gegenüber mindestens einem IMiD, einem PI und einem anti-CD38-mAK sind. Die Analyse erfolgte für die HORIZON-Studie. Sie wird für die Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand und HRQoL herangezogen.

### ***Erhebungszeiträume – und punkte***

Die Erhebung von OS, PFS, Ansprechen und UE erfolgte in beiden Studien ereignisgesteuert über den gesamten Studienzeitraum hinweg. Die üblichen Analysezeitpunkte umfassten die Baseline-Erhebung, den ersten Tag jedes Behandlungszyklus und den Tag des Behandlungsendes. Die Erhebung der Symptomatik, des Gesundheitszustands und der HRQoL erfolgte mithilfe validierter PROs (OCEAN: EORTC-QLQ-C30, -MY20, EQ-5D-3L VAS; HORIZON: EORTC-QLQ-C30, EQ-5D-3L VAS) Fragebögen. Diese Erhebung fand in der OCEAN-Studie wöchentlich mit dem Beginn zur Baseline und dem Ende am Tag des Behandlungsendes statt (3, 21-23). In der HORIZON-Studie fand diese Erhebung alle zwei Wochen mit dem Beginn zur Baseline und dem Ende am Tag des Behandlungsendes statt (15, 24-26).

### ***Ereigniszeitanalysen***

Zur Analyse von OS, PFS und DOR in der vergleichenden OCEAN-Studie wurden Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Die Anzahl der Studienteilnehmer der Zielpopulation (N), sowie die Anzahl und der Anteil der Teilnehmer in der Zielpopulation mit einem Ereignis (n (%)) wurden zum jeweiligen Analysezeitpunkt erfasst und die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses mit dem jeweiligen 95 %-KI, ermittelt nach der Brookmeyer/Cowley-Methode, dargestellt.

Das HR mit 95 %-KI, inklusive des dazugehörigen p-Werts, wurde mittels des Cox-Modells berechnet. Zudem wurden KM-Kurven sowie der jeweilige Median mittels KM-Analysen bestimmt (3, 21-23).

Zur Analyse von OS, PFS und DOR in der einarmigen HORIZON-Studie wurden Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Die Anzahl der Studienteilnehmer der TCR-Population (N), sowie die Anzahl und der Anteil der Studienteilnehmer mit einem Ereignis (n (%)) wurden zum jeweiligen Analysezeitpunkt erfasst und die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses mit dem jeweiligen 95 %-KI dargestellt. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns konnten keine Effektschätzer berechnet werden. Folglich erfolgte die Darstellung ausschließlich deskriptiv. Zudem wurden KM-Kurven sowie der jeweilige Median mittels KM-Analysen bestimmt (15, 24-26).

### ***Binäre Analysen***

Zur Auswertung von CBR, ORR und UE erfolgten in der zweiarmigen OCEAN-Studie binäre Analysen. Die Anzahl der Studienteilnehmer der Zielpopulation (N), sowie die Anzahl und der Anteil der Studienteilnehmer mit einem Ereignis (n (%)) wurden zum jeweiligen Analysezeitpunkt dargestellt. Das RR wurde mit 95 %-KI nach der Wald-Methode berechnet und mit einem zweiseitigen p-Wert präsentiert. Zudem wurden das Odds Ratio (OR) und die RD (jeweils mit 95 %-KI) mittels Wald-Methode bzw. Newcombe-Methode berechnet und mit einem zweiseitigen p-Wert präsentiert (3, 21-23).

Zur Auswertung von CBR, OR und UE erfolgten in der einarmigen HORIZON-Studie binäre Analysen. Die Anzahl der Studienteilnehmer der TCR-Population (N), sowie die Anzahl und der Anteil der Studienteilnehmer mit einem Ereignis (n (%)) wurden zum jeweiligen Analysezeitpunkt dargestellt. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns konnten keine Effektschätzer berechnet werden. Folglich erfolgte die Darstellung ausschließlich deskriptiv (15, 24-26).

### ***Kontinuierliche Analysen***

Zur Analyse von Symptomatik, Gesundheitszustand und HRQoL in der zweiarmigen OCEAN-Studie erfolgten kontinuierliche Analysen. Die Anzahl der Studienteilnehmer des PRO-Analysesets (N), sowie die Anzahl und der Anteil der Studienteilnehmer mit einem beantworteten Fragebogen (n (%)) wurden zum jeweiligen Analysezeitpunkt dargestellt. Daraus wurde der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD) des Scores zum jeweiligen Analysezeitpunkt bestimmt und dessen Differenz gegenüber des Baseline-Scores (inklusive der SD) für beide Studienarme berechnet. Zur Quantifizierung des Unterschieds der Veränderungen gegenüber Baseline zwischen Interventionsarm und Kontrollarm wurde ein Hedges'g mit 95 %-KI berechnet. Aufgrund der geringen Patientenzahl in den beiden Studienarmen konnte dies allerdings nur für vereinzelte Erhebungszeitpunkte ermittelt werden. Die deskriptive Beschreibung der Scores erfolgte bis zum Behandlungsende (21-23).

Zur Auswertung von Symptomatik, Gesundheitszustand und HRQoL erfolgten in der einarmigen HORIZON-Studie kontinuierliche Analysen. Die Anzahl der Studienteilnehmer des HRQoL-Analysesets (N), sowie die Anzahl und der Anteil der Studienteilnehmer mit einem beantworteten Fragebogen (n(%)) wurden zum jeweiligen Analysezeitpunkt dargestellt. Daraus wurde der MW und die SD des jeweiligen Scores zum jeweiligen Analysezeitpunkt bestimmt und dessen Differenz gegenüber des Baseline-Scores (inkl. SD) berechnet. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns konnten keine Effektschätzer berechnet werden. Folglich erfolgte die Darstellung ausschließlich deskriptiv (15, 24, 25, 42, 43).

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> werden.

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

<sup>6</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>7,5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht zutreffend

#### 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.*

#### Ansprechen und PFS

Eine Verblindung der Prüfer war nicht möglich, da auf eine Placeboinfusion über einen zentralvenösen Katheter aus ethischen Gründen verzichtet wurde. Somit konnte eine Verzerrung in der Beurteilung der Prüfer nicht vollkommen ausgeschlossen werden. Die Hauptanalyse des Ansprechens und des PFS erfolgte daher auf Basis der Beurteilung eines verblindeten IRC. Dies wurde durch die Sensitivitätsanalyse Beurteilung der Prüfer ergänzt. Das IRC beurteilt durch die Verblindung unabhängig und unverzerrt, da es die Gruppenzugehörigkeit der Patienten nicht kennt.

---

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

Demzufolge wurde entschieden die Beurteilung des IRC als Hauptanalyse, ergänzt durch die Beurteilung der Prüfarzte als Sensitivitätsanalyse, darzustellen. Die Methodik unterschied sich zwischen Haupt- und Sensitivitätsanalyse nicht. In beiden Endpunkten unterschied sich das Ergebnis der Beurteilung des IRC von der Beurteilung der Prüfarzte nicht.

### **Mortalität**

Die Durchführung einer Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt OS wurde nicht durchgeführt, da die Erhebung des OS des Patienten bereits durch den Prüfarzt vollkommen objektiv erfolgen kann. Dementsprechend wurden keine Sensitivitätsanalysen für diese Nutzendimension durchgeführt.

### **Symptomatik, Gesundheitszustand und HRQoL**

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen zu den Endpunkten Symptomatik, Gesundheitszustand und HRQoL durchgeführt. Es wurden hierbei validierte Fragebögen (EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-MY20) und die validierte EQ-5D-3L VAS zur Erhebung verwendet. Dies sind vom Patienten auszufüllende Fragebögen, sodass hier der Einsatz eines IRC nicht nötig war.

### **Sicherheit (UE)**

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen zu den Sicherheitsendpunkten durchgeführt. Die Dokumentation der UE erfolgte durch die Prüfarzte mithilfe eines eCRF über die gesamte Behandlungsdauer hinweg. Dies betraf sämtliche UE, die nach der ersten Dosis der Studienintervention bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis bzw. Beginn einer MM-Folgetherapie auftraten oder sich verstärkten. Per Definition handelt es sich hierbei um TEAE, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. Die Erhebung erfolgte gemäß internationaler Standards zur Kodierung nach SOC und PT (MedDRA) und Klassifizierung des Schweregrades (NCI CTCAE). Aufgrund dieser allgemein akzeptierten und validierten Erhebungsweise durch die Prüfarzte wurde kein IRC eingesetzt. Die Hauptanalyse wurde hier folglich von den Prüfarzten durchgeführt.

#### **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 4.3.1.3.1.4).

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.*

Subgruppenanalysen wurden durchgeführt, um zu prüfen, ob der Behandlungseffekt über die Subgruppen hinweg konstant war oder ob es Belege ( $p < 0,05$ ) für eine Effektmodifikation gab. In diesem Dossier werden für die OCEAN- und HORIZON-Studie alle durchgeführten Subgruppenanalysen dargestellt. Es wird kein separater Anhang 4-G erstellt. Es werden alle prädefinierten Subgruppenanalysen für alle Endpunkte gemäß des Methodenpapiers des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) dargestellt. Dabei gelten insbesondere folgende Regeln (53):

- Patienten, die keiner Subgruppenkategorie zugeordnet werden konnten, werden nicht in der Subgruppenanalyse berücksichtigt.
- Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, wenn für jede Subgruppe mindestens zehn Patienten zur Verfügung stehen (und wenn in jedem Behandlungsarm pro Subgruppe mindestens ein Patient verfügbar ist).

## Subgruppenanalysen zur OCEAN-Studie

### *Prädefinierte Subgruppenanalysen in der OCEAN-Studie*

Für die OCEAN-Studie wurden die folgenden Subgruppenanalysen gemäß des statistischen Analyseplans (SAP) prädefiniert (21-23):

- Geschlecht: weiblich, männlich
- ISS-Stadium bei Baseline: I, II oder III
- Alter: < 65 Jahre, ≥ 65 und < 75 Jahre, ≥ 75 Jahre
- Körperoberfläche: ≤ 1,855 m<sup>2</sup>, > 1,855 m<sup>2</sup>
- Abstammung: weiß, andere Abstammung
- Herkunft: USA, Europa, Rest der Welt
- Anzahl vorheriger Therapielinien: zwei, drei bis vier
- R-ISS-Stadium bei Baseline: R-I, R-II, R-III
- Refraktärität gegenüber Lenalidomid in letzter Linie: ja, nein
- Refraktärität gegenüber einem Alkylanz: ja, nein
- Refraktärität gegenüber anti-CD38-mAK: ja, nein
- Refraktärität gegenüber PI/IMiD und nicht gegenüber anti-CD38-mAK: ja, nein
- Extramedulläre Erkrankung bei Baseline: ja, nein
- Vorherige autologe SZT: ja, nein
- Zeit seit autologer SZT bis Randomisierung: < 2,5 Jahre, 2,5 – 5 Jahre, > 5 Jahre, keine Transplantation
- Maximale Plasmazellbeteiligung bei Baseline: < 30 %, 30 – 60 %, ≥ 60 %
- Kreatinin-Clearance bei Baseline: < 45 ml/min, 45 – < 60 ml/min, 60 – < 90 ml/min, ≥ 90 ml/min
- Laktat-Dehydrogenase (LDH) bei Baseline: < 1,5xULN, ≥ 1,5xULN
- Albuminkonzentration bei Baseline: < 35 g/l, ≥ 35 g/l
- Risikogenetik basierend auf FISH am Studienbeginn: normales Risiko, hohes Risiko, unbekanntes Risiko
- Protokoll-Version: Teilnahmebeginn bevor Version 3.0, Teilnahmebeginn nach Version 3.0

### *Durchgeführte Subgruppenanalysen in der OCEAN-Studie*

Aufgrund der sehr kleinen Patientenzahl in der Zielpopulation (Melf + Dex-Arm: zwölf Patienten, Pom + Dex-Arm: zehn Patienten) wurde das zehn-Patienten-Kriterium für viele Subgruppen nicht erfüllt. Die folgenden Subgruppenanalysen erfüllten das zehn-Patienten-Kriterium und wurden im Dossier dargestellt (3):

- Geschlecht: männlich, weiblich
- ISS-Stadium bei Baseline: Stadium I, Stadium II oder III

Für das PRO-Analyseset wurde aufgrund der noch geringeren Patientenzahlen für keine Subgruppe das zehn-Patienten-Kriterium erfüllt.

## Subgruppenanalysen zur HORIZON-Studie

### *Prädefinierte Subgruppenanalysen in der HORIZON-Studie*

Für die HORIZON-Studie würden die folgenden Subgruppenanalysen gemäß des SAP prädefiniert (15, 24-26):

- Geschlecht: weiblich, männlich
- ISS-Stadium bei Baseline: I, II oder III
- Alter: < 65 Jahre, ≥ 65 und < 75 Jahre, ≥ 75 Jahre
- Abstammung: weiß, andere Abstammung
- Herkunft: USA, Rest der Welt
- Refraktärität gegenüber PI/IMiD und nicht gegenüber anti-CD38 mAK: ja, nein
- Refraktärität gegenüber anti-CD38-mAK: ja, nein
- Refraktärität gegenüber einen Alkylanz: ja, nein
- Vorherige autologe SZT: ja, nein
- Risikogenetik basierend auf FISH am Studienbeginn: normales Risiko, hohes Risiko, unbekanntes Risiko
- Vorherige Therapielinien: weniger als vier, vier bis fünf, sechs oder mehr
- Maximale Plasmazellbeteiligung bei Baseline: < 30 %, 30 – 60 %, ≥ 60 %
- Kreatinin-Clearance bei Baseline: < 45 ml/min, 45 – < 60 ml/min, 60 – < 90 ml/min, ≥ 90 ml/min
- LDH bei Baseline: < 1,5xULN, ≥ 1,5xULN
- Albuminkonzentration bei Baseline: < 35 g/l, ≥ 35 g/l

### *Dargestellte Subgruppenanalysen im Dossier (HORIZON-Studie)*

Die dargestellten Subgruppen für die HORIZON-Studie umfassen die von der Verfo des G-BA geforderten Subgruppenanalysen zu Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere und der Herkunft. Die folgenden Subgruppenanalysen werden im Dossier dargestellt (26, 43):

- Geschlecht: weiblich, männlich
- ISS-Stadium bei Baseline: I, II oder III
- Alter: < 65 Jahre, ≥ 65 und < 75 Jahre, ≥ 75 Jahre
- Region: USA, andere Länder

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

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

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

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

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

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

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

<sup>13</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

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

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

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend

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

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

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

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

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

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

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

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
OCEAN (NCT03151811)	nein	ja	laufend	06/2017 - 09/2024 <sup>a</sup> Datenschnitt: 03.02.2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Melf + Dex</li> <li>• Pom + Dex</li> </ul>
ANCHOR (NCT03481556)	nein	ja	laufend	04/2018 - 12/2023 <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Melf + Dex + Borte</li> <li>• Melf + Dex + Dara</li> </ul>
LIGHTHOUSE (NCT04649060)	nein	ja	laufend	01/2020 - 10/2025 <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Melf + Dex + Dara</li> <li>• Dara</li> </ul>
a: Studie ist noch nicht abgeschlossen, daher handelt es sich um einen voraussichtlichen Studienzeitraum. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

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

Stand der Information: 11.07.2022

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ANCHOR (NCT03481556)	Die Intervention (Melf + Dex + Borte) entspricht nicht den Einschlusskriterien.
LIGHTHOUSE (NCT04649060)	Die Intervention (Melf + Dex + Dara) entspricht nicht den Einschlusskriterien.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

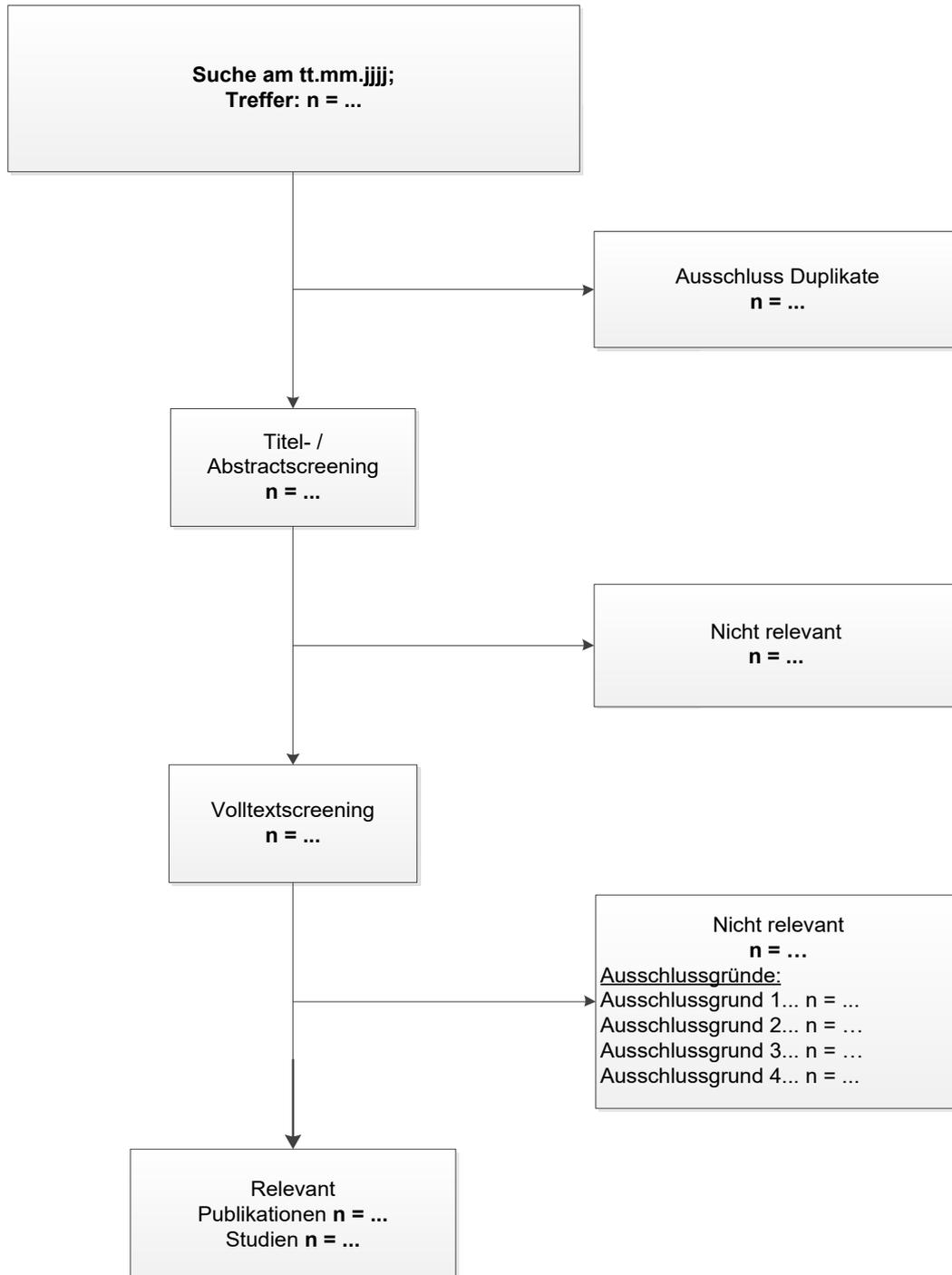


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

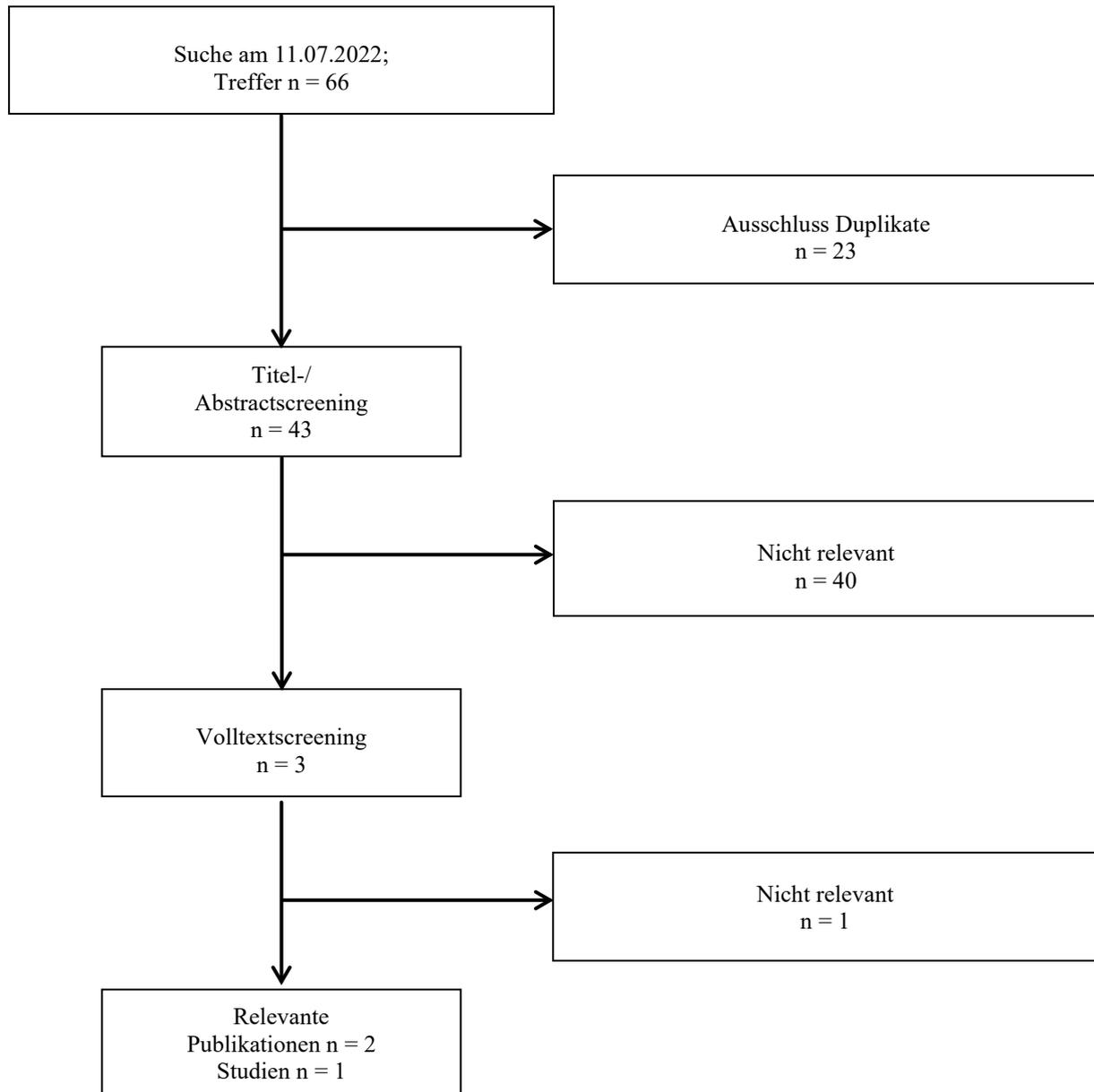


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche fand am 11.07.2022 statt und erzielte insgesamt 66 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate ( $n = 23$ ) wurden Titel und Abstract der verbleibenden 43 Publikationen unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Einschlusskriterien gesichtet.

Auf Basis der bibliografischen Literaturrecherche wurden zwei Publikationen (54, 55) als relevant eingestuft und in die Bewertung eingeschlossen, welche das Studiendesign der RCT OCEAN beschreiben.

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

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

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
OCEAN	<b>Clinicaltrials.gov</b> NCT03151811 (56) <b>EU-CTR</b> 2016-003517-95 (57) <b>ICTRP</b> NCT03151811, EUCTR- 2016-003517-95-HU (58, 59)	ja	ja (54, 55)	laufend
<p>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.</p>				

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

Stand der Information: 11.07.2022

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

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

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

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

Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
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 4-7 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 für die Tabelle 4-7 haben den Stand vom 11.07.2022.

#### 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
OCEAN	nein	ja	nein	ja (22)	<b>Clinicaltrials.gov</b> NCT03151811 (56) <b>EU-CTR</b> 2016-003517-95 (57) <b>ICTRP</b> NCT03151811, EUCTR2016-003517-95-HU (58, 59)	ja (54, 55)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

#### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
OCEAN	RCT, nicht verblindet, parallel, multizentrisch, Phase III	<p><b>ITT-Population</b> erwachsene Patienten mit RRMM, die vorher zwei bis vier Therapielinien, darunter einen PI und Lenalidomid, erhalten haben und refraktär gegenüber der zwei Letztlinientherapien und Lenalidomid sind</p> <p><b>Zielpopulation</b> Erwachsene Patienten mit MM, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD und einem anti-CD38-mAK refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer SZT sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens drei Jahre betragen.</p>	<p><b>ITT-Population</b> Gesamt: N = 495 Melf + Dex: N = 246 Pom + Dex: N = 249</p> <p><b>Zielpopulation</b> Gesamt: N = 22 Melf + Dex: N = 12 Pom + Dex: N = 10</p> <p><b>PRO-Population</b> Gesamt: N = 7 Melf + Dex: N = 5 Pom + Dex: N = 2</p>	<p>Studiendauer ereignisgesteuert (Behandlung bis Krankheitsprogression nach IMWG-Kriterien oder Studienabbruch)</p> <p>Follow-Up nach Behandlungsende</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS: bis PD</li> <li>• OS: nach PD oder dem Beginn einer Folgetherapie für 24 Monate</li> </ul> <p><b>Datenschnitt</b> 03.02.2021</p>	<p>Studienorte 108 Zentren weltweit (Österreich, Belgien, Tschechien, Dänemark, Estland, Frankreich, Griechenland, Ungarn, Israel, Italien, Litauen, Niederlande, Norwegen, Polen, Südkorea, Rumänien, Russland, Spanien, Taiwan, Großbritannien, USA)</p> <p><b>Zeitraum</b> 06/2017 – 09/2024<sup>a</sup></p>	<p><b>Primärer Endpunkt<sup>b</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS</li> </ul> <p><b>Weitere Endpunkte<sup>b</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS</li> <li>• Ansprechen                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ORR</li> <li>○ CBR</li> <li>○ DOR</li> </ul> </li> <li>• Symptomatik                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ EORTC-QLQ-C30</li> <li>○ EORTC-QLQ-MY20</li> </ul> </li> <li>• Gesundheitszustand (EQ-5D-3L VAS)</li> <li>• HRQoL                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ EORTC-QLQ-C30</li> <li>○ EORTC-QLQ-MY20</li> </ul> </li> <li>• Sicherheit                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ UE</li> <li>○ SUE</li> <li>○ UE nach Schweregrad</li> <li>○ schwere UE</li> <li>○ nicht schwere UE</li> <li>○ UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten</li> <li>○ UE, die zum Tode führten</li> <li>○ AESI/SMQ</li> </ul> </li> </ul>

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

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b>	<b>Population</b>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer/ Datenschnitte</b>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
	<RCT, doppel-blind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
<p>Quelle: (3, 21, 22)</p> <p>a: Da die OCEAN-Studie noch nicht abgeschlossen ist, handelt es sich um einen voraussichtlichen Studienzeitraum.</p> <p>b: Genauere Angaben zur Erhebung und Auswertung sind den Tabellen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunktes in Abschnitt 4.3.1.3.1 zu entnehmen.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

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

Studie	Arm A	Arm B	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
OCEAN	<b>28 Tage-Zyklen</b> <b>Melflufen (i. v.):</b> 40 mg Alle Zyklen: Tag 1 + <b>Dexamethason</b> Patienten < 75 Jahre: 40 mg Patienten ≥ 75 Jahre: 20 mg Alle Zyklen: Tag 1, 8, 15, 22	<b>28 Tage-Zyklen</b> <b>Pomalidomid (p. o.):</b> 4 mg Alle Zyklen: Tag 1 - 21 + <b>Dexamethason</b> Patienten < 75 Jahre: 40 mg Patienten ≥ 75 Jahre: 20 mg Alle Zyklen: Tag 1, 8, 15, 22	<b>Erforderliche Begleittherapien</b> <u>Beide Behandlungsarme</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Patienten im gebärfähigen Alter: Kontrazeption</li> <li>• Antimikrobielle Prophylaxe bei CMV-Infektion und Neutropenien</li> </ul> <u>Arm B (Pom + Dex)</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antithrombotische Prophylaxe</li> </ul> <b>Empfohlene Begleittherapien</b> <u>Beide Behandlungsarme</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumocystis-Prophylaxe</li> </ul> <u>Arm A (Melf +Dex)</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiemetische Prophylaxe</li> </ul>
Quelle: (21, 22)			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

OCEAN	Melf + Dex (N = 12)	Pom + Dex (N = 10)
<b>Demographische Charakteristika</b>		
<b>Alter (Jahre)</b>		
MW (SD)	71,17 (7,32)	70,00 (10,42)
Median (Min; Max)	71,50 (58,0; 84,0)	72,00 (55,0; 82,0)
<b>Altersgruppen, n/N (%)</b>		
< 65 Jahre	2/12 (16,7)	3/10 (30,0)
65 bis < 75 Jahre	7/12 (58,3)	3/10 (30,0)
≥ 75 Jahre	3/12 (25,0)	4/10 (40,0)
<b>Geschlecht, n/N (%)</b>		
Männlich	8/12 (66,7)	3/10 (30,0)
Weiblich	4/12 (33,3)	7/10 (70,0)
<b>Abstammung, n/N (%)</b>		
Weiß	12/12 (100,0)	10/10 (100,0)
Andere	0/12 (0,0)	0/10 (0,0)
<b>Herkunft, n/N (%)</b>		
USA	0/12 (0,0)	0/10 (0,0)
Europa	9/12 (75,0)	7/10 (70,0)
Rest der Welt	3/12 (25,0)	3/10 (30,0)
<b>ECOG PS, n/N (%)</b>		
0	4/12 (33,3)	3/10 (30,0)
1	7/12 (58,3)	7/10 (70,0)
2	1/12 (8,3)	0/10 (0,0)
<b>Körperoberfläche, n/N (%)</b>		
≤ 1,855 m <sup>2</sup>	8/12 (66,7)	6/10 (60,0)
> 1,855 m <sup>2</sup>	4/12 (33,3)	4/10 (40,0)
<b>Myelom-spezifische Krankheitscharakteristika</b>		
<b>Zeit seit Erstdiagnose (Jahre)</b>		
MW (SD)	4,08 (3,00)	3,98 (1,32)
Median (Min; Max)	2,86 (1,4; 11,7)	3,83 (1,9; 6,3)
<b>ISS-Stadium bei Baseline, n/N (%)</b>		
I	6/12 (50,0)	6/10 (60,0)
II	4/12 (33,3)	3/10 (30,0)
III	2/12 (16,7)	1/10 (10,0)

OCEAN	Melf + Dex (N = 12)	Pom + Dex (N = 10)
<b>R-ISS-Stadium bei Baseline, n/N (%)</b>		
I	4/12 (33,3)	2/10 (20,0)
II	4/12 (33,3)	7/10 (70,0)
III	2/12 (16,7)	0/10 (0,0)
Nicht berichtet	2/12 (16,7)	1/10 (10,0)
<b>Knochenläsionen bei Studienbeginn, n/N (%)</b>		
Ja	8/12 (66,7)	9/10 (90,0)
Nein	4/12 (33,3)	1/10 (10,0)
<b>EMD bei Baseline, n/N (%)</b>		
Ja	2/12 (16,7)	2/10 (20,0)
Nein	10/12 (83,3)	8/10 (80,0)
<b>Zytogenetische Risikogruppe basierend auf FISH bei Baseline, n/N (%)</b>		
Hoch	4/12 (33,3)	5/10 (50,0)
Standard	6/12 (50,0)	4/10 (40,0)
Unbekannt	2/12 (16,7)	1/10 (10,0)
<b>Vorherige Therapien des MM</b>		
<b>Vorherige Therapielinien</b>		
Patienten mit mind. einer Vortherapie, n/N (%)	12/12 (100,0)	10/10 (100,0)
Patienten mit zwei Vortherapien, n/N (%)	0/12 (0,0)	0/10 (0,0)
Patienten mit drei Vortherapien, n/N (%)	4/12 (33,3)	7/10 (70,0)
Patienten mit vier Vortherapien, n/N (%)	8/12 (66,7)	3/10 (30,0)
<b>Vorherige Therapie mit Alkylator, n/N (%)</b>		
Ja	11/12 (91,7)	8/10 (80,0)
Nein	1/12 (8,3)	2/10 (20,0)
<b>Vorherige Therapie mit Dexamethason, n/N (%)</b>		
Ja	12/12 (100,0)	10/10 (100,0)
Nein	0/12 (0,0)	0/10 (0,0)
<b>Vorherige Therapie mit IMiD, n/N (%)</b>		
Ja	12/12 (100,0)	10/10 (100,0)
Nein	0/12 (0,0)	0/10 (0,0)
<b>Vorherige Therapie mit monoklonalen Antikörpern, n/N (%)</b>		
Ja	12/12 (100,0)	10/10 (100,0)
Nein	0/12 (0,0)	0/10 (0,0)

OCEAN	Melf + Dex (N = 12)	Pom + Dex (N = 10)
<b>Vorherige Therapie mit PI, n/N (%)</b>		
Ja	12/12 (100,0)	10/10 (100,0)
Nein	0/12 (0,0)	0/10 (0,0)
<b>Vorherige Therapie mit anderen antineoplastischen Medikamenten, n/N (%)</b>		
Ja	12/12 (100,0)	10/10 (100,0)
Nein	0/12 (0,0)	0/10 (0,0)
<b>Refraktär gegenüber einem vorherigen Alkylator, n/N (%)</b>		
Ja	6/12 (50,0)	3/10 (30,0)
Nein	6/12 (50,0)	7/10 (70,0)
<b>Refraktär gegenüber einem vorherigen anti-CD38-mAK, n/N (%)</b>		
Ja	12/12 (100,0)	10/10 (100,0)
Nein	0/12 (0,0)	0/10 (0,0)
<b>Refraktär oder intolerant gegenüber einem vorherigen IMiD, n/N (%)</b>		
Ja	12/12 (100,0)	10/10 (100,0)
Nein	0/12 (0,0)	0/10 (0,0)
<b>Refraktär oder intolerant gegenüber einem vorherigen PI, n/N (%)</b>		
Ja	12/12 (100,0)	10/10 (100,0)
Nein	0/12 (0,0)	0/10 (0,0)
<b>Refraktär gegenüber Lenalidomid in der letzten Therapielinie, n/N (%)</b>		
Ja	5/12 (41,7)	4/10 (40,0)
Nein	7/12 (58,3)	6/10 (60,0)
<b>Refraktär gegenüber einem PI und IMiD, aber nicht gegenüber einem anti-CD38-mAK, n/N (%)</b>		
Ja	0/12 (0,0)	0/10 (0,0)
Nein	12/12 (100,0)	10/10 (100,0)
Quelle: (21, 22)		
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

OCEAN	Melf + Dex (N = 5)	Pom + Dex (N = 2)
<b>Demographische Charakteristika</b>		
<b>Alter (Jahre)</b>		
MW (SD)	73,80 (7,66)	79,00 (4,24)
Median (Min; Max)	72,00 (65,0; 84,0)	79,00 (76,0; 82,0)
<b>Altersgruppen, n/N (%)</b>		
< 65 Jahre	0/5 (0,0)	0/2 (0,0)
65 bis < 75 Jahre	3/5 (60,0)	0/2 (0,0)
≥ 75 Jahre	2/5 (40,0)	2/2 (100,0)
<b>Geschlecht, n/N (%)</b>		
Männlich	3/5 (60,0)	0/2 (0,0)
Weiblich	2/5 (40,0)	2/2 (100,0)
<b>Abstammung, n/N (%)</b>		
Weiß	5/5 (100,0)	2/2 (100,0)
Andere	0/12 (0,0)	0/10 (0,0)
<b>Herkunft, n/N (%)</b>		
USA	0/5 (0,0)	0/2 (0,0)
Europa	4/5 (80,0)	2/2 (100,0)
Rest der Welt	1/5 (20,0)	0/2 (0,0)
<b>ECOG PS, n/N (%)</b>		
0	3/5 (60,0)	0/2 (0,0)
1	2/5 (40,0)	2/2 (100,0)
2	0/5 (0,0)	0/2 (0,0)
<b>Körperoberfläche, n/N (%)</b>		
≤ 1,855 m <sup>2</sup>	4/5 (80,0)	2/2 (100,0)
> 1,855 m <sup>2</sup>	1/5 (20,0)	0/2 (100,0)
<b>Myelom-spezifische Krankheitscharakteristika</b>		
<b>Zeit seit Erstdiagnose (Jahre)</b>		
MW (SD)	5,22 (3,92)	3,79 (0,41)
Median (Min; Max)	3,08 (2,2; 11,7)	3,79 (3,5; 4,1)
<b>ISS-Stadium bei Baseline, n/N (%)</b>		
I	3/5 (60,0)	0/2 (0,0)
II	1/5 (20,0)	2/2 (100,0)
III	1/5 (20,0)	0/2 (0,0)

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

OCEAN	Melf + Dex (N = 5)	Pom + Dex (N = 2)
<b>R-ISS-Stadium bei Baseline, n/N (%)</b>		
I	3/5 (60,0)	0/2 (0,0)
II	1/5 (20,0)	2/2 (100,0)
III	1/5 (20,0)	0/2 (0,0)
<b>Knochenläsionen bei Studienbeginn, n/N (%)</b>		
Ja	3/5 (60,0)	1/2 (50,0)
Nein	2/5 (40,0)	1/2 (50,0)
<b>EMD bei Baseline, n/N (%)</b>		
Ja	1/5 (20,0)	0/2 (0,0)
Nein	4/5 (80,0)	2/2 (100,0)
<b>Zytogenetische Risikogruppe basierend auf FISH bei Baseline, n/N (%)</b>		
Hoch	1/5 (20,0)	1/2 (50,0)
Standard	4/5 (80,0)	1/2 (50,0)
Unbekannt	0/5 (0,0)	0/2 (0,0)
<b>Vorherige Therapien des MM</b>		
<b>Vorherige Therapielinien</b>		
Patienten mit mind. einer Vortherapie, n/N (%)	5/5 (100,0)	2/2 (100,0)
Patienten mit zwei Vortherapien, n/N (%)	0/5 (0,0)	0/2 (0,0)
Patienten mit drei Vortherapien, n/N (%)	1/5 (20,0)	2/2 (100,0)
Patienten mit vier Vortherapien, n/N (%)	4/5 (80,0)	0/2 (0,0)
<b>Vorherige Therapie mit Alkylator, n/N (%)</b>		
Ja	4/5 (80,0)	2/2 (100,0)
Nein	1/5 (20,0)	0/2 (0,0)
<b>Vorherige Therapie mit Dexamethason, n/N (%)</b>		
Ja	5/5 (100,0)	2/2 (100,0)
Nein	0/5 (0,0)	0/2 (0,0)
<b>Vorherige Therapie mit IMiD, n/N (%)</b>		
Ja	5/5 (100,0)	2/2 (100,0)
Nein	0/5 (0,0)	0/2 (0,0)
<b>Vorherige Therapie mit monoklonalen Antikörpern, n/N (%)</b>		
Ja	5/5 (100,0)	2/2 (100,0)
Nein	0/5 (0,0)	0/2 (0,0)
<b>Vorherige Therapie mit PI, n/N (%)</b>		
Ja	5/5 (100,0)	2/2 (100,0)
Nein	0/5 (0,0)	0/2 (0,0)

OCEAN	Melf + Dex (N = 5)	Pom + Dex (N = 2)
<b>Vorherige Therapie mit anderen antineoplastischen Medikamenten, n/N (%)</b>		
Ja	5/5 (100,0)	2/2 (100,0)
Nein	0/5 (0,0)	0/2 (0,0)
<b>Refraktär gegenüber einem vorherigen Alkylator, n/N (%)</b>		
Ja	2/5 (40,0)	1/2 (50,0)
Nein	3/5 (60,0)	1/2 (50,0)
<b>Refraktär gegenüber einem vorherigen anti-CD38-mAK, n/N (%)</b>		
Ja	5/5 (100,0)	2/2 (100,0)
Nein	0/5 (0,0)	0/2 (0,0)
<b>Refraktär oder intolerant gegenüber einem vorherigen IMiD, n/N (%)</b>		
Ja	5/5 (100,0)	2/2 (100,0)
Nein	0/5 (0,0)	0/2 (0,0)
<b>Refraktär oder intolerant gegenüber einem vorherigen PI, n/N (%)</b>		
Ja	5/5 (100,0)	2/2 (100,0)
Nein	0/5 (0,0)	0/2 (0,0)
<b>Refraktär gegenüber Lenalidomid in der letzten Therapielinie, n/N (%)</b>		
Ja	4/5 (80,0)	1/2 (50,0)
Nein	1/5 (20,0)	1/2 (50,0)
<b>Refraktär gegenüber einem PI und IMiD, aber nicht gegenüber einem anti-CD38-mAK, n/N (%)</b>		
Ja	0/5 (0,0)	0/2 (0,0)
Nein	5/5 (100,0)	2/2 (100,0)
Quelle: (3, 21, 22)		
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

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

## Studiendesign

Die OCEAN-Studie ist eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische, nicht verblindete Phase III-Studie. Es handelt sich bei der OCEAN-Studie um eine ereignisgesteuerte Studie, sodass eine Behandlung der Patienten bis Krankheitsprogression nach IMWG-Kriterien (28), einem Studienabbruch oder dem Tod stattfand. Nach Behandlungsende gingen die Studienteilnehmer in ein PFS-Follow-Up über, gefolgt von einem 24-monatigen OS-Follow-Up.

Es wurde ein Datenschnitt am 03.02.2021 durchgeführt. Der 07.05.2020 ist hierbei das Datum des letzten Dateneintrags für diesen Datenschnitt und wird daher im Nachberechnungsdokument als „Database Date“ genannt. Dieser Datenschnitt wird im CSR mit dem Datum 03.02.2021 angegeben, welches dem Tag der Datenauswertung dieser Daten entspricht. In diesem Dossier wird dieser Datenschnitt als „Datenschnitt 03.02.2021“ bezeichnet.

Die OCEAN-Studie wird seit 06/2017 bis voraussichtlich 09/2024 an 108 Zentren weltweit (in Österreich, Belgien, Tschechien, Dänemark, Estland, Frankreich, Griechenland, Ungarn, Israel, Italien, Litauen, Niederlande, Norwegen, Polen, Südkorea, Rumänien, Russland, Spanien, Taiwan, Großbritannien und den USA) durchgeführt.

Der primäre Endpunkt der OCEAN-Studie war das PFS. Darüber hinaus wurden verschiedene weitere Endpunkte erhoben, welche den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, HRQoL und Sicherheit zugeordnet werden können. Im Dossier werden die folgenden Endpunkte dargestellt:

- OS
- Ansprechen (ORR, CBR, DOR)
- Symptomatik (anhand der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 und -MY20)
- Gesundheitszustand (anhand der EQ-5D-3L VAS)
- HRQoL (anhand der globalen Skala und der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 und -MY20), sowie
- UE (anhand verschiedener Auswertungen gemäß Vorgaben der Verfo)

## Studienintervention

Im Rahmen der OCEAN-Studie wurde den Patienten im Interventionsarm eine Kombinationstherapie von Melf + Dex verabreicht, die in 28 Tage-Zyklen erfolgte. Melflufen wurde dabei mittels eines zentralen Katheters über eine Dauer von 30 Minuten in einer Dosierung von 40 mg an Tag 1 eines jeden Zyklus gegeben. Die Applikation von Dexamethason erfolgte an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden Zyklus. Die Dosis von Dexamethason betrug für Patienten < 75 Jahren 40 mg und für Patienten ≥ 75 Jahren 20 mg.

Die Patienten im Pom + Dex-Vergleichsarm nahmen während der gesamten Behandlungsdauer innerhalb eines 28 Tage-Zyklus an den Tagen 1 bis 21 4 mg Pomalidomid peroral (p. o.) ein. An den Tagen 1, 8, 15 und 22 nahmen die Patienten 40 mg bzw. 20 mg Dexamethason ein.

Pom + Dex stellt in der deutschen Versorgungsrealität einen Großteil der patientenindividuellen Therapien ab der dritten Therapielinie dar.

### **Charakterisierung der Studienpopulationen**

Entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien des klinischen Studienprotokolls (CSP) umfasste die OCEAN-Studie erwachsene Patienten mit MM, die bereits mindestens zwei bis vier Vortherapien erhalten hatten und refraktär gegenüber der letzten Therapielinie sowie Lenalidomid waren (ITT-Population, gesamt: N = 495, Melf + Dex: N = 246, Pom + Dex: N = 249).

Für das vorliegende Dossier wurde die Studienpopulation auf die Zielpopulation gemäß Fachinformation zugeschnitten, die erwachsene Patienten mit MM umfasst, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD und einem anti-CD38-mAK refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer SZT sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens drei Jahre betragen (gesamt: N = 22, Melf + Dex: N = 12, Pom + Dex: N = 10).

Es handelt sich um stark vorbehandelte Patienten, die bei Baseline im Median im Interventionsarm vier Vortherapien und im Vergleichsarm drei Vortherapien hatten. Die durchschnittliche Zeit seit der Erstdiagnose bis zum Studienbeginn beträgt im Melf + Dex-Arm 4,08 Jahre und im Pom + Dex-Arm 3,98 Jahre. 100,0 % der Patienten im Interventions- und Vergleichsarm waren zudem refraktär gegenüber einem IMiD, gegenüber einem PI und gegenüber einem anti-CD38-mAK. Die Patienten waren damit refraktär gegenüber den drei gängigsten Substanzklassen, die zur Therapie des Multiplen Myeloms eingesetzt. Darüber hinaus waren 50,0 % der Patienten im Interventionsarm und 30,0 % der Patienten im Vergleichsarm refraktär gegenüber einer Therapie mit einem Alkylanz. Das mediane Alter der Patienten betrug im Interventionsarm 71,50 Jahre, wobei 66,7 % männlich und 33,3 % weiblich waren, und im Vergleichsarm 72,00 Jahre, wobei 30,0 % männlich und 70,0 % weiblich waren. Alle Patienten im Interventions- und Vergleichsarm hatten eine weiße Hautfarbe und waren zu 75,0 % (Melf + Dex-Arm) bzw. 70,0 % (Pom + Dex-Arm) europäischer Herkunft. Bei Studienbeginn zeigte die Mehrheit der Patienten einen ECOG PS von eins (58,3 % im Melf + Dex-Arm und 70,0 % im Pom + Dex-Arm). Die Patienten wiesen bei Baseline am häufigsten ein ISS-Stadium I auf (50,0 % im Interventionsarm und 60,0 % im Vergleichsarm), jedoch lagen bereits bei 66,7 % der Patienten im Interventionsarm und bei 90,0 % der Patienten im Vergleichsarm Knochenläsionen als Zeichen einer fortgeschrittenen Erkrankung vor. 33,3 % der Patienten des Interventionsarms und 50,0 % der Patienten des Vergleichsarms gehörten zudem bei Studienbeginn zu einer zytogenetischen Hochrisikogruppe basierend auf FISH (60).

### Übertragung auf den deutschen Versorgungskontext

Die OCEAN-Studie wurde an 108 Zentren im europäischen, asiatischen und amerikanischen Raum durchgeführt, wobei 72,7 % der Patienten in der Zielpopulation europäischer Herkunft waren und 100,0 % eine weiße Hautfarbe hatten. Es liegen keine Hinweise auf pharmakokinetische oder –dynamische Unterschiede zwischen den verschiedenen Bevölkerungsgruppen vor. Unter Berücksichtigung der Unsicherheiten, die generell mit der Übertragbarkeit klinischer Daten einhergehen, ist grundsätzlich von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

#### 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 4-12: 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			
OCEAN	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Quelle: (21, 22)							
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der OCEAN-Studie handelt es sich um eine randomisierte, zweiarmige, nicht verblindete, aktiv-kontrollierte Phase III-Studie. Die randomisierte Zuteilung der Studienteilnehmer erfolgte stratifiziert unter Berücksichtigung des Alters ( $\geq 75$  Jahre vs.  $< 75$  Jahre), der Anzahl der Vortherapien (zwei Vortherapien versus drei vs. vier Vortherapien) und des ISS-Score (1 vs.  $\geq 2$ ) im Verhältnis von 1:1 (Melf + Dex vs. Pom + Dex) mit Hilfe eines IRT-Systems. Dies erlaubte die Verdeckung der Gruppenzugehörigkeit. Aus ethischen Gründen wurde auf eine zentralvenöse Placeboinfusion verzichtet und ein offenes Studiendesign gewählt, bei dem Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet waren.

Ein Abgleich der Studiendokumente, der statistischen Nachberechnungen, der klinischen Datenbankeinträge und der Veröffentlichungen zur OCEAN-Studie ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Im CSR sind der Patientenfluss und die Methodik transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. In der Gesamtschau der Aspekte ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität				HRQoL <sup>a</sup>	Sicherheit
	OS	PFS	Ansprechen	Symptomatik <sup>a</sup>	Gesundheitszustand <sup>a</sup>		UE <sup>b</sup>
OCEAN	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Quelle: (15, 24, 25) a: Zur Darstellung der Symptomatik werden die Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 und -MY20 herangezogen. Die Darstellung der HRQoL beruht auf der globalen Skala sowie den Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 und -MY20. Der Gesundheitszustand wurde anhand der EQ-5D-3L VAS erhoben. b: Die UE werden anhand verschiedener Auswertungen gemäß VerFO dargestellt, welche im Abschnitt 4.3.1.3.1.4 näher erläutert sind. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

##### 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]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.
3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

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

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

wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

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

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

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

**4.3.1.3.1.1 Mortalität (OS) - RCT**

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

Tabelle 4-14: Operationalisierung des OS - RCT

Studie	Operationalisierung
OCEAN	<p>In der OCEAN-Studie war das OS definiert als die Zeit in Monaten von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Im Dossier dargestellt wird die Analyse des OS auf Basis der Zielpopulation (Datenschnitt 03.02.2021). Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht verstorben waren oder aus der Studie ausgeschieden sind, bevor ihr Tod dokumentiert wurde, wurden am letzten Tag, an dem sie nachweislich am Leben waren, zensiert.</p> <p>Zur Darstellung des OS im Dossier werden folgende statistische Maße herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• n/N (%)</li> <li>• Mediane Zeit bis zum Ereignis, 95 %-KI</li> <li>• HR, 95 %-KI, p-Wert (2-seitig, <math>\alpha=0,05</math>)</li> </ul> <p>Nähere Angaben zur statistischen Analyse sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p>
Quelle: (21-23)	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
OCEAN	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Quelle: (21-23)						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der OCEAN-Studie auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.1.1). Da es sich beim Tod um ein objektiv feststellbares Ereignis handelt, bedurfte die Erhebung des OS keiner Verblindung. Daher wird in dieser Hinsicht keine Verzerrung erwartet.

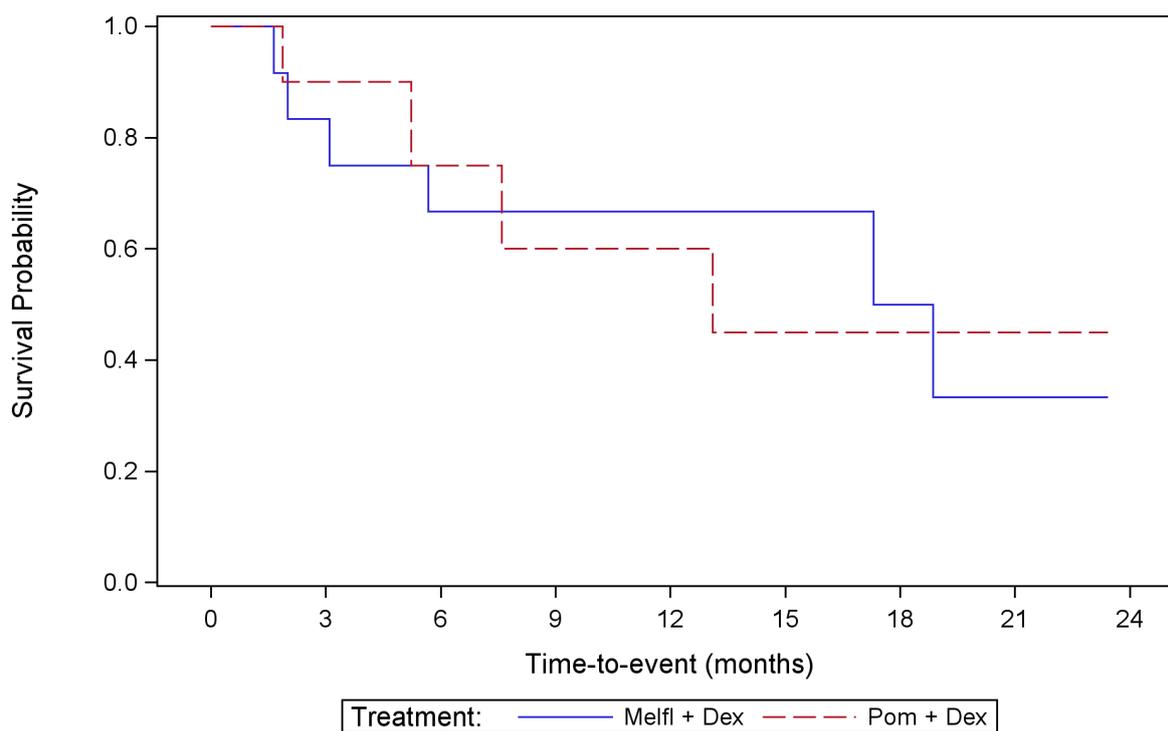
Ebenso wenig liegen Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Die Analyse des OS erfolgte auf Basis der Zielpopulation. Protokollverletzer und Lost-to-Follow-Up-Patienten wurden pro Gruppe detailliert beschrieben. Da aufgrund des starken Zuschnitts der Studienpopulation auf die Zielpopulation, im Melf + Dex-Arm von 246 Patienten zu zwölf Patienten und im Pom + Dex-Arm von 249 Patienten zu zehn Patienten, eine Verzerrung jedoch nicht grundlegend ausgeschlossen werden kann (sonstige verzerrende Aspekte), wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS in der Gesamtschau als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-16: Ergebnisse für OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN	n/N (%) <sup>a</sup>	Median <sup>b</sup> [95 %-KI] <sup>c</sup>	HR [95 %-KI] <sup>c</sup> p-Wert
<b>OS (Prüfarzt)</b>			
Melf + Dex	6/12 (50,0)	18,1 [2,0; n. b.]	1,180 [0,332; 4,199] 0,7979
Pom + Dex	4/10 (40,0)	13,1 [1,9; n. b.]	
Quelle: (3) a: Angegeben ist der Anteil der Patienten mit Ereignis. b: Angegeben ist die Zeit in Monaten. c: Das 95 %-KI wurde für das HR nach dem Cox-Model und für den Median nach der Brookmeyer/Cowley Methode berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Im Verlauf der OCEAN-Studie verstarben im Interventionsarm (Melf + Dex) 50,0 % der Patienten und im Vergleichsarm (Pom + Dex) 40,0 % der Patienten, wobei das mediane OS 18,1 Monate im Interventionsarm und 13,1 Monate im Vergleichsarm betrug. Der Unterschied des Sterberisikos zwischen den beiden Behandlungsgruppen war aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht statistisch signifikant. (HR [95 %-KI]: 1,180 [0,332; 4,199]; p-Wert = 0,7979). Die in Abbildung 4-3 dargestellten KM-Kurven zeigen die Entwicklung der Überlebensrate im Studienverlauf. Hier zeigt sich aufgrund der kleinen Patientenzahl ebenfalls kein Unterschied. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 näher beschrieben.



	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Melfl + Dex	12	10	8	6	5	5	3	2	0
Pom + Dex	10	9	5	4	4	3	3	3	0

Abbildung 4-3: KM-Kurven für OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (3)

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

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

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

#### 4.3.1.3.1.2 Morbidität - RCT

Die Morbiditätspunkte umfassen das PFS, das Ansprechen, die Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 und -MY20 und den Gesundheitszustand erfasst durch EQ-5D-3L VAS.

**4.3.1.3.1.2.1 PFS - RCT**

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung des PFS – RCT

Studie	Operationalisierung																								
OCEAN	<p>In der OCEAN-Studie war das PFS definiert als Zeit in Monaten von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder dem Tod jeglicher Ursache. Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgte durch ein IRC sowie der Prüfarzte anhand der IMWG-Kriterien (Modul 3, Abschnitt 3.2.1) (28).</p> <p>Im Dossier dargestellt wird die Analyse des PFS auf Basis der Zielpopulation (Datenschnitt 03.02.2021) unter Berücksichtigung der folgenden Zensierungsregeln:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Situation</th> <th>Relevanter Zeitpunkt</th> <th>Ergebnis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Keine Feststellung des Ansprechens post Baseline</td> <td>Datum der Randomisierung</td> <td>Zensur</td> </tr> <tr> <td>Beginn einer nicht protokollkonformen systemischen Krebstherapie vor Dokumentation einer Krankheitsprogression (PD) oder dem Tode</td> <td>Datum der letzten Bewertung des Ansprechens vor Beginn einer neuen Myelom-Therapie</td> <td>Zensur</td> </tr> <tr> <td>Tod oder PD nach mehr als einer aufeinanderfolgend verpassten Bewertung des Ansprechens</td> <td>Datum der letzten Bewertung des Ansprechens (ohne dokumentierte PD) vor der ersten versäumten Visite</td> <td>Zensur</td> </tr> <tr> <td>Unbestätigte PD als letzte Bewertung des Ansprechens</td> <td>Datum der letzten PD Bewertung</td> <td>Progression</td> </tr> <tr> <td>Studienteilnehmer lebt oder hat keine dokumentierte PD</td> <td>Datum der letzten Bewertung des Ansprechens</td> <td>Zensur</td> </tr> <tr> <td>Tod oder PD zwischen den geplanten Bewertungen des Ansprechens</td> <td>Datum des Todes oder der vorangegangenen Feststellung einer PD, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt</td> <td>Progression</td> </tr> <tr> <td>Tod vor der ersten Bewertung des Ansprechens</td> <td>Datum des Todes</td> <td>Progression</td> </tr> </tbody> </table> <p>Zur Darstellung des PFS werden im Dossier folgende statistische Maße herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• n/N (%)</li> <li>• Mediane Zeit bis zum Ereignis, 95 %-KI</li> <li>• HR, 95 %-KI, p-Wert (2-seitig, <math>\alpha=0.05</math>)</li> </ul> <p>Nähere Angaben zur statistischen Analyse sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p>	Situation	Relevanter Zeitpunkt	Ergebnis	Keine Feststellung des Ansprechens post Baseline	Datum der Randomisierung	Zensur	Beginn einer nicht protokollkonformen systemischen Krebstherapie vor Dokumentation einer Krankheitsprogression (PD) oder dem Tode	Datum der letzten Bewertung des Ansprechens vor Beginn einer neuen Myelom-Therapie	Zensur	Tod oder PD nach mehr als einer aufeinanderfolgend verpassten Bewertung des Ansprechens	Datum der letzten Bewertung des Ansprechens (ohne dokumentierte PD) vor der ersten versäumten Visite	Zensur	Unbestätigte PD als letzte Bewertung des Ansprechens	Datum der letzten PD Bewertung	Progression	Studienteilnehmer lebt oder hat keine dokumentierte PD	Datum der letzten Bewertung des Ansprechens	Zensur	Tod oder PD zwischen den geplanten Bewertungen des Ansprechens	Datum des Todes oder der vorangegangenen Feststellung einer PD, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt	Progression	Tod vor der ersten Bewertung des Ansprechens	Datum des Todes	Progression
Situation	Relevanter Zeitpunkt	Ergebnis																							
Keine Feststellung des Ansprechens post Baseline	Datum der Randomisierung	Zensur																							
Beginn einer nicht protokollkonformen systemischen Krebstherapie vor Dokumentation einer Krankheitsprogression (PD) oder dem Tode	Datum der letzten Bewertung des Ansprechens vor Beginn einer neuen Myelom-Therapie	Zensur																							
Tod oder PD nach mehr als einer aufeinanderfolgend verpassten Bewertung des Ansprechens	Datum der letzten Bewertung des Ansprechens (ohne dokumentierte PD) vor der ersten versäumten Visite	Zensur																							
Unbestätigte PD als letzte Bewertung des Ansprechens	Datum der letzten PD Bewertung	Progression																							
Studienteilnehmer lebt oder hat keine dokumentierte PD	Datum der letzten Bewertung des Ansprechens	Zensur																							
Tod oder PD zwischen den geplanten Bewertungen des Ansprechens	Datum des Todes oder der vorangegangenen Feststellung einer PD, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt	Progression																							
Tod vor der ersten Bewertung des Ansprechens	Datum des Todes	Progression																							
Quelle: (21-23)																									
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.																									

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

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

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PFS 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
OCEAN	niedrig	ja <sup>a</sup>	ja	ja	nein	hoch
Quelle: (21-23)						
a: Dem IRC war die Gruppenzuteilung nicht bekannt. Prüffärzte und Patienten waren nicht verblindet.						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

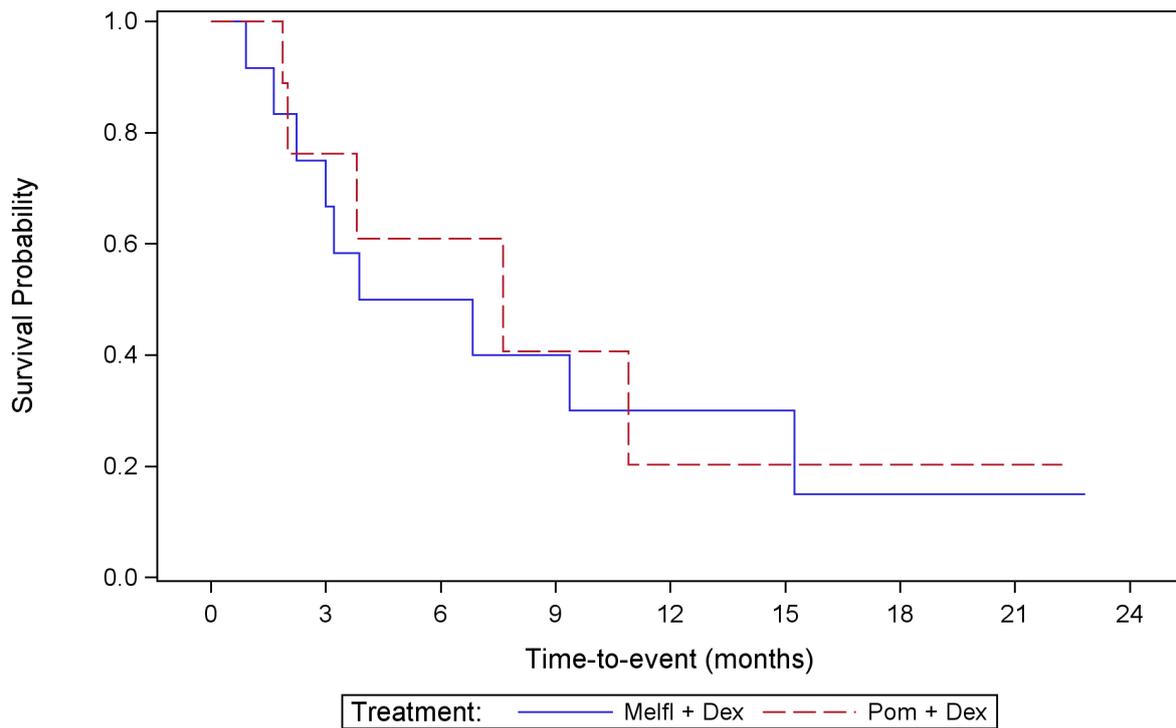
Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der OCEAN-Studie auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.1.1). Die Feststellung der Krankheitsprogression erfolgte durch ein IRC und die Prüffärzte anhand der definierten und objektiven IMWG-Kriterien. Dem IRC war die Gruppenzuteilung nicht bekannt. Die Analyse des PFS erfolgte auf Basis der Zielpopulation. Protokollverletzer und Lost-to-Follow-Up-Patienten wurden pro Gruppe detailliert beschrieben und es konnte kein Einfluss auf die Studienergebnisse festgestellt werden. Da aufgrund des starken Zuschnitts der Studienpopulation auf die Zielpopulation, im Melf + Dex-Arm von 246 Patienten zu zwölf Patienten und im Pom + Dex-Arm von 249 Patienten zu zehn Patienten, eine Verzerrung jedoch nicht grundlegend ausgeschlossen werden kann (sonstige verzerrende Aspekte), wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS in der Gesamtschau als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse für PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN	n/N (%) <sup>a</sup>	Median <sup>b</sup> [95 %-KI] <sup>c</sup>	HR [95 %-KI] <sup>c</sup> p-Wert
<b>PFS (IRC)</b>			
Melf + Dex	9/12 (75,0)	5,4 [1,6; 15,2]	1,196 [0,399; 3,585] 0,7494
Pom + Dex	5/10 (50,0)	7,6 [1,9; NE]	
<b>PFS (Prüfarzt)</b>			
Melf + Dex	9/12 (75,0)	5,5 [1,6; 15,2]	1,046 [0,371; 2,952] 0,9320
Pom + Dex	6/10 (60,0)	7,6 [1,9; NE]	
Quelle: (3) a: Angegeben ist der Anteil der Patienten mit Ereignis. b: Angegeben ist die Zeit in Monaten. c: Das 95 %-KI wurde für das HR nach dem Cox-Model und für den Median nach der Brookmeyer/Cowley Methode berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

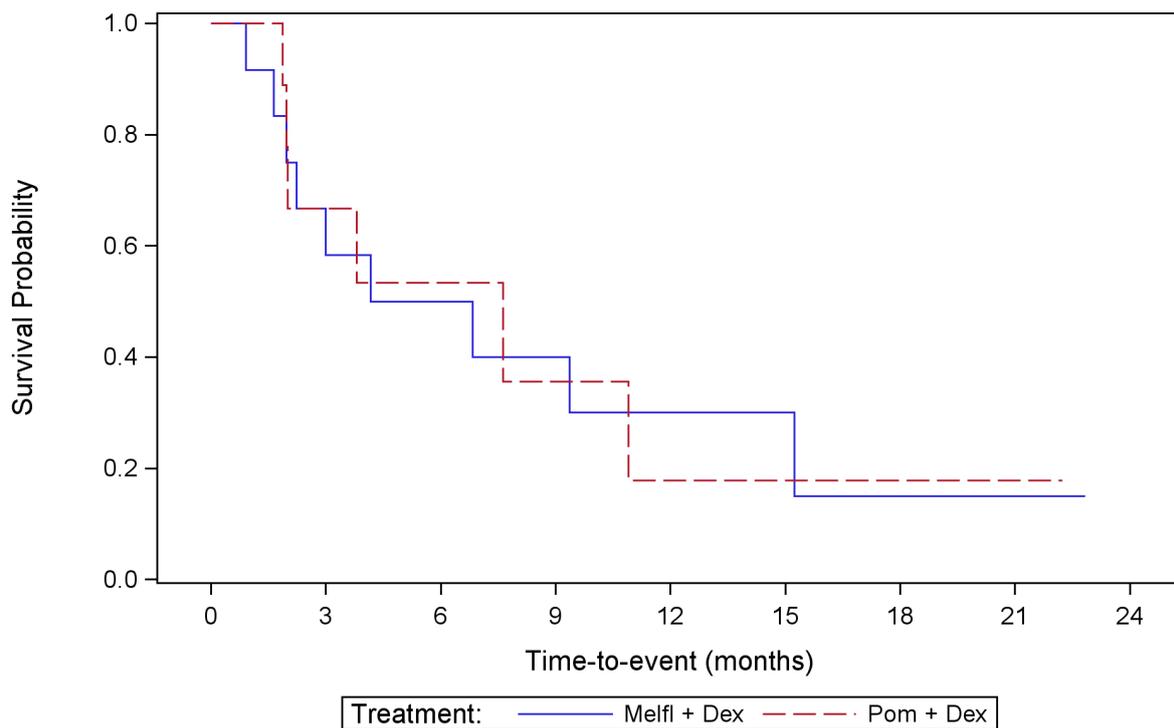
Gemäß der Beurteilung des IRC erlitten im Verlauf der OCEAN-Studie 75,0 % der Patienten im Interventionsarm (Melf + Dex) und 50,0 % der Patienten im Vergleichsarm (Pom + Dex) eine Krankheitsprogression oder verstarben, wobei das mediane PFS 5,4 Monate im Interventionsarm und 7,6 Monate im Vergleichsarm betrug. Das Progressions- oder Sterberisiko war zwischen den Behandlungsarmen aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht statistisch signifikant unterschiedlich (HR [95 %-KI]: 1,196 [0,399; 3,585]; p-Wert = 0,7494). Die Beurteilung der Prüfarzte stützt die Ergebnisse des IRC. Die in Abbildung 4-4 und Abbildung 4-5 dargestellten KM-Kurven zeigen die Entwicklung der progressionsfreien Überlebensrate im Studienverlauf.



Melfl + Dex	12	8	5	4	3	2	1	1	0
Pom + Dex	10	5	3	2	1	1	1	1	0

Abbildung 4-4: KM-Kurve für PFS (IRC-Erhebung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (3)



Melfl + Dex	12	7	5	4	3	2	1	1	0
Pom + Dex	10	5	3	2	1	1	1	1	0

Abbildung 4-5: KM-Kurve für PFS (Prüfärzt-Erhebung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (3)

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

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

**4.3.1.3.1.2.2 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 4-20: Operationalisierung des Ansprechens - RCT

Studie	Operationalisierung
OCEAN	<p>In der OCEAN-Studie erfolgte die Kategorisierung des Ansprechens durch ein IRC sowie die Prüfarzte anhand der IMWG-Kriterien (Modul 3, Abschnitt 3.2.1) (28).</p> <p>Im Dossier dargestellt ist die Analyse des Ansprechens auf Basis der Zielpopulation (Datenschnitt 03.02.2021) anhand der folgenden Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR: Gesamtrate der Patienten, die mindestens ein PR gemäß IMWG-Kriterien erreichten (<math>\geq \text{PR} = \text{sCR} + \text{CR} + \text{VGPR} + \text{PR}</math>)</li> <li>• CBR: Gesamtrate der Patienten mit einem besten Ansprechen von MR oder besser</li> <li>• DOR: Zeitspanne zwischen dem ersten Ansprechen (mindestens PR) und der Krankheitsprogression oder dem Tod</li> </ul> <p>Zur Darstellung werden die folgenden statistischen Maße herangezogen:</p> <p>ORR und CBR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• n/N (%)</li> <li>• OR, 95 %-KI, p-Wert (2-seitig, <math>\alpha=0,05</math>)</li> <li>• RR, 95 %-KI, p-Wert (2-seitig, <math>\alpha=0,05</math>)</li> <li>• RD, 95 %-KI, p-Wert (2-seitig, <math>\alpha=0,05</math>)</li> </ul> <p>DOR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• n/N (%)</li> <li>• Mediane Zeit bis zum Ereignis, 95 %-KI</li> <li>• HR, 95 %-KI, p-Wert (2-seitig, <math>\alpha=0,05</math>)</li> </ul> <p>Nähere Angaben zur statistischen Analyse sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p>
Quelle: (21-23)	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-21: 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
OCEAN	niedrig	ja <sup>a</sup>	ja	ja	nein	hoch
Quelle: (21-23)						
a: Dem IRC war die Gruppenteilung nicht bekannt. Prüfer und Patienten waren nicht verblindet.						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der OCEAN-Studie auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.1.1). Die Feststellung des Ansprechens erfolgte durch ein IRC und die Prüfer anhand der definierten und objektiven IMWG-Kriterien. Dem IRC war die Gruppenteilung nicht bekannt. Die Analyse des Ansprechens erfolgte auf Basis der Zielpopulation. Protokollverletzer und Lost-to-Follow-Up-Patienten wurden pro Gruppe detailliert beschrieben. Da aufgrund des starken Zuschnitts der Studienpopulation auf die Zielpopulation, im Melf + Dex-Arm von 246 Patienten zu zwölf Patienten und im Pom + Dex-Arm von 249 Patienten zu zehn Patienten, eine Verzerrung jedoch nicht grundlegend ausgeschlossen werden kann (sonstige verzerrende Aspekte), wird das Verzerrungspotenzial für das Ansprechen in der Gesamtschau als hoch eingestuft.

*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 4-22: Ergebnisse für ORR und CBR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN	n/N (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
<b>ORR (IRC)</b>					
Melf + Dex	6/12 (50,0)	2,333 [0,400; 13,609]	20,0 [-29,3; 69,3]	1,667 [0,553; 5,022]	0,4149
Pom + Dex	3/10 (30,0)				
<b>ORR (Prüfer)</b>					
Melf + Dex	6/12 (50,0)	2,333 [0,400; 13,609]	20,0 [-29,3; 69,3]	1,667 [0,553; 5,022]	0,4149
Pom + Dex	3/10 (30,0)				

OCEAN	n/N (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
<b>CBR (IRC)</b>					
Melf + Dex	7/12 (58,3)	2,100 [0,381; 11,589]	18,3 [-32,1; 68,7]	1,458 [0,595; 3,577]	0,6699
Pom + Dex	4/10 (40,0)				
<b>CBR (Prüfarzt)</b>					
Melf + Dex	6/12 (50,0)	2,333 [0,400; 13,609]	20,0 [-29,3; 69,3]	1,667 [0,553; 5,022]	0,4149
Pom + Dex	3/10 (30,0)				
Quelle: (3) a: Angegeben ist der Anteil der Patienten mit Ereignis. b: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für die RD wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet. c: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

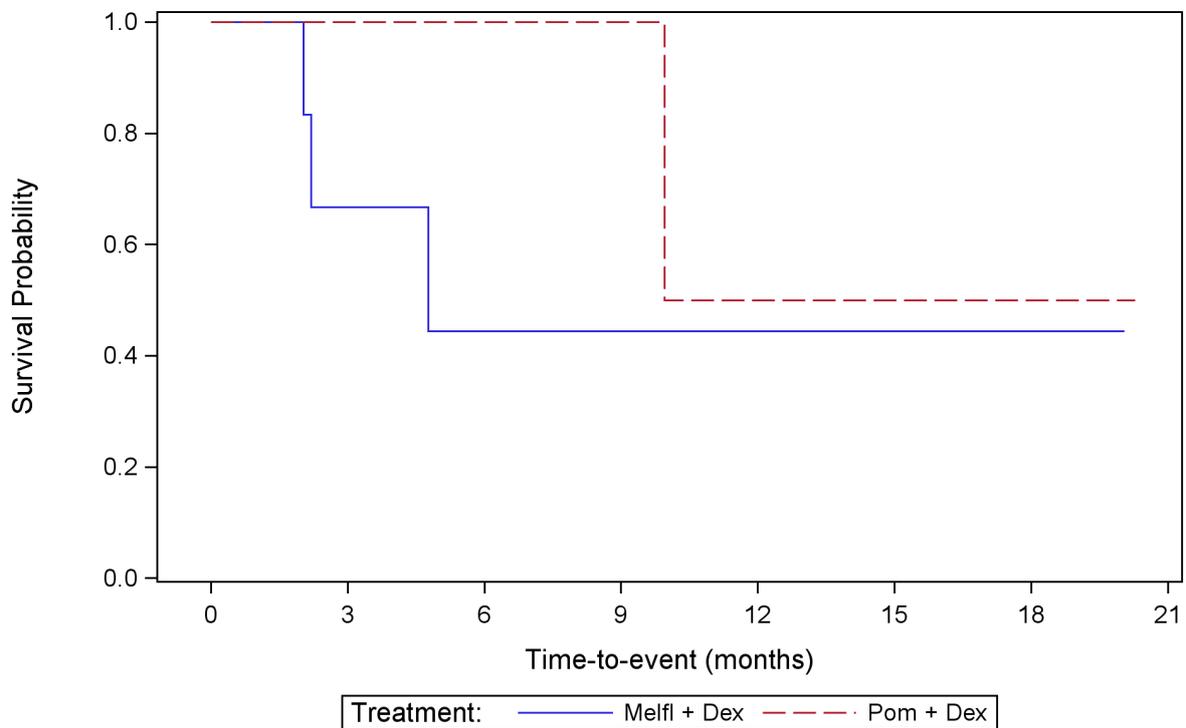
Gemäß der Beurteilung des IRC betrug die ORR im Interventionsarm (Melf + Dex) 50,0 % und im Vergleichsarm (Pom + Dex) 30,0 %. Dieser numerische Vorteil zugunsten von Melf + Dex war statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI: 1,667 [0,553; 5,022]; p-Wert = 0,4149). Die CBR betrug gemäß der Beurteilung des IRC im Interventionsarm 58,3 % und im Vergleichsarm 40,0 %. Dieser numerische Vorteil zugunsten von Melf + Dex war ebenfalls nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI: 1,458 [0,595; 3,577]; p-Wert = 0,6699). Die Beurteilung der Prüfarzte stützt die Ergebnisse des IRC.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für DOR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN	n/N (%) <sup>a</sup>	Median <sup>b</sup> [95 %-KI] <sup>c</sup>	HR [95 %-KI] <sup>c</sup> p-Wert
<b>DOR (IRC)</b>			
Melf + Dex	3/6 (50,0)	4,8 [2,0; n. b.]	2,038 [0,209; 19,884] 0,5400
Pom + Dex	1/3 (33,3)	n. b.	
<b>DOR (Prüfarzt)</b>			
Melf + Dex	3/6 (50,0)	4,8 [2,0; n. b.]	2,038 [0,209; 19,884] 0,5400
Pom + Dex	1/3 (33,3)	n. b.	
Quelle: (3) a: Angegeben ist der Anteil der Patienten mit Ereignis. b: Angegeben ist die Zeit in Monaten. c: Das 95 %-KI wurde für das HR nach dem Cox-Model und für den Median nach der Brookmeyer/Cowley Methode berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Gemäß der Beurteilung des IRC betrug die mediane DOR der Patienten im Interventionsarm (Melf + Dex) 4,8 Monate und konnte im Vergleichsarm (Pom + Dex) nicht berechnet werden. Der Unterschied in der DOR war aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 2,038 [0,209; 19,884]; p-Wert = 0,5400).

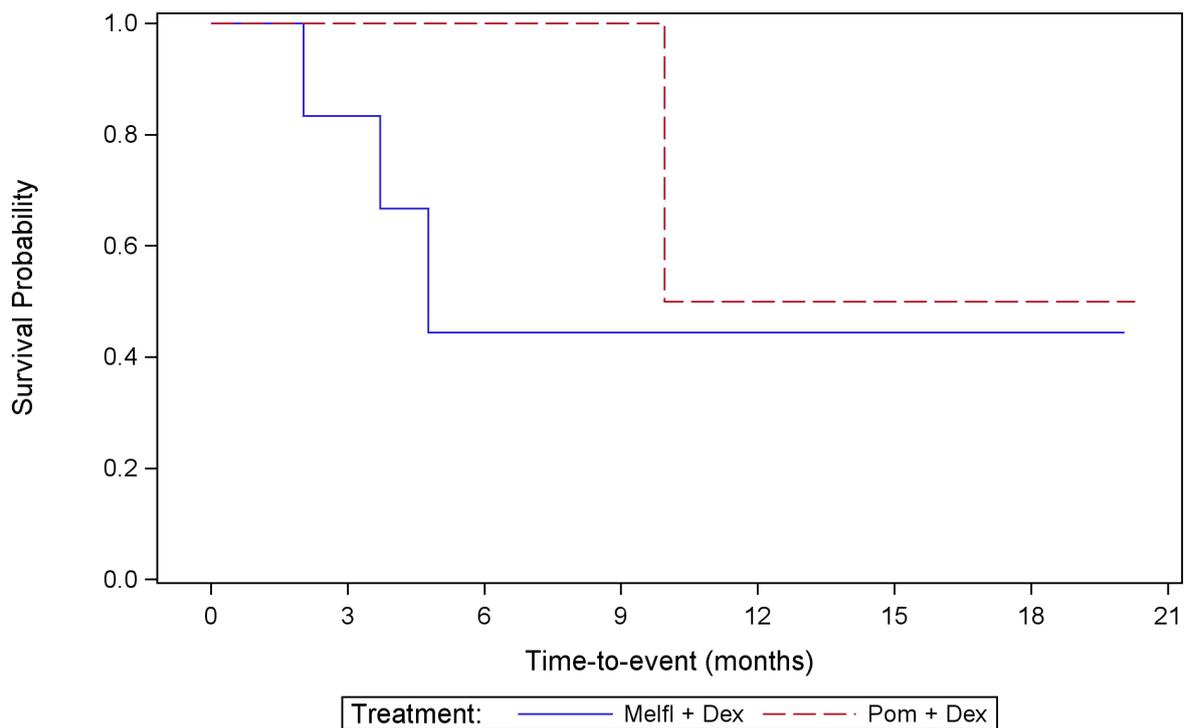
Die Beurteilung der Prüfarzte stützt die Ergebnisse des IRC. Die KM-Kurven für die DOR sind in Abbildung 4-6 und Abbildung 4-7 dargestellt.



Melfl + Dex	6	4	2	2	1	1	1	0
Pom + Dex	3	3	2	2	1	1	1	0

Abbildung 4-6: KM-Kurve für DOR (IRC-Erhebung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (3)



Melfl + Dex	6	5	2	2	1	1	1	0
Pom + Dex	3	3	2	2	1	1	1	0

Abbildung 4-7: KM-Kurve für DOR (Prüfarzt-Erhebung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (3)

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

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

**4.3.1.3.1.2.3 Symptomatik (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 4-24: Operationalisierung der Symptomatik (EORTC-QLQ-C30) - RCT

Studie	Operationalisierung
OCEAN	<p>Zur Bewertung der Symptomatik der Patienten in der OCEAN-Studie werden im Dossier die Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 herangezogen, bestehend aus drei Multi-Item-Skalen (Schmerz, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen) und sechs Einzel-Items (Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhö und finanzielle Belastung).</p> <p>Im Dossier dargestellt sind die Daten für die Zielpopulation auf Basis des PRO-Analysesets (Datenschnitt 07.05.2022). Zur Darstellung werden die folgenden Auswertungen und statistischen Maße verwendet:</p> <p>Veränderung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen-Scores von Baseline bis Behandlungsende</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• n/N (%), MW (SD)</li> <li>• Hedges'g, 95 %-KI</li> <li>• MW-Veränderung gegenüber der Baseline, SD, 95 %-KI</li> </ul> <p>Nähere Angaben zur Operationalisierung, insbesondere zur Beantwortung und Auswertung der Fragebögen, sowie zur statistischen Analyse sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p>
Quelle: (21-23, 40)	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik (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
OCEAN	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Quelle: (21-23)						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der OCEAN-Studie auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.1.1). Die Patienten bewerteten die Symptomatik selbst. Da die Patienten aufgrund des offenen Studiendesigns nicht verblindet waren, ist eine Verzerrung hierdurch nicht auszuschließen. Die Analyse der Symptomatik (gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30) erfolgte für die Zielpopulation auf Basis des PRO-Analysesets. Protokollverletzer und Lost-to-Follow-Up-Patienten wurden pro Gruppe detailliert beschrieben und es konnte kein Einfluss auf die Studienergebnisse festgestellt werden. Da aufgrund des starken Zuschnitts der Studienpopulation auf die Zielpopulation, im Melf + Dex-Arm von 246 Patienten zu fünf Patienten und im Pom + Dex-Arm von 249 Patienten zu zwei Patienten, eine Verzerrung jedoch nicht grundlegend ausgeschlossen werden kann (sonstige verzerrende Aspekte), wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt in der Gesamtschau als hoch eingestuft. Des Weiteren erfolgt aufgrund dieser geringen Patientenzahl lediglich eine deskriptive Beschreibung der Ergebnisse für den Endpunkt.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik (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.*

#### 4.3.1.3.1.2.3.1 Appetitlosigkeit

Tabelle 4-26: Ergebnisse für die Symptomatik (EORTC-QLQ-C30, Veränderung von Baseline bis Behandlungsende, Appetitlosigkeit) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN Zeitpunkt		n/N (%) <sup>a</sup>	MW (SD) <sup>b</sup>	Veränderung gegenüber Baseline MW (SD) <sup>c</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>EORTC-QLQ-C30 Appetitlosigkeit</b>					
Baseline	Melf + Dex	4/5 (80,0)	16,67 (19,25)	-	-
	Pom + Dex	2/2 (100,0)	50,00 (70,71)	-	
Zyklus 2, Tag 1	Melf + Dex	5/5 (100,0)	46,67 (38,01)	33,33 (27,22)	0,63 [-1,12; 2,39]
	Pom + Dex	2/2 (100,0)	66,67 (47,14)	16,67 (23,57)	
Zyklus 3, Tag 1	Melf + Dex	5/5 (100,0)	46,67 (29,81)	25,00 (16,67)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	0,00	0,00	
Zyklus 4, Tag 1	Melf + Dex	4/5 (80,0)	41,67 (31,91)	25,00 (16,67)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	33,33	33,33	
Zyklus 5, Tag 1	Melf + Dex	4/5 (80,0)	8,33 (16,67)	-8,33 (16,67)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	0,00	0,00	

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

OCEAN Zeitpunkt		n/N (%) <sup>a</sup>	MW (SD) <sup>b</sup>	Veränderung gegenüber Baseline MW (SD) <sup>c</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
Zyklus 6, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	0,00 (0,00)	-16,67 (23,57)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	66,67	66,67	
Zyklus 7, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	0,00 (0,00)	-16,67 (23,57)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 8, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	16,67 (23,57)	0,00 (0,00)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 9, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	-33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 10, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	-33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 11, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	-33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 12, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	-33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 13, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	-33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 14, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	-33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 15, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	-33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 16, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	-33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Behandlungs- ende	Melf + Dex	2/5 (40,0)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Quelle: (3)					
a: n = Anzahl der Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt, N = Anzahl der Patienten im PRO-Analyseset					
b: Der MW bezieht sich auf alle Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt (n). Ein höherer Score Skalen des EORTC-QLQ-C30 spiegelt eine höhere Symptomlast wider.					
c: Die mittlere Differenz gegenüber Baseline wurde für Patienten mit Baseline-Wert berechnet.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Die Patienten im Interventionsarm (Melfi + Dex) wiesen in der Kategorie Appetitlosigkeit zu Baseline mit durchschnittlich 16,67 einen geringeren Symptomscore auf als die Patienten im Vergleichsarm (Pom + Dex) mit einem durchschnittlichen Symptomscore von 50,00. Im Laufe der Beobachtungsdauer von acht Zyklen verstärkte sich im Interventionsarm die Symptomatik zunächst leicht und verbesserte sich ab Zyklus fünf wieder. Im Vergleichsarm zeigte sich eine leichte Verstärkung der Appetitlosigkeit bis Zyklus sechs (Abbildung 4-8).

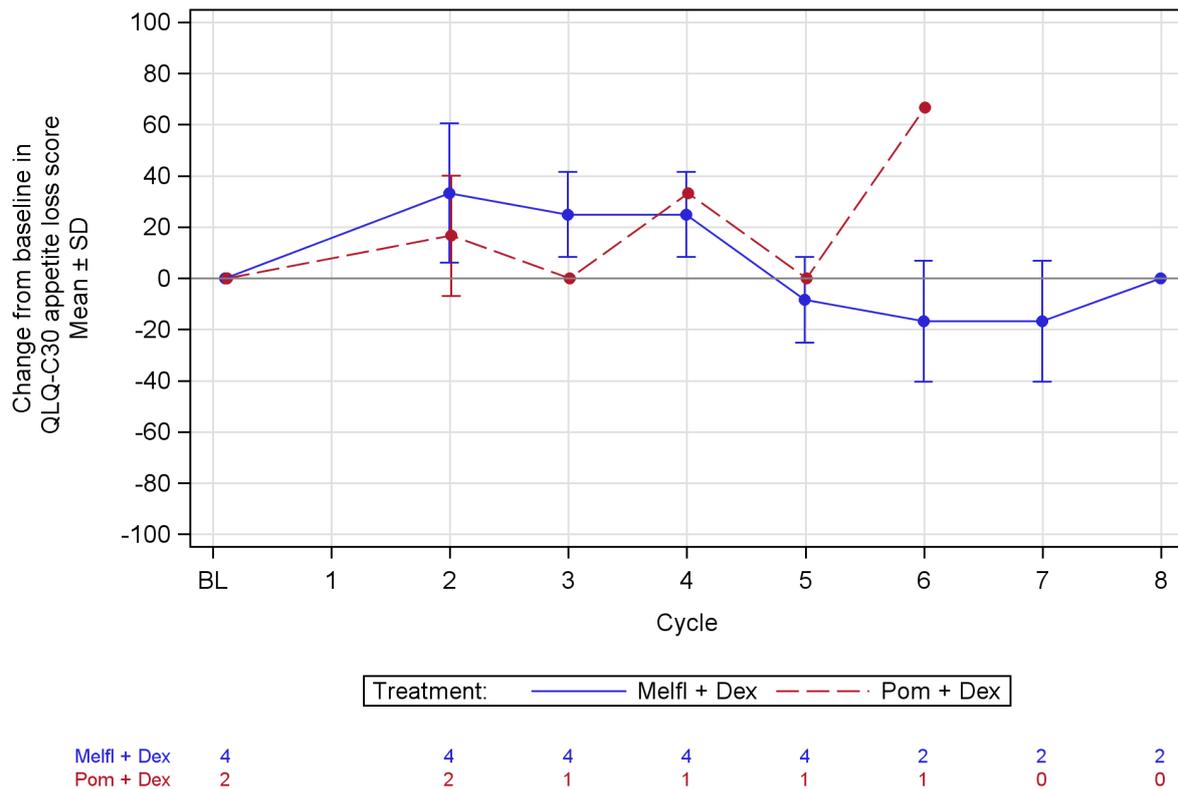


Abbildung 4-8: Veränderung des EORTC-QLQ-C30 Appetitlosigkeit Scores gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (3)

**4.3.1.3.1.2.3.2 Diarrhö**

Tabelle 4-27: Ergebnisse für die Symptomatik (EORTC-QLQ-C30, Veränderung von Baseline bis Behandlungsende, Diarrhö) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN Zeitpunkt		n/N (%) <sup>a</sup>	MW (SD) <sup>b</sup>	Veränderung gegenüber Baseline MW (SD) <sup>c</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>EORTC-QLQ-C30 Diarrhö</b>					
Baseline	Melf + Dex	4/5 (80,0)	8,33 (16,67)	-	-
	Pom + Dex	2/2 (100,0)	50,00 (23,57)	-	
Zyklus 2, Tag 1	Melf + Dex	5/5 (100,0)	13,33 (29,81)	8,33 (41,94)	n. b.
	Pom + Dex	2/2 (100,0)	16,67 (23,57)	-33,33 (0,00)	
Zyklus 3, Tag 1	Melf + Dex	5/5 (100,0)	13,33 (29,81)	8,33 (41,94)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	0,00	-66,67	
Zyklus 4, Tag 1	Melf + Dex	4/5 (80,0)	8,33 (16,67)	0,00 (27,22)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	0,00	-66,67	
Zyklus 5, Tag 1	Melf + Dex	4/5 (80,0)	8,33 (16,67)	0,00 (27,22)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	0,00	-66,67	
Zyklus 6, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	0,00 (0,00)	-16,67 (23,57)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	33,33	-33,33	
Zyklus 7, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	0,00 (0,00)	-16,67 (23,57)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 8, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	0,00 (0,00)	-16,67 (23,57)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 9, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	0,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 10, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	0,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 11, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	0,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 12, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	0,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 13, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	0,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 14, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	0,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 15, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	0,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	

OCEAN Zeitpunkt		n/N (%) <sup>a</sup>	MW (SD) <sup>b</sup>	Veränderung gegenüber Baseline MW (SD) <sup>c</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>EORTC-QLQ-C30 Diarrhö</b>					
Zyklus 16, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	0,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Behandlungs- ende	Melf + Dex	2/5 (40,0)	0,00 (0,00)	-16,67 (23,57)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
<p>Quelle: (3)</p> <p>a: n = Anzahl der Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt, N = Anzahl der Patienten im PRO-Analyseset</p> <p>b: Der MW bezieht sich auf alle Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt (n). Ein höherer Score der Skalen des EORTC-QLQ-C30 spiegelt eine höhere Symptomlast wider.</p> <p>c: Die mittlere Differenz gegenüber Baseline wurde für Patienten mit Baseline-Wert berechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Die Patienten im Interventionsarm (Melf + Dex) wiesen in der Kategorie Diarrhö zu Baseline mit durchschnittlich 8,33 einen geringeren Symptomscore auf als die Patienten im Vergleichsarm (Pom + Dex) mit einem durchschnittlichen Symptomscore von 50,00. Im Laufe des Beobachtungszeitraums von acht Zyklen blieb die Symptomatik im Interventionsarm mit geringen Schwankungen niedrig, im Vergleichsarm verringerte sie sich bis Zyklus sechs (Abbildung 4-9).

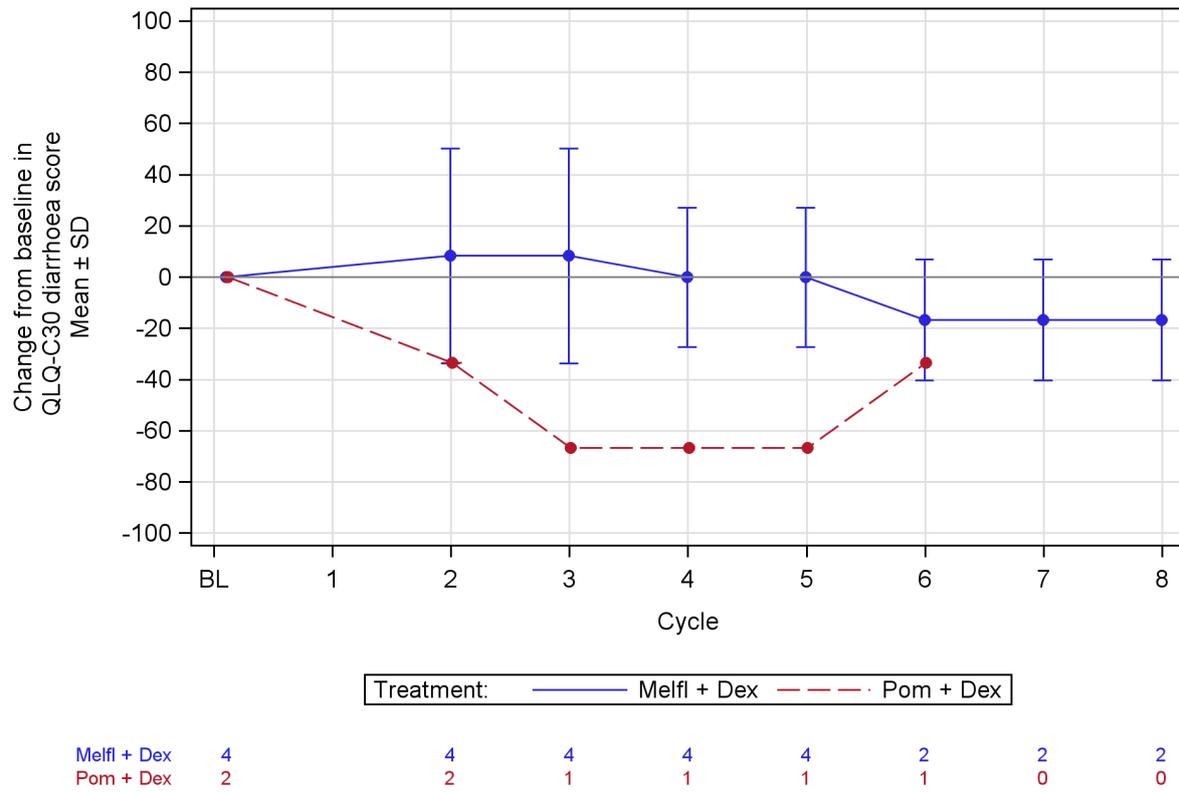


Abbildung 4-9: Veränderung des EORTC-QLQ-C30 Diarrhö Scores gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (3)

## 4.3.1.3.1.2.3.3 Fatigue

Tabelle 4-28: Ergebnisse für die Symptomatik (EORTC-QLQ-C30, Veränderung von Baseline bis Behandlungsende, Fatigue) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN Zeitpunkt		n/N (%) <sup>a</sup>	MW (SD) <sup>b</sup>	Veränderung gegenüber Baseline MW (SD) <sup>c</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>EORTC-QLQ-C30 Fatigue</b>					
Baseline	Melf + Dex	4/5 (80,0)	30,56 (29,22)	-	-
	Pom + Dex	2/2 (100,0)	55,56 (15,71)	-	
Zyklus 2, Tag 1	Melf + Dex	5/5 (100,0)	46,67 (27,67)	11,11 (15,71)	0,82 [-0,97; 2,61]
	Pom + Dex	2/2 (100,0)	44,44 (31,43)	-11,11 (47,14)	
Zyklus 3, Tag 1	Melf + Dex	5/5 (100,0)	44,44 (32,39)	5,56 (6,42)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	33,33	-33,33	
Zyklus 4, Tag 1	Melf + Dex	4/5 (80,0)	36,11 (30,60)	5,56 (6,42)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	33,33	-33,33	
Zyklus 5, Tag 1	Melf + Dex	4/5 (80,0)	27,78 (26,45)	-2,78 (5,56)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	22,22	-44,44	
Zyklus 6, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	27,78 (26,45)	-5,56 (7,86)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	44,44	-22,22	
Zyklus 7, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	27,78 (26,45)	-5,56 (7,86)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 8, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	33,33 (15,71)	0,00 (15,71)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 9, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	33,33	-22,22	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 10, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	55,56	0,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 11, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	55,56	0,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 12, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	33,33	-22,22	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 13, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	33,33	-22,22	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 14, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	33,33	-22,22	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 15, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	33,3	-22,22	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	

OCEAN Zeitpunkt		n/N (%) <sup>a</sup>	MW (SD) <sup>b</sup>	Veränderung gegenüber Baseline MW (SD) <sup>c</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>EORTC-QLQ-C30 Fatigue</b>					
Zyklus 16, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	22,22	-33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Behandlungs- ende	Melf + Dex	2/5 (40,0)	22,22 (0,00)	16,67 (7,86)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
<p>Quelle: (3)</p> <p>a: n = Anzahl der Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt, N = Anzahl der Patienten im PRO-Analyseset</p> <p>b: Der MW bezieht sich auf alle Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt (n). Ein höherer Score der Skalen des EORTC-QLQ-C30 spiegelt eine höhere Symptomlast wider.</p> <p>c: Die mittlere Differenz gegenüber Baseline wurde für Patienten mit Baseline-Wert berechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Die Patienten im Interventionsarm (Melf + Dex) wiesen in der Kategorie Fatigue zu Baseline mit durchschnittlich 30,56 einen geringeren Symptomscore auf als die Patienten im Vergleichsarm (Pom + Dex) mit einem durchschnittlichen Symptomscore von 55,56. Im Laufe des Beobachtungszeitraums von acht Zyklen blieb die Symptomatik im Interventionsarm mit geringen Schwankungen konstant. Die Symptomatik verringerte sich im Vergleichsarm bis Zyklus sechs (Abbildung 4-10).

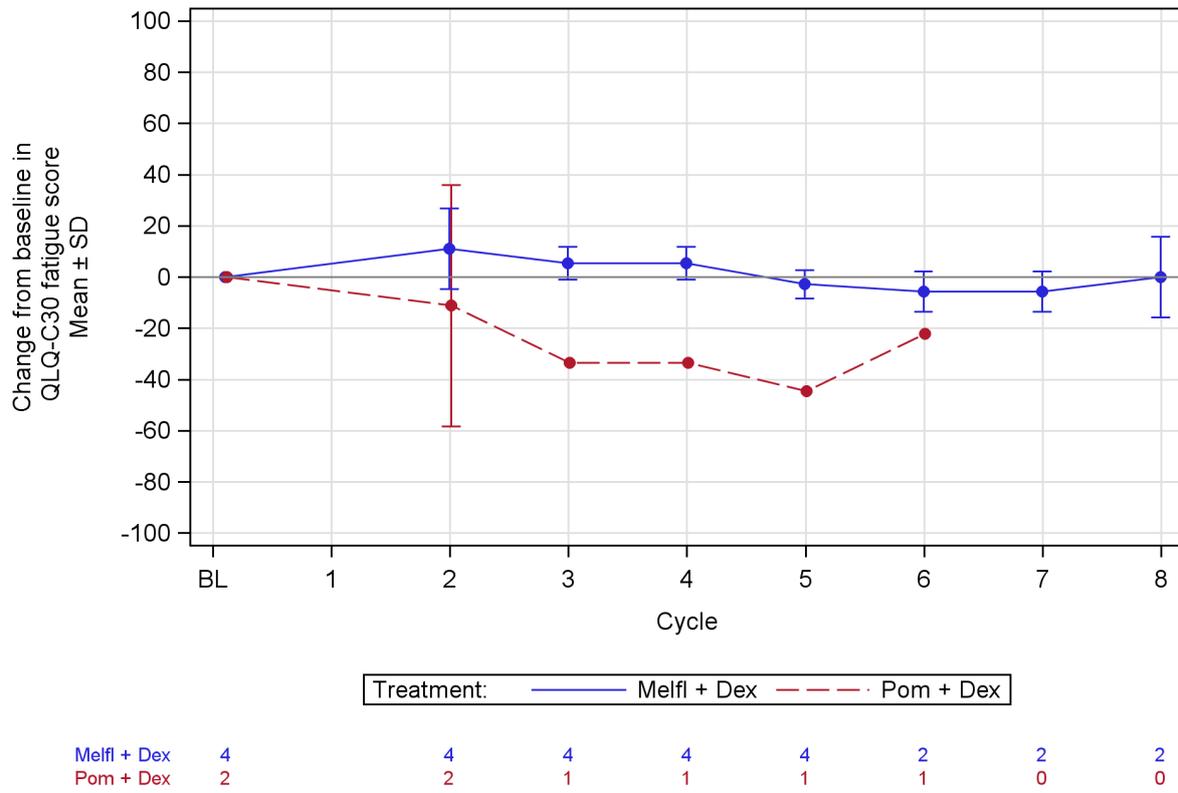


Abbildung 4-10: Veränderung des EORTC-QLQ-C30 Fatigue Scores gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (3)

**4.3.1.3.1.2.3.4 Finanzielle Belastung**

Tabelle 4-29: Ergebnisse für die Symptomatik (EORTC-QLQ-C30, Veränderung von Baseline bis Behandlungsende, finanzielle Belastung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN Zeitpunkt		n/N (%) <sup>a</sup>	MW (SD) <sup>b</sup>	Veränderung gegenüber Baseline MW (SD) <sup>c</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>EORTC-QLQ-C30 finanzielle Belastung</b>					
Baseline	Melf + Dex	4/5 (80,0)	8,33 (16,67)	-	-
	Pom + Dex	2/2 (100,0)	0,00 (0,00)	-	
Zyklus 2, Tag 1	Melf + Dex	5/5 (100,0)	13,33 (18,26)	0,00 (0,00)	n. b.
	Pom + Dex	2/2 (100,0)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	
Zyklus 3, Tag 1	Melf + Dex	5/5 (100,0)	26,67 (43,46)	0,00 (0,00)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	0,00	0,00	
Zyklus 4, Tag 1	Melf + Dex	4/5 (80,0)	8,33 (16,67)	0,00 (0,00)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	0,00	0,00	
Zyklus 5, Tag 1	Melf + Dex	4/5 (80,0)	0,00 (0,00)	-8,33 (16,67)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	0,00	0,00	
Zyklus 6, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	0,00 (0,00)	-16,67 (23,57)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	0,00	0,00	
Zyklus 7, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	0,00 (0,00)	-16,67 (23,57)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 8, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	0,00 (0,00)	-16,67 (23,57)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 9, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	-33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 10, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	-33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 11, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	-33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 12, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	-33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 13, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	-33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 14, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	-33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	

OCEAN Zeitpunkt		n/N (%) <sup>a</sup>	MW (SD) <sup>b</sup>	Veränderung gegenüber Baseline MW (SD) <sup>c</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>EORTC-QLQ-C30 finanzielle Belastung</b>					
Zyklus 15, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	-33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 16, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	-33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Behandlungs- ende	Melf + Dex	2/5 (40,0)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Quelle: (3) a: n = Anzahl der Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt, N = Anzahl der Patienten im PRO-Analyseset b: Der MW bezieht sich auf alle Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt (n). Ein höherer Score der Skalen des EORTC-QLQ-C30 spiegelt eine höhere Symptomlast wider. c: Die mittlere Differenz gegenüber Baseline wurde für Patienten mit Baseline-Wert berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Die Patienten im Interventionsarm (Melf + Dex) wiesen in der Kategorie finanzielle Belastung zu Baseline mit durchschnittlich 8,33 einen höheren Symptomscore auf als die Patienten im Vergleichsarm (Pom + Dex) mit einem durchschnittlichen Symptomscore von 0,00. Im Laufe des Beobachtungszeitraums von acht Zyklen blieb die Symptomatik im Interventionsarm zunächst konstant bis Zyklus vier. Daraufhin verringerte sie sich bis Woche 8 auf einen Score von 0,00. Die Symptomatik blieb im Vergleichsarm bis Zyklus sechs konstant niedrig bei einem Score von 0,00 (Abbildung 4-11).

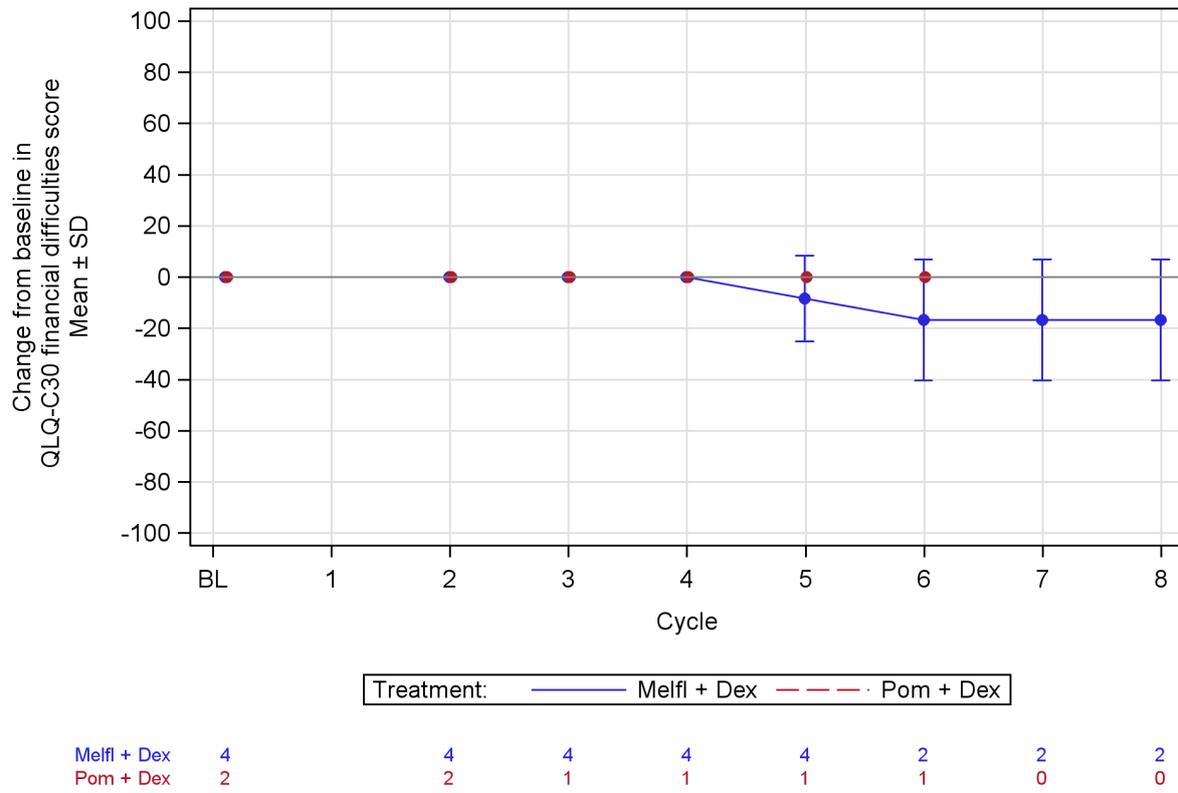


Abbildung 4-11: Veränderung des EORTC-QLQ-C30 finanzielle Belastung Scores gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (3)

## 4.3.1.3.1.2.3.5 Insomnie

Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Symptomatik (EORTC-QLQ-C30, Veränderung von Baseline bis Behandlungsende, Insomnie) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN Zeitpunkt		n/N (%) <sup>a</sup>	MW (SD) <sup>b</sup>	Veränderung gegenüber Baseline MW (SD) <sup>c</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>EORTC-QLQ-C30 Insomnie</b>					
Baseline	Melf + Dex	4/5 (80,0)	25,00 (16,67)	-	-
	Pom + Dex	2/2 (100,0)	50,00 (23,57)	-	
Zyklus 2, Tag 1	Melf + Dex	5/5 (100,0)	53,33 (38,01)	25,00 (31,91)	1,39 [-0,56; 3,34]
	Pom + Dex	2/2 (100,0)	33,33 (0,00)	-16,67 (23,57)	
Zyklus 3, Tag 1	Melf + Dex	5/5 (100,0)	53,33 (38,01)	16,67 (19,25)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	33,33	0,00	
Zyklus 4, Tag 1	Melf + Dex	4/5 (80,0)	50,00 (43,03)	25,00 (31,91)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	33,33	0,00	
Zyklus 5, Tag 1	Melf + Dex	4/5 (80,0)	25,00 (31,91)	0,00 (27,22)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	33,33	0,00	
Zyklus 6, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	0,00 (0,00)	-33,33 (0,00)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	33,33	0,00	
Zyklus 7, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	0,00 (0,00)	-33,33 (0,00)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 8, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	16,67 (23,57)	-16,67 (23,57)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 9, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	33,33	0,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 10, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	33,33	0,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 11, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	-33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 12, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	-33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 13, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	33,33	0,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 14, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	-33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 15, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	-33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	

OCEAN Zeitpunkt		n/N (%) <sup>a</sup>	MW (SD) <sup>b</sup>	Veränderung gegenüber Baseline MW (SD) <sup>c</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>EORTC-QLQ-C30 Insomnie</b>					
Zyklus 16, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	-33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Behandlungs- ende	Melf + Dex	2/5 (40,0)	0,00 (0,00)	-16,67 (23,57)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Quelle: (3) a: n = Anzahl der Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt, N = Anzahl der Patienten im PRO-Analyseset b: Der MW bezieht sich auf alle Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt (n). Ein höherer Score der Skalen des EORTC-QLQ-C30 spiegelt eine höhere Symptomlast wider. c: Die mittlere Differenz gegenüber Baseline wurde für Patienten mit Baseline-Wert berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Die Patienten im Interventionsarm (Melf + Dex) wiesen in der Kategorie Insomnie zu Baseline mit durchschnittlich 25,00 einen geringeren Symptomscore auf als die Patienten im Vergleichsarm (Pom + Dex) mit einem durchschnittlichen Symptomscore von 50,00. Im Laufe des Beobachtungszeitraums von acht Zyklen verstärkte sich die Symptomatik im Interventionsarm zunächst bis zum fünften Zyklus, anschließend verringerte sie sich bis unterhalb des Baselinewerts. Die Symptomatik blieb im Vergleichsarm bis Zyklus sechs mit kleinen Schwankungen konstant (Abbildung 4-12).

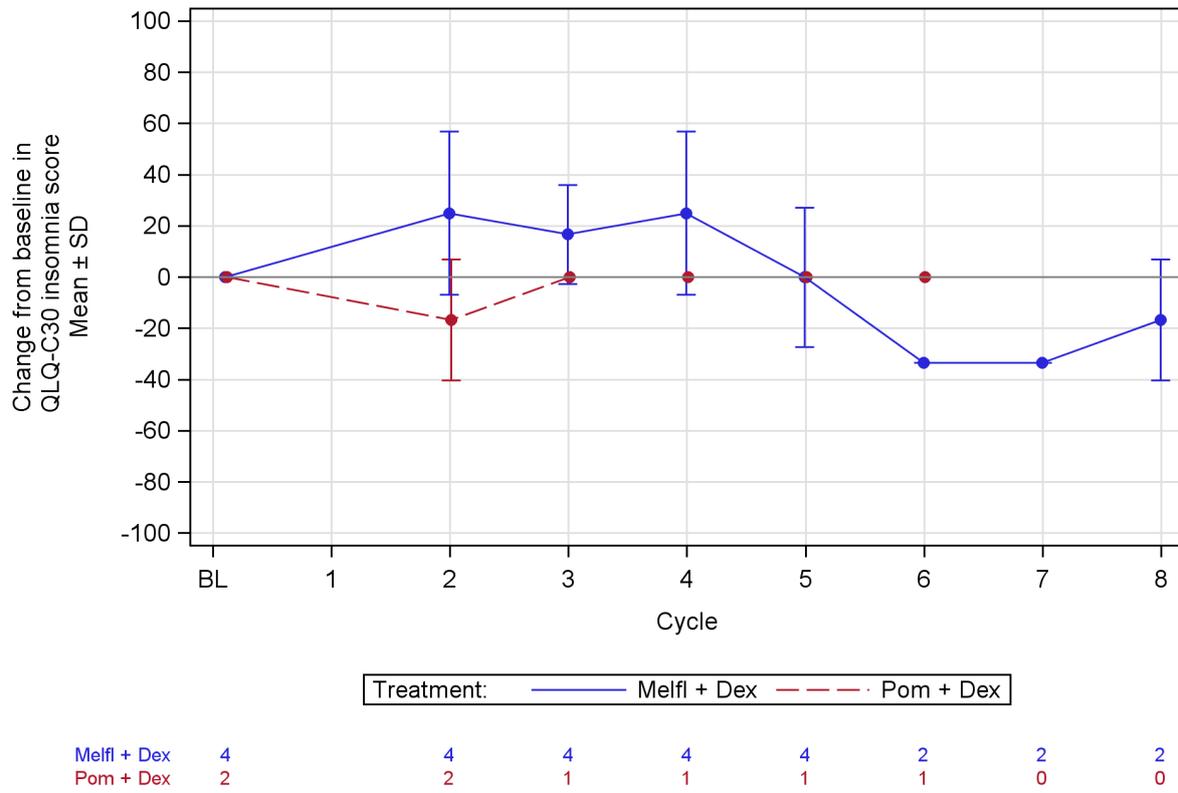


Abbildung 4-12: Veränderung des EORTC-QLQ-C30 Insomnie Scores gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (3)

## 4.3.1.3.1.2.3.6 Übelkeit und Erbrechen

Tabelle 4-31: Ergebnisse für die Symptomatik (EORTC-QLQ-C30, Veränderung von Baseline bis Behandlungsende, Übelkeit und Erbrechen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN Zeitpunkt		n/N (%) <sup>a</sup>	MW (SD) <sup>b</sup>	Veränderung gegenüber Baseline MW (SD) <sup>c</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>EORTC-QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen</b>					
Baseline	Melf + Dex	4/5 (80,0)	4,17 (8,33)	-	-
	Pom + Dex	2/2 (100,0)	0,00 (0,00)	-	
Zyklus 2, Tag 1	Melf + Dex	5/5 (100,0)	3,33 (7,45)	0,00 (0,00)	n. b.
	Pom + Dex	2/2 (100,0)	8,33 (11,79)	8,33 (11,79)	
Zyklus 3, Tag 1	Melf + Dex	5/5 (100,0)	3,33 (7,45)	0,00 (0,00)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	0,00	0,00	
Zyklus 4, Tag 1	Melf + Dex	4/5 (80,0)	4,17 (8,33)	0,00 (0,00)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	0,00	0,00	
Zyklus 5, Tag 1	Melf + Dex	4/5 (80,0)	0,00 (0,00)	-4,17 (8,33)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	0,00	0,00	
Zyklus 6, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	0,00 (0,00)	-8,33 (11,79)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	33,33	33,33	
Zyklus 7, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	0,00 (0,00)	-8,33 (11,79)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 8, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	0,00 (0,00)	-8,33 (11,79)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 9, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	-16,67	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 10, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	-16,67	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 11, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	-16,67	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 12, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	-16,67	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 13, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	-16,67	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 14, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	-16,67	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	

OCEAN Zeitpunkt		n/N (%) <sup>a</sup>	MW (SD) <sup>b</sup>	Veränderung gegenüber Baseline MW (SD) <sup>c</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>EORTC-QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen</b>					
Zyklus 15, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	-16,67	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 16, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	-16,67	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Behandlungs- ende	Melf + Dex	2/5 (40,0)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Quelle: (3) a: n = Anzahl der Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt, N = Anzahl der Patienten im PRO-Analyseset b: Der MW bezieht sich auf alle Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt (n). Ein höherer Score der Skalen des EORTC-QLQ-C30 spiegelt eine höhere Symptomlast wider. c: Die mittlere Differenz gegenüber Baseline wurde für Patienten mit Baseline-Wert berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Die Patienten im Interventionsarm (Melf + Dex) wiesen in der Kategorie Übelkeit und Erbrechen zu Baseline mit durchschnittlich 8,33 einen höheren Symptomscore auf als die Patienten im Vergleichsarm (Pom + Dex) mit einem durchschnittlichen Symptomscore von 0,00. Im Laufe des Beobachtungszeitraums von acht Zyklen blieb die Symptomatik im Interventionsarm zunächst konstant bis Zyklus fünf. Daraufhin verringerte sie sich bis Woche acht auf einen Score von 0,00. Die Symptomatik stieg im Vergleichsarm zum Zyklus sechs leicht an (Abbildung 4-13).

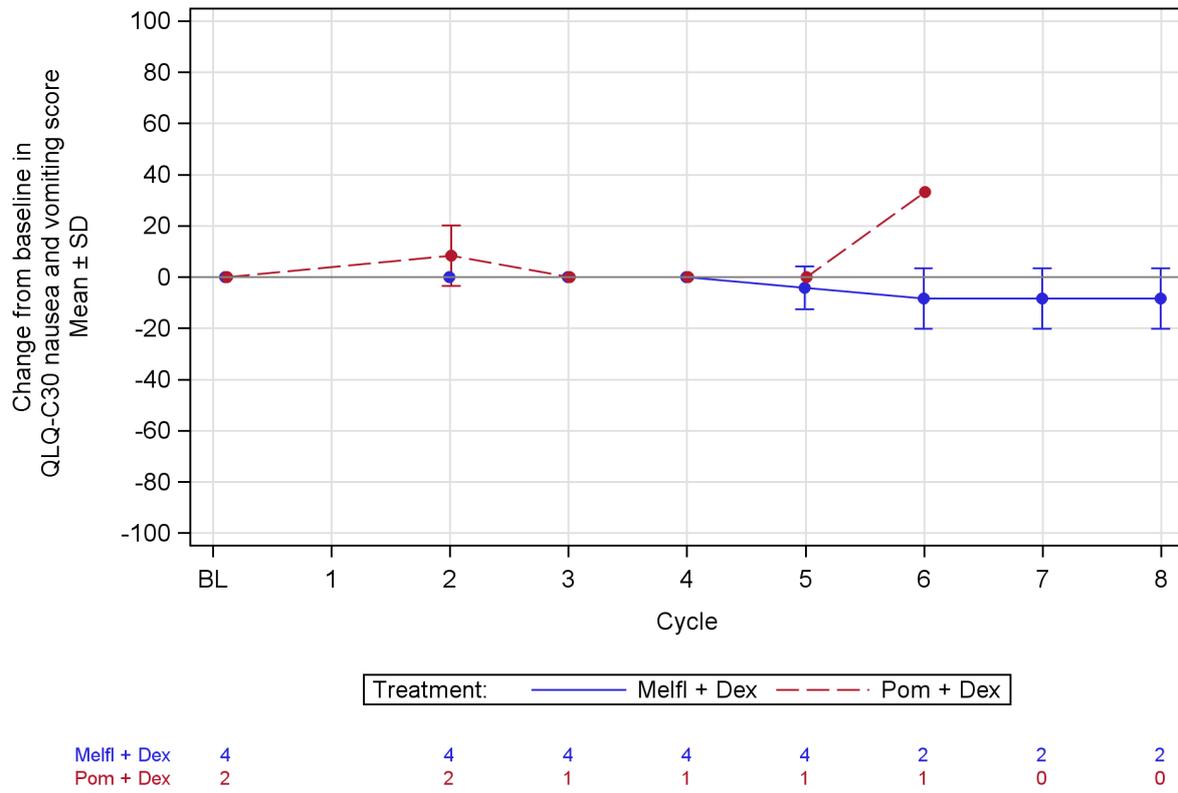


Abbildung 4-13: Veränderung des EORTC-QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen Scores gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (3)

## 4.3.1.3.1.2.3.7 Schmerz

Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Symptomatik (EORTC-QLQ-C30, Veränderung von Baseline bis Behandlungsende, Schmerz) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN Zeitpunkt		n/N (%) <sup>a</sup>	MW (SD) <sup>b</sup>	Veränderung gegenüber Baseline MW (SD) <sup>c</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>EORTC-QLQ-C30 Schmerz</b>					
Baseline	Melf + Dex	4/5 (80,0)	25,00 (28,87)	-	-
	Pom + Dex	2/2 (100,0)	58,33 (11,79)	-	
Zyklus 2, Tag 1	Melf + Dex	5/5 (100,0)	60,00 (36,51)	33,33 (30,43)	2,31 [-0,02; 4,64]
	Pom + Dex	2/2 (100,0)	25,00 (11,79)	-33,33 (23,57)	
Zyklus 3, Tag 1	Melf + Dex	5/5 (100,0)	60,00 (38,37)	25,00 (21,52)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	16,67	-50,00	
Zyklus 4, Tag 1	Melf + Dex	4/5 (80,0)	50,00 (36,00)	25,00 (21,52)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	16,67	-50,00	
Zyklus 5, Tag 1	Melf + Dex	4/5 (80,0)	41,67 (31,91)	16,67 (13,61)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	16,67	-50,00	
Zyklus 6, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	41,67 (11,79)	16,67 (23,57)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	50,00	-16,67	
Zyklus 7, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	50,00 (23,57)	25,00 (11,79)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 8, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	50,00 (23,57)	25,00 (11,79)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 9, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	66,67	16,67	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 10, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	66,67	16,67	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 11, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	50,00	0,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 12, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	50,00	0,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 13, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	50,00	0,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 14, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	50,00	0,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 15, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	66,67	16,67	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	

OCEAN Zeitpunkt		n/N (%) <sup>a</sup>	MW (SD) <sup>b</sup>	Veränderung gegenüber Baseline MW (SD) <sup>c</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>EORTC-QLQ-C30 Schmerz</b>					
Zyklus 16, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	66,67	16,67	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Behandlungs- ende	Melf + Dex	2/5 (40,0)	25,00 (11,79)	25,00 (11,79)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Quelle: (3) a: n = Anzahl der Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt, N = Anzahl der Patienten im PRO-Analyseset b: Der MW bezieht sich auf alle Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt (n). Ein höherer Score der Skalen des EORTC-QLQ-C30 spiegelt eine höhere Symptomlast wider. c: Die mittlere Differenz gegenüber Baseline wurde für Patienten mit Baseline-Wert berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Die Patienten im Interventionsarm (Melf + Dex) wiesen in der Kategorie Schmerz zu Baseline mit durchschnittlich 25,00 einen geringeren Symptomscore auf als die Patienten im Vergleichsarm (Pom + Dex) mit einem durchschnittlichen Symptomscore von 58,33. Im Laufe des Beobachtungszeitraums von acht Zyklen verstärkte sich die Symptomatik im Interventionsarm. Die Symptomatik verringerte sich im Vergleichsarm im Laufe des Zeitraumes von sechs Zyklen (Abbildung 4-14).

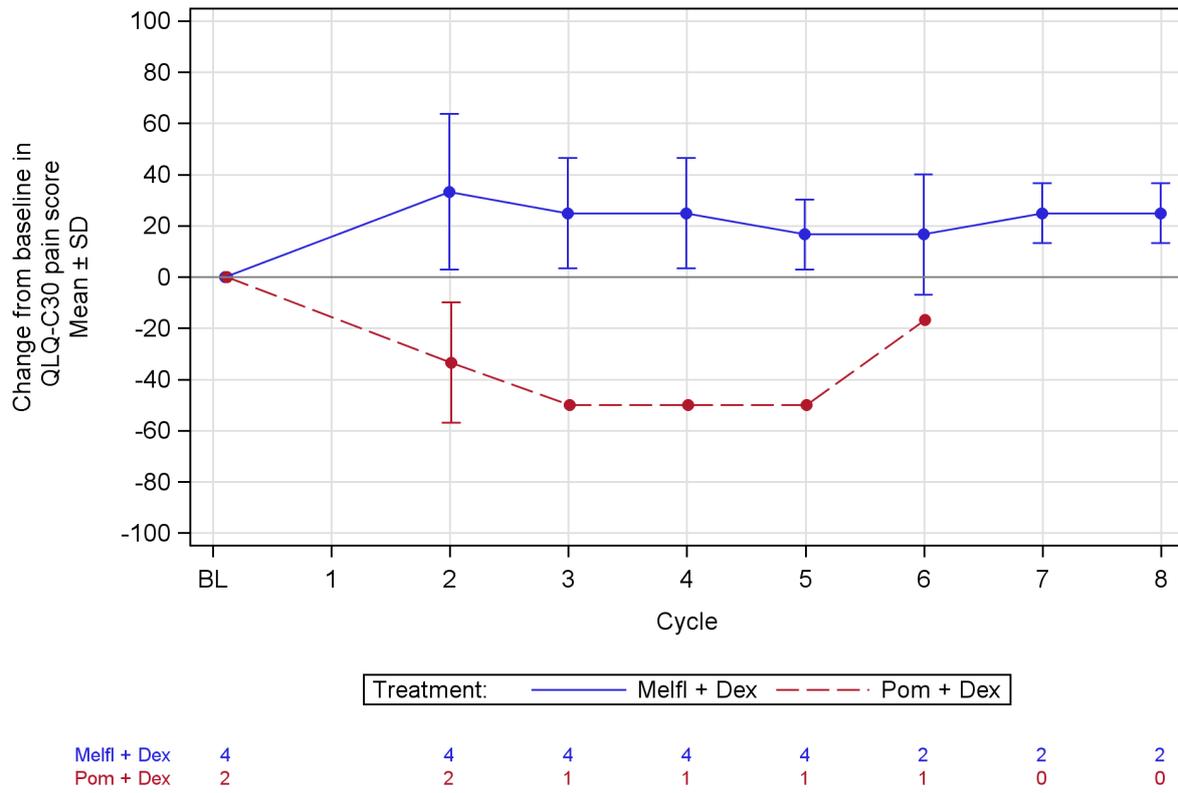


Abbildung 4-14: Veränderung des EORTC-QLQ-C30 Schmerz Scores gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (3)

**4.3.1.3.1.2.3.8 Obstipation**

Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Symptomatik (EORTC-QLQ-C30, Veränderung von Baseline bis Behandlungsende, Obstipation) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN Zeitpunkt		n/N (%) <sup>a</sup>	MW (SD) <sup>b</sup>	Veränderung gegenüber Baseline MW (SD) <sup>c</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>EORTC-QLQ-C30 Obstipation</b>					
Baseline	Melf + Dex	4/5 (80,0)	0,00 (0,00)	-	-
	Pom + Dex	2/2 (100,0)	33,33 (47,14)	-	
Zyklus 2, Tag 1	Melf + Dex	5/5 (100,0)	6,67 (14,91)	0,00 (0,00)	n. b.
	Pom + Dex	2/2 (100,0)	16,67 (23,57)	-16,67 (33,33)	
Zyklus 3, Tag 1	Melf + Dex	5/5 (100,0)	26,67 (36,51)	16,67 (33,33)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	0,00	0,00	
Zyklus 4, Tag 1	Melf + Dex	4/5 (80,0)	16,67 (33,33)	16,67 (33,33)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	0,00	0,00	
Zyklus 5, Tag 1	Melf + Dex	4/5 (80,0)	16,67 (33,33)	16,67 (33,33)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	0,00	0,00	
Zyklus 6, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	33,33	33,33	
Zyklus 7, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 8, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 9, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	0,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 10, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	0,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 11, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	0,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 12, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	0,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 13, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	0,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 14, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	0,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 15, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	0,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	

OCEAN Zeitpunkt		n/N (%) <sup>a</sup>	MW (SD) <sup>b</sup>	Veränderung gegenüber Baseline MW (SD) <sup>c</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>EORTC-QLQ-C30 Obstipation</b>					
Zyklus 16, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	0,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Behandlungs- ende	Melf + Dex	2/5 (40,0)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Quelle: (3) a: n = Anzahl der Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt, N = Anzahl der Patienten im PRO-Analyseset b: Der MW bezieht sich auf alle Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt (n). Ein höherer Score der Skalen des EORTC-QLQ-C30 spiegelt eine höhere Symptomlast wider. c: Die mittlere Differenz gegenüber Baseline wurde für Patienten mit Baseline-Wert berechnet. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Die Patienten im Interventionsarm (Melf + Dex) wiesen in der Kategorie Obstipation zu Baseline mit durchschnittlich 0,00 einen geringeren Symptomscore auf als die Patienten im Vergleichsarm (Pom + Dex) mit einem durchschnittlichen Symptomscore von 33,33. Im Laufe des Beobachtungszeitraums von acht Zyklen verstärkte sich die Symptomatik im Interventionsarm zunächst leicht bis sie wieder zum Ende des Beobachtungszeitraums auf den Ausgangswert sank. Die Symptomatik verringerte sich im Vergleichsarm zunächst leicht und stieg nach Zyklus fünf leicht an (Abbildung 4-15).

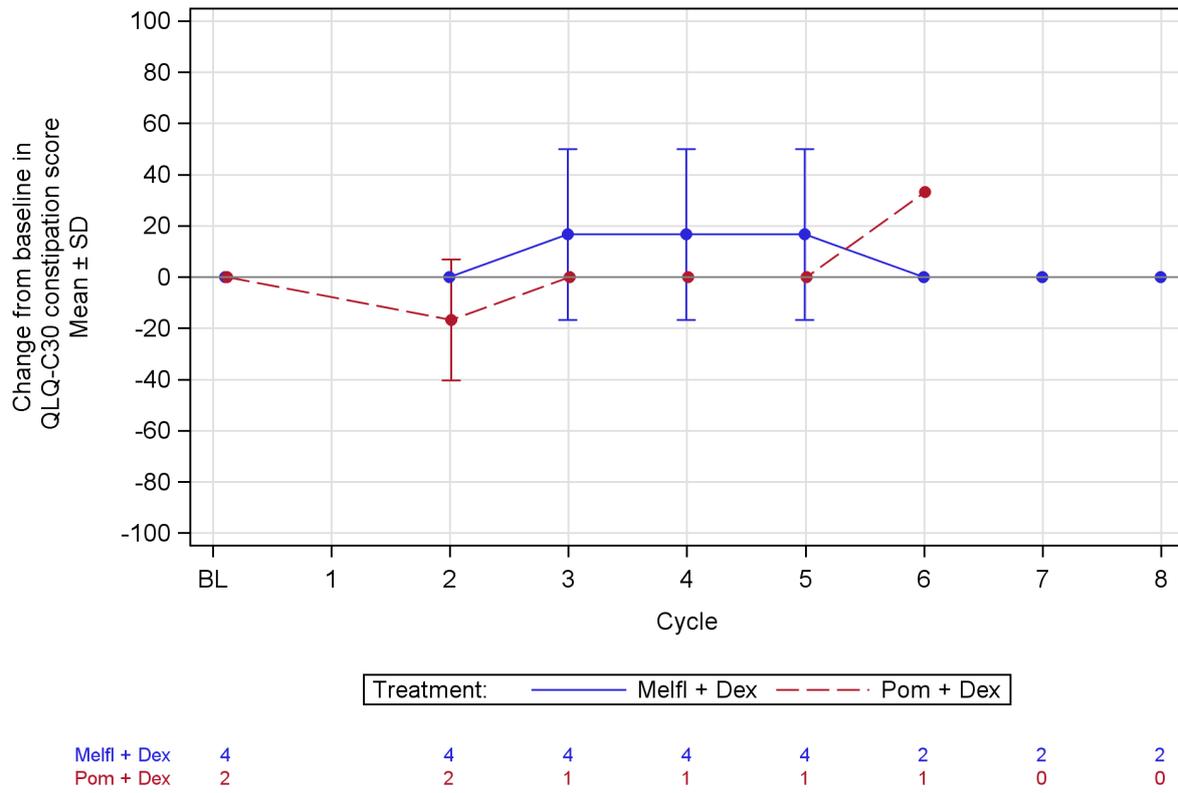


Abbildung 4-15: Veränderung des EORTC-QLQ-C30 Obstipation Scores gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (3)

## 4.3.1.3.1.2.3.9 Dyspnoe

Tabelle 4-34: Ergebnisse für die Symptomatik (EORTC-QLQ-C30, Veränderung von Baseline bis Behandlungsende, Dyspnoe) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN Zeitpunkt		n/N (%) <sup>a</sup>	MW (SD) <sup>b</sup>	Veränderung gegenüber Baseline MW (SD) <sup>c</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>EORTC-QLQ-C30 Dyspnoe</b>					
Baseline	Melf + Dex	4/5 (80,0)	25,00 (16,67)	-	-
	Pom + Dex	2/2 (100,0)	0,00 (0,00)	-	
Zyklus 2, Tag 1	Melf + Dex	5/5 (100,0)	33,33 (33,33)	8,33 (31,91)	-0,28 [-1,99; 1,43]
	Pom + Dex	2/2 (100,0)	16,67 (23,57)	16,67 (23,57)	
Zyklus 3, Tag 1	Melf + Dex	5/5 (100,0)	26,67 (36,51)	-8,33 (31,91)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	0,00	0,00	
Zyklus 4, Tag 1	Melf + Dex	4/5 (80,0)	16,67 (33,33)	-8,33 (31,91)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	0,00	0,00	
Zyklus 5, Tag 1	Melf + Dex	4/5 (80,0)	16,67 (19,25)	-8,33 (16,67)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	33,33	33,33	
Zyklus 6, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	16,67 (23,57)	-16,67 (23,57)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	66,67	66,67	
Zyklus 7, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	16,67 (23,57)	-16,67 (23,57)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 8, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	16,67 (23,57)	-16,67 (23,57)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 9, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	33,33	0,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 10, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	33,33	0,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 11, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	33,33	0,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 12, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	-33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 13, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	-33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 14, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	-33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 15, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	-33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	

OCEAN Zeitpunkt		n/N (%) <sup>a</sup>	MW (SD) <sup>b</sup>	Veränderung gegenüber Baseline MW (SD) <sup>c</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>EORTC-QLQ-C30 Dyspnoe</b>					
Zyklus 16, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	0,00	-33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Behandlungs- ende	Melf + Dex	2/5 (40,0)	0,00 (0,00)	-16,67 (23,57)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
<p>Quelle: (3)</p> <p>a: n = Anzahl der Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt, N = Anzahl der Patienten im PRO-Analyseset</p> <p>b: Der MW bezieht sich auf alle Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt (n). Ein höherer Score der Skalen des EORTC-QLQ-C30 spiegelt eine höhere Symptomlast wider.</p> <p>c: Die mittlere Differenz gegenüber Baseline wurde für Patienten mit Baseline-Wert berechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Die Patienten im Interventionsarm (Melf + Dex) wiesen in der Kategorie Dyspnoe zu Baseline mit durchschnittlich 25,00 einen höheren Symptomscore auf als die Patienten im Vergleichsarm (Pom + Dex) mit einem durchschnittlichen Symptomscore von 0,00. Im Laufe des Beobachtungszeitraums von acht Zyklen verringerte sich die Symptomatik im Interventionsarm leicht. Die Symptomatik verstärkte sich im Vergleichsarm (Abbildung 4-16).

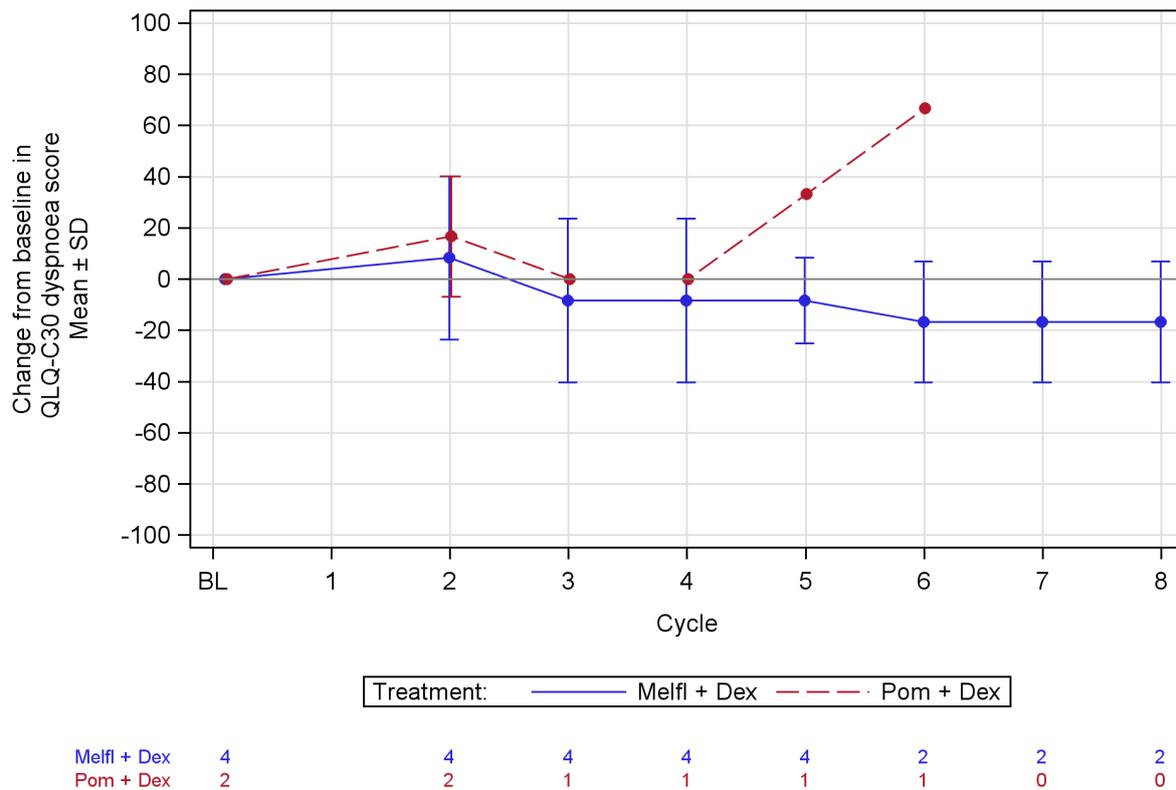


Abbildung 4-16: Veränderung des EORTC-QLQ-C30 Dyspnoe Scores gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (3)

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

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

**4.3.1.3.1.2.4 Symptomatik (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 4-35: Operationalisierung von Symptomatik (EORTC QLQ-MY20) - RCT

Studie	Operationalisierung
OCEAN	<p>Zur Bewertung der Symptomatik der Patienten in der OCEAN- Studie werden im Dossier die Symptomskalen des EORTC-QLQ-MY20 (Krankheitssymptome und Nebenwirkungen der Behandlung) herangezogen.</p> <p>Im Dossier dargestellt sind die Daten für die Zielpopulation auf Basis des PRO-Analysesets (Datenschnitt 05.07.2020). Zur Darstellung werden die folgenden Auswertungen und statistischen Maße verwendet:</p> <p>Veränderung der EORTC-QLQ-MY20 Symptomskalen-Scores von Baseline bis Behandlungsende</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• n/N (%), MW (SD)</li> <li>• Hedges'g, 95 %-KI</li> <li>• MW-Veränderung gegenüber der Baseline, SD, 95 %-KI</li> </ul> <p>Nähere Angaben zur Operationalisierung, insbesondere zur Beantwortung und Auswertung der Fragebögen, sowie zur statistischen Analyse sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p>
Quelle: (21-23, 40, 41)	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik (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
OCEAN	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Quelle: (21-23)						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der OCEAN-Studie auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.1.1). Die Patienten bewerteten die Symptomatik selbst. Da die Patienten aufgrund des offenen Studiendesigns nicht verblindet waren, ist eine Verzerrung hierdurch nicht auszuschließen. Die Analyse der Symptomatik (gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC-QLQ-MY20) erfolgte für die Zielpopulation auf Basis des PRO-Analysesets. Protokollverletzer und Lost-to-Follow-Up-Patienten wurden pro Gruppe detailliert beschrieben und es konnte kein Einfluss auf die Studienergebnisse festgestellt werden. Da aufgrund des starken Zuschnitts der Studienpopulation auf die Zielpopulation, im Melf + Dex-Arm von 246 Patienten zu fünf Patienten und im Pom + Dex-Arm von 249 Patienten zu zwei Patienten, eine Verzerrung jedoch nicht grundlegend ausgeschlossen werden kann (sonstige verzerrende Aspekte), wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt in der Gesamtschau als hoch eingestuft. Des Weiteren erfolgt aufgrund dieser geringen Patientenzahl lediglich eine deskriptive Beschreibung der Ergebnisse für den Endpunkt.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik (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.*

#### 4.3.1.3.1.2.4.1 Krankheitssymptome

Tabelle 4-37: Ergebnisse für die Symptomatik (EORTC-QLQ-MY20, Veränderung von Baseline bis Behandlungsende, Krankheitssymptome) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN Zeitpunkt		n/N (%) <sup>a</sup>	MW (SD) <sup>b</sup>	Veränderung gegenüber Baseline MW (SD) <sup>c</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>EORTC-QLQ-MY20 Krankheitssymptome</b>					
Baseline	Melf + Dex	5/5 (100,0)	22,22 (28,33)	-	-
	Pom + Dex	2/2 (100,0)	41,67 (11,79)	-	
Zyklus 2, Tag 1	Melf + Dex	5/5 (100,0)	35,56 (27,10)	13,33 (10,83)	1,58 [-0,33; 3,49]
	Pom + Dex	2/2 (100,0)	36,11 (3,93)	-5,56 (15,71)	
Zyklus 3, Tag 1	Melf + Dex	5/5 (100,0)	37,78 (29,76)	15,56 (19,00)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	16,67	-33,33	
Zyklus 4, Tag 1	Melf + Dex	4/5 (80,0)	19,44 (28,87)	0,00 (4,54)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	27,78	-22,22	
Zyklus 5, Tag 1	Melf + Dex	4/5 (80,0)	19,44 (28,87)	0,00 (4,54)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	11,11	-38,89	

OCEAN Zeitpunkt		n/N (%) <sup>a</sup>	MW (SD) <sup>b</sup>	Veränderung gegenüber Baseline MW (SD) <sup>c</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>EORTC-QLQ-MY20 Krankheitssymptome</b>					
Zyklus 6, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	36,11 (35,36)	-2,78 (3,93)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	38,89	-11,11	
Zyklus 7, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	30,56 (43,21)	-8,33 (3,93)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 8, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	44,44 (31,43)	5,56 (7,86)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 9, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	61,11	-5,56	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 10, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	61,11	-5,56	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 11, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	44,44	-22,22	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 12, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	33,33	-33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 13, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	33,33	-33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 14, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	44,44	-22,22	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 15, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	50,00	-16,67	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 16, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	55,56	-11,11	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Behandlungs- ende	Melf + Dex	2/5 (40,0)	8,33 (11,79)	2,78 (3,93)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Quelle: (3)					
a: n = Anzahl der Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt, N = Anzahl der Patienten im PRO-Analyseset					
b: Der MW bezieht sich auf alle Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt (n). Ein höherer Score der Skalen des EORTC-QLQ-MY20 spiegelt eine höhere Symptomlast wider.					
c: Die mittlere Differenz gegenüber Baseline wurde für Patienten mit Baseline-Wert berechnet.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Die Patienten im Interventionsarm (Melfl + Dex) wiesen in der Kategorie Krankheitssymptome zu Baseline mit durchschnittlich 22,22 einen geringeren Symptomscore auf als die Patienten im Vergleichsarm (Pom + Dex) mit einem durchschnittlichen Symptomscore von 41,67. Im Laufe des Beobachtungszeitraums blieb die Symptomatik im Interventionsarm mit kleinen Schwankungen konstant. Die Symptomatik verringerte sich im Vergleichsarm im Laufe des Zeitraumes von sechs Zyklen (Abbildung 4-17).

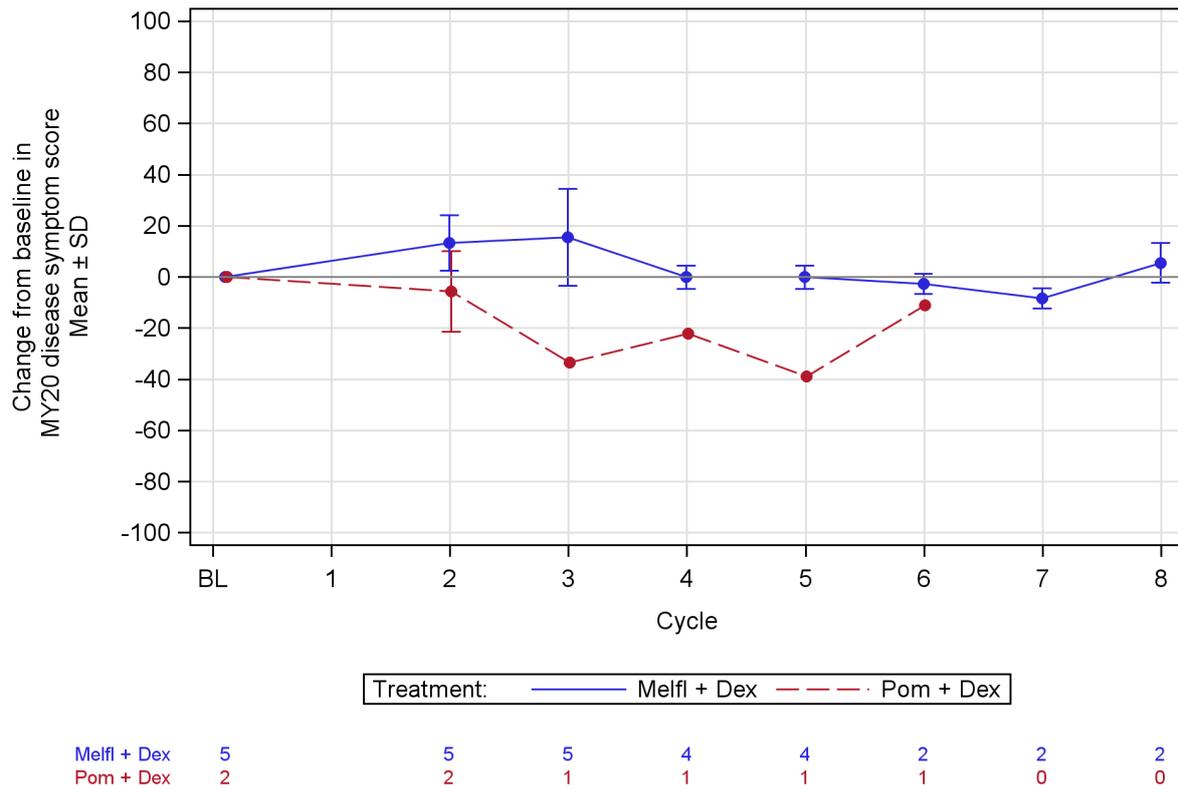


Abbildung 4-17: Veränderung des EORTC-QLQ-MY20 Krankheitssymptome Scores gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (3)

**4.3.1.3.1.2.4.2 Nebenwirkungen der Behandlung**

Tabelle 4-38: Ergebnisse für die Symptomatik (EORTC-QLQ-MY20, Veränderung von Baseline bis Behandlungsende, Nebenwirkungen der Behandlung) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN Zeitpunkt		n/N (%) <sup>a</sup>	MW (SD) <sup>b</sup>	Veränderung gegenüber Baseline MW (SD) <sup>c</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>EORTC-QLQ-MY20 Nebenwirkungen der Behandlung</b>					
Baseline	Melf + Dex	5/5 (100,0)	21,48 (16,44)	-	-
	Pom + Dex	2/2 (100,0)	19,44 (3,93)	-	
Zyklus 2, Tag 1	Melf + Dex	5/5 (100,0)	24,44 (15,40)	2,96 (9,22)	0,56 [-1,11; 2,24]
	Pom + Dex	2/2 (100,0)	16,48 (15,40)	-2,96 (14,67)	
Zyklus 3, Tag 1	Melf + Dex	5/5 (100,0)	22,87 (19,80)	1,39 (7,82)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	10,00	-6,67	
Zyklus 4, Tag 1	Melf + Dex	4/5 (80,0)	14,81 (15,12)	-2,78 (3,55)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	6,67	-10,00	
Zyklus 5, Tag 1	Melf + Dex	4/5 (80,0)	12,96 (13,69)	-4,63 (4,66)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	6,67	-10,00	
Zyklus 6, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	9,26 (13,09)	-9,26 (7,86)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	26,67	10,00	
Zyklus 7, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	7,41 (10,48)	-11,11 (10,48)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 8, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	9,26 (13,09)	-9,26 (7,86)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 9, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	18,52	-14,81	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 10, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	14,81	-18,52	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 11, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	7,41	-25,93	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 12, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	11,11	-22,22	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 13, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	7,41	-25,93	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 14, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	11,11	-22,22	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	

OCEAN Zeitpunkt		n/N (%) <sup>a</sup>	MW (SD) <sup>b</sup>	Veränderung gegenüber Baseline MW (SD) <sup>c</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
Zyklus 15, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	7,41	-25,93	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 16, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	18,52	-14,81	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Behandlungs- ende	Melf + Dex	2/5 (40,0)	3,70 (5,24)	0,00 (5,24)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
<p>Quelle: (3)</p> <p>a: n = Anzahl der Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt, N = Anzahl der Patienten im PRO-Analyseset</p> <p>b: Der MW bezieht sich auf alle Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt (n). Ein höherer Score der Skalen des EORTC-QLQ-MY20 spiegelt eine höhere Symptomlast wider.</p> <p>c: Die mittlere Differenz gegenüber Baseline wurde für Patienten mit Baseline-Wert berechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Die Patienten im Interventionsarm (Melf + Dex) wiesen in der Kategorie Nebenwirkungen der Behandlung zu Baseline mit durchschnittlich 21,48 einen höheren Symptomscore auf als die Patienten im Vergleichsarm (Pom + Dex) mit einem durchschnittlichen Symptomscore von 19,44. Im Laufe des Beobachtungszeitraums verringerte sich die Symptomatik im Interventionsarm leicht. Die Symptomatik verringerte sich im Vergleichsarm im Laufe des Zeitraumes zunächst und nahm zum sechsten Zyklus leicht zu (Abbildung 4-18).

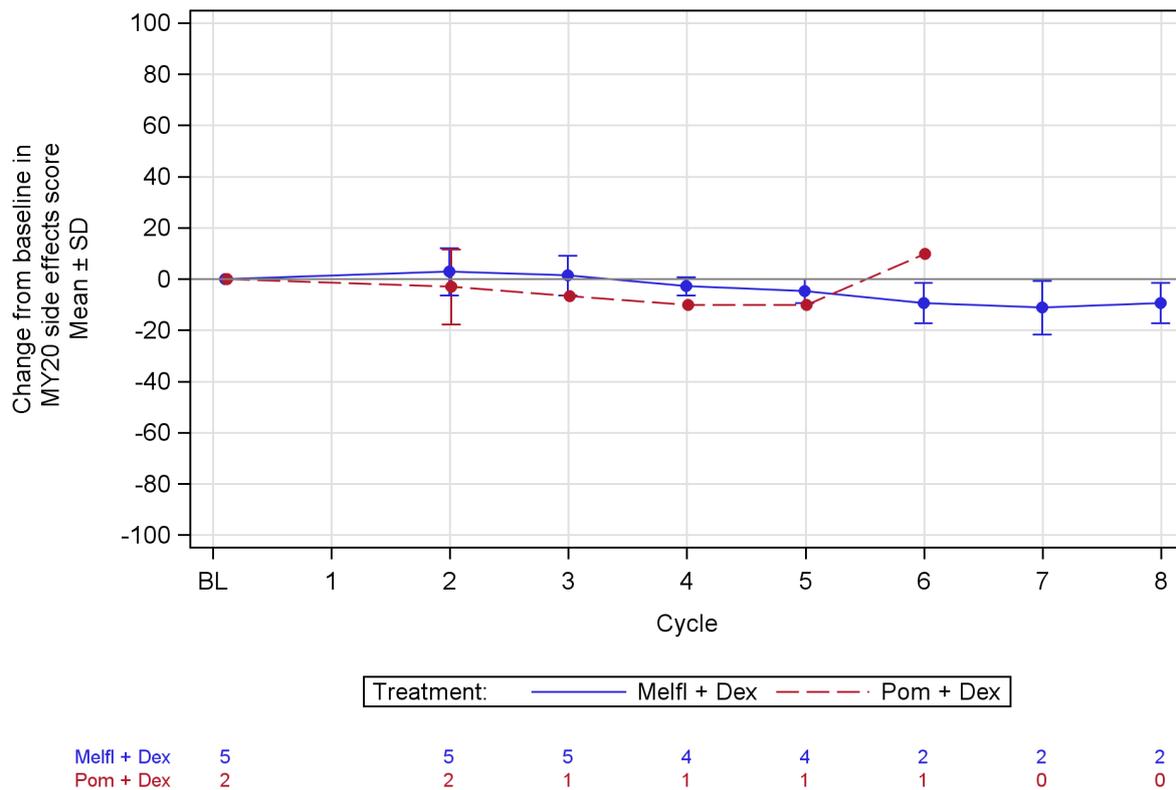


Abbildung 4-18: Veränderung des EORTC-QLQ-MY20 Nebenwirkungen der Behandlung Scores gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (3)

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

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

**4.3.1.3.1.2.5 Gesundheitszustand (EQ-5D-3L VAS) - RCT**

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Gesundheitszustand (EQ-5D-3L VAS) - RCT

Studie	Operationalisierung
OCEAN	<p>Zur Ermittlung des allgemeinen Gesundheitszustands der Patienten in der OCEAN-Studie wird im Dossier die EQ-5D-3L VAS herangezogen. Im Dossier dargestellt sind die Daten für die Zielpopulation auf Basis des PRO-Analysesets (Datenschnitt 05.07.2020). Zur Darstellung werden die folgenden Auswertungen und statistischen Maße verwendet:</p> <p>Veränderung des EQ-5D-3L VAS-Scores von Baseline bis Behandlungsende</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• n/N (%), MW (SD)</li> <li>• Hedges'g, 95 %-KI</li> <li>• MW-Veränderung gegenüber der Baseline, SD, 95 %-KI</li> </ul> <p>Nähere Angaben zur Operationalisierung, insbesondere zur Beantwortung und Auswertung der EQ-5D-3L VAS, sowie zur statistischen Analyse sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p>
Quelle: (21-23)	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand (EQ-5D-3L VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
OCEAN	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Quelle: (21-23)						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der OCEAN-Studie auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.1.1). Die Patienten bewerteten die Symptomatik selbst. Da die Patienten aufgrund des offenen Studiendesigns nicht verblindet waren, ist eine Verzerrung hierdurch nicht auszuschließen. Die Analyse des Gesundheitszustandes (gemessen anhand der EQ-5D-3L VAS) erfolgte für die Zielpopulation auf Basis des HRQoL-Analysesets. Protokollverletzer und Lost-to-Follow-Up-Patienten wurden pro Gruppe detailliert beschrieben und es konnte kein Einfluss auf die Studienergebnisse festgestellt werden. Da aufgrund des starken Zuschnitts der Studienpopulation auf die Zielpopulation, im Melf + Dex-Arm von 246 Patienten zu fünf Patienten und im Pom + Dex-Arm von 249 Patienten zu zwei Patienten, eine Verzerrung jedoch nicht grundlegend ausgeschlossen werden kann (sonstige verzerrende Aspekte), wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt in der Gesamtschau als hoch eingestuft. Des Weiteren erfolgt aufgrund dieser geringen Patientenzahl lediglich eine deskriptive Beschreibung der Ergebnisse für den Endpunkt.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-3L VAS) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Gesundheitszustand (EQ-5D-3L VAS, Veränderung von Baseline bis Behandlungsende) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN Zeitpunkt		n/N (%) <sup>a</sup>	MW (SD) <sup>b</sup>	Veränderung gegenüber Baseline MW (SD)	Hedges'g [95 %-KI] <sup>b</sup>
<b>EQ-5D-3L VAS</b>					
Baseline	Melf + Dex	5/5 (100,0)	52,00 (21,68)	-	-
	Pom + Dex	2/2 (100,0)	50,00 (0,00)	-	
Zyklus 2, Tag 1	Melf + Dex	5/5 (100,0)	46,00 (27,02)	-6,00 (5,48)	-1,03 [-2,79; 0,73]
	Pom + Dex	2/2 (100,0)	55,00 (21,21)	5,00 (21,21)	
Zyklus 3, Tag 1	Melf + Dex	5/5 (100,0)	55,00 (22,91)	3,00 (6,71)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	60,00	10,00	
Zyklus 4, Tag 1	Melf + Dex	4/5 (80,0)	57,00 (27,56)	-0,50 (10,54)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	60,00	10,00	
Zyklus 5, Tag 1	Melf + Dex	4/5 (80,0)	59,75 (20,66)	2,25 (2,63)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	60,00	10,00	
Zyklus 6, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	65,00 (21,21)	5,00 (7,07)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	50,00	0,00	
Zyklus 7, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	65,00 (21,21)	5,00 (7,07)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	

OCEAN Zeitpunkt		n/N (%) <sup>a</sup>	MW (SD) <sup>b</sup>	Veränderung gegenüber Baseline MW (SD)	Hedges'g [95 %-KI] <sup>b</sup>
<b>EQ-5D-3L VAS</b>					
Zyklus 8, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	61,50 (19,09)	1,50 (9,19)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 9, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	45,00	5,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 10, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	50,00	10,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 11, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	60,00	20,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 12, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	63,00	23,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 13, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	70,00	30,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 14, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	67,00	27,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 15, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	60,00	20,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 16, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	70,00	30,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Behandlungs- ende	Melf + Dex	2/5 (40,0)	70,00 (0,00)	-5,00 (7,07)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Quelle: (3)					
a: n = Anzahl der Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt, N = Anzahl der Patienten im PRO-Analyseset					
b: Der MW bezieht sich auf alle Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt (n). Ein höherer Score der Skala des EQ-5D-3L VAS spiegelt eine bessere Funktion wider.					
c: Die mittlere Differenz gegenüber Baseline wurde für Patienten mit Baseline-Wert berechnet.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Die Patienten im Interventionsarm (Melf + Dex) wiesen zu Baseline mit durchschnittlich 52,00 einen höheren EQ-5D-3L VAS-Score auf als die Patienten im Vergleichsarm (Pom + Dex) mit einem durchschnittlichen Symptomscore von 50,00. Im Laufe des Beobachtungszeitraums von acht bzw. sechs Zyklen blieb der Gesundheitszustand der Patienten im Vergleichs- und Interventionsarm auf dem Niveau des Baselinescores (Abbildung 4-19).

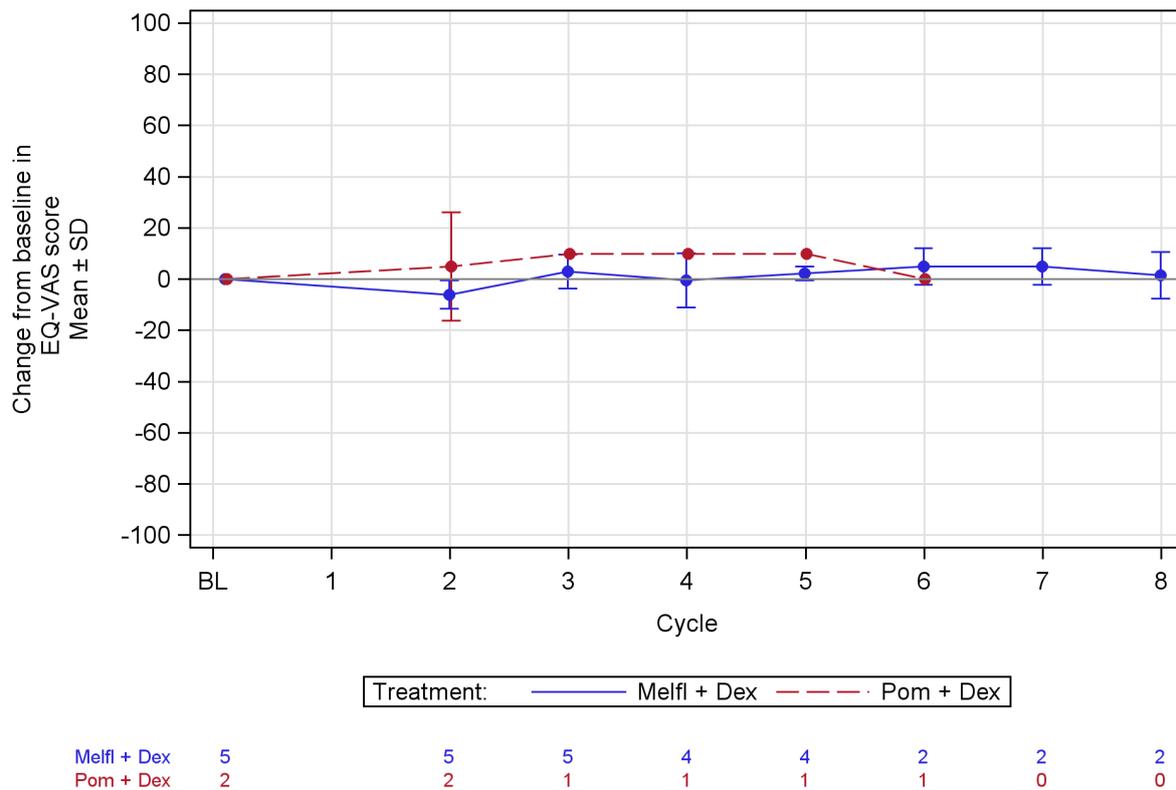


Abbildung 4-19: Veränderung der EQ-5D-3L VAS gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (3)

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

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

**4.3.1.3.1.3 HRQoL - RCT****4.3.1.3.1.3.1 HRQoL (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 4-42: Operationalisierung von HRQoL (EORTC-QLQ-C30) - RCT

Studie	Operationalisierung
OCEAN	<p>Zur Bewertung der HRQoL der Patienten in der OCEAN-Studie werden im Dossier die globale Skala sowie die Funktionsskalen (physische, emotionale, soziale, kognitive und Rollen-Funktion) des EORTC-QLQ-C30 herangezogen.</p> <p>Im Dossier dargestellt sind die Daten für die Zielpopulation auf Basis des PRO-Analysesets (Datenschnitt 05.07.2020). Zur Darstellung werden die folgenden Auswertungen und statistischen Maße verwendet:</p> <p>Veränderung des Scores der globalen Skala und der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 von Baseline bis Behandlungsende</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• n/N (%), MW (SD)</li> <li>• Hedges'g, 95 %-KI</li> <li>• MW-Veränderung gegenüber der Baseline, SD, 95 %-KI</li> </ul> <p>Nähere Angaben zur Operationalisierung, insbesondere zur Beantwortung und Auswertung der Fragebögen, sowie zur statistischen Analyse sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p>
Quelle: (21-23, 40)	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HRQoL (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
OCEAN	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Quelle: (21-23)						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der OCEAN-Studie auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.1.1). Die Patienten bewerteten die Symptomatik selbst. Da die Patienten aufgrund des offenen Studiendesigns nicht verblindet waren, ist eine Verzerrung hierdurch nicht auszuschließen. Die Analyse des Gesundheitszustandes (gemessen anhand der globalen Skala und der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30) erfolgte für die Zielpopulation auf Basis des PRO-Analysesets. Protokollverletzer und Lost-to-Follow-Up-Patienten wurden pro Gruppe detailliert beschrieben und es konnte kein Einfluss auf die Studienergebnisse festgestellt werden. Da aufgrund des starken Zuschnitts der Studienpopulation auf die Zielpopulation, im Melf + Dex-Arm von 246 Patienten zu fünf Patienten und im Pom + Dex-Arm von 249 Patienten zu zwei Patienten, eine Verzerrung jedoch nicht grundlegend ausgeschlossen werden kann (sonstige verzerrende Aspekte), wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt in der Gesamtschau als hoch eingestuft. Des Weiteren erfolgt aufgrund dieser geringen Patientenzahl lediglich eine deskriptive Beschreibung der Ergebnisse für den Endpunkt.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt HRQoL (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.*

#### 4.3.1.3.1.1 Globale Skala

Tabelle 4-44: Ergebnisse für die HRQoL (EORTC-QLQ-C30, Veränderung von Baseline bis Behandlungsende, globale Skala) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN Zeitpunkt		n/N (%) <sup>a</sup>	MW (SD) <sup>b</sup>	Veränderung gegenüber Baseline MW (SD) <sup>c</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>EORTC-QLQ-C30 globale Skala</b>					
Baseline	Melf + Dex	4/5 (80,0)	62,50 (15,96)	-	-
	Pom + Dex	2/2 (100,0)	54,17 (5,89)	-	
Zyklus 2, Tag 1	Melf + Dex	5/5 (100,0)	41,67 (23,57)	-14,58 (10,49)	-1,35 [-3,28; 0,59]
	Pom + Dex	2/2 (100,0)	54,17 (5,89)	0,00 (11,79)	
Zyklus 3, Tag 1	Melf + Dex	5/5 (100,0)	51,67 (25,28)	-2,08 (4,17)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	41,67	-8,33	
Zyklus 4, Tag 1	Melf + Dex	4/5 (80,0)	56,25 (28,36)	-6,25 (18,48)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	25,00	-25,00	
Zyklus 5, Tag 1	Melf + Dex	4/5 (80,0)	54,17 (25,00)	-8,33 (9,62)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	58,33	8,33	
Zyklus 6, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	66,67 (23,57)	0,00 (0,00)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	50,00	0,00	

OCEAN Zeitpunkt		n/N (%) <sup>a</sup>	MW (SD) <sup>b</sup>	Veränderung gegenüber Baseline MW (SD) <sup>c</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>EORTC-QLQ-C30 globale Skala</b>					
Zyklus 7, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	75,00 (11,79)	8,33 (11,79)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 8, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	75,00 (11,79)	8,33 (11,79)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 9, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	66,67	16,67	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 10, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	66,67	16,67	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 11, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	50,00	0,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 12, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	50,00	0,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 13, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	50,00	0,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 14, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	58,33	8,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 15, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	66,67	16,67	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 16, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	66,67	16,67	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Behandlungs- ende	Melf + Dex	2/5 (40,0)	83,33 (0,00)	8,33 (11,79)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Quelle: (3)					
a: n = Anzahl der Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt, N = Anzahl der Patienten im PRO-Analyseset					
b: Der MW bezieht sich auf alle Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt (n). Ein höherer Score der globalen Skala bzw. der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 spiegelt eine bessere Funktion wider.					
c: Die mittlere Differenz gegenüber Baseline wurde für Patienten mit Baseline-Wert berechnet.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Die Patienten im Interventionsarm (Melfi + Dex) wiesen zu Baseline in der Kategorie globale Skala mit durchschnittlich 62,50 einen höheren Score auf als die Patienten im Vergleichsarm (Pom + Dex) mit einem durchschnittlichen Score von 54,17. Im Laufe des Beobachtungszeitraums von acht bzw. sechs Zyklen schwankte die Lebensqualität der Patienten im Vergleichs- und Interventionsarm nur leicht um das Niveau des Baselinescores (Abbildung 4-20).

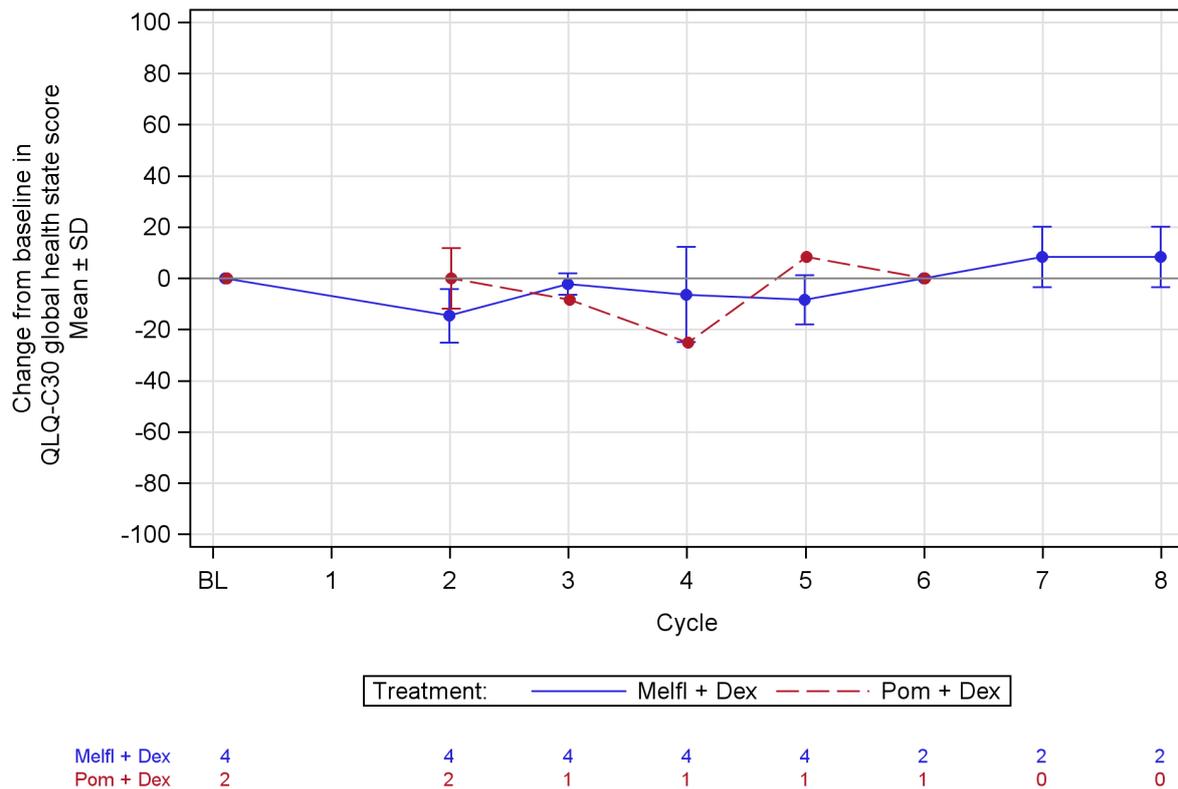


Abbildung 4-20: Veränderung des EORTC-QLQ-C30 globale Skala Scores gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (3)

**4.3.1.3.1.2 Kognitive Funktion**

Tabelle 4-45: Ergebnisse für die HRQoL (EORTC-QLQ-C30, Veränderung von Baseline bis Behandlungsende, kognitive Funktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN Zeitpunkt		n/N (%) <sup>a</sup>	MW (SD) <sup>b</sup>	Veränderung gegenüber Baseline MW (SD) <sup>c</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>EORTC-QLQ-C30 kognitive Funktion</b>					
Baseline	Melf + Dex	4/5 (80,0)	75,00 (16,67)	-	-
	Pom + Dex	2/2 (100,0)	91,67 (11,79)	-	
Zyklus 2, Tag 1	Melf + Dex	5/5 (100,0)	73,33 (25,28)	-8,33 (9,62)	n. b.
	Pom + Dex	2/2 (100,0)	75,00 (11,79)	-16,67 (0,00)	
Zyklus 3, Tag 1	Melf + Dex	5/5 (100,0)	63,33 (21,73)	-12,50 (15,96)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	100,00	0,00	
Zyklus 4, Tag 1	Melf + Dex	4/5 (80,0)	66,67 (23,57)	-8,33 (9,62)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	83,33	-16,67	
Zyklus 5, Tag 1	Melf + Dex	4/5 (80,0)	79,17 (8,33)	4,17 (8,33)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	100,00	0,00	
Zyklus 6, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	75,00 (11,79)	8,33 (11,79)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	83,33	-16,67	
Zyklus 7, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	83,33 (0,00)	16,67 (23,57)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 8, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	75,00 (11,79)	8,33 (11,79)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 9, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	66,67	16,67	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 10, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	66,67	16,67	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 11, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	83,33	33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 12, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	100,00	50,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 13, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	83,33	33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 14, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	100,00	50,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 15, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	83,33	33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	

OCEAN Zeitpunkt		n/N (%) <sup>a</sup>	MW (SD) <sup>b</sup>	Veränderung gegenüber Baseline MW (SD) <sup>c</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>EORTC-QLQ-C30 kognitive Funktion</b>					
Zyklus 16, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	83,33	33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Behandlungs- ende	Melf + Dex	2/5 (40,0)	91,67 (11,79)	8,33 (11,79)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
<p>Quelle: (3)</p> <p>a: n = Anzahl der Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt, N = Anzahl der Patienten im HRQoL-Analyseset.</p> <p>b: Der MW bezieht sich auf alle Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt (n). Ein höherer Score der globalen Skala bzw. der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 spiegelt eine bessere Funktion wider.</p> <p>c: Die mittlere Differenz gegenüber Baseline wurde für Patienten mit Baseline-Wert berechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Die Patienten im Interventionsarm (Melf + Dex) wiesen in der Kategorie kognitive Funktion zu Baseline mit durchschnittlich 75,00 einen höheren Score auf als die Patienten im Vergleichsarm (Pom + Dex) mit einem durchschnittlichen Symptomscore von 91,67. Im Laufe des Beobachtungszeitraums von acht bzw. sechs Zyklen erhöhte sich die Lebensqualität der Patienten in der Kategorie kognitive Funktion im Interventionsarm leicht und blieb im Vergleichsarm mit leichten Schwankungen nach unten relativ gleich (Abbildung 4-21).

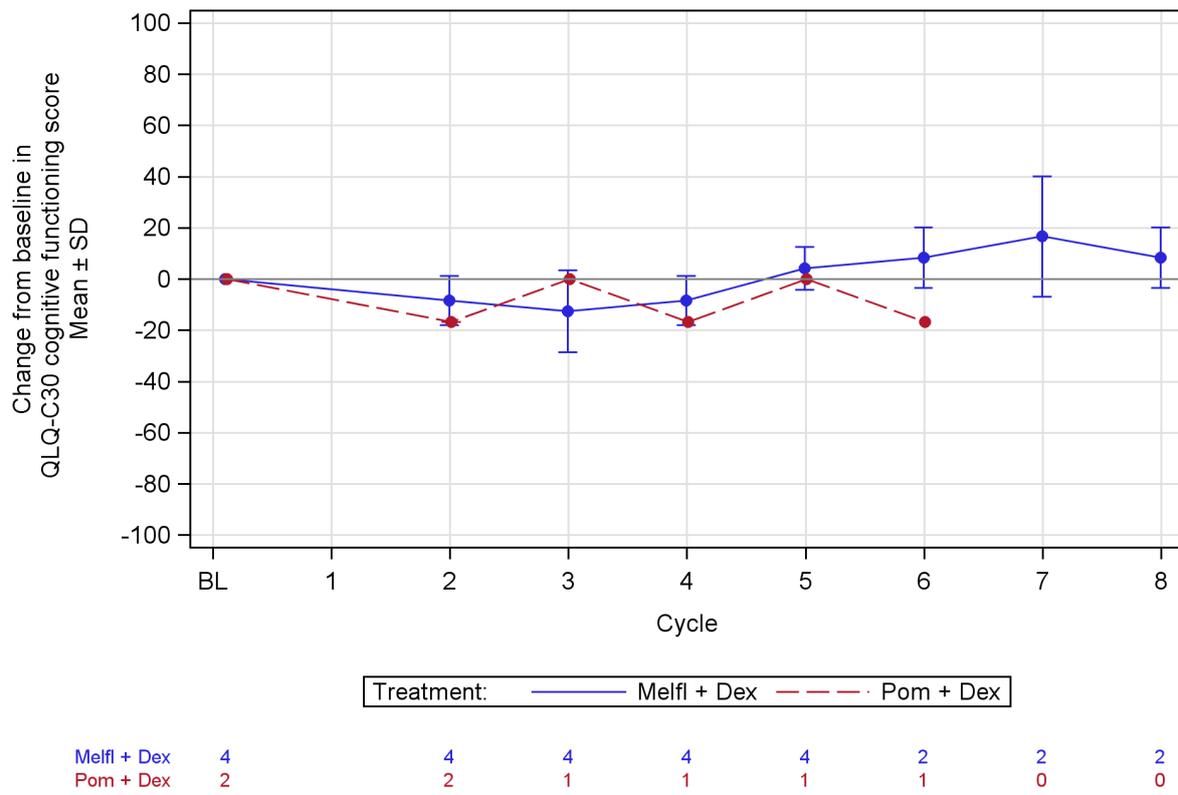


Abbildung 4-21: Veränderung des EORTC-QLQ-C30 kognitive Funktion Scores gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (3)

**4.3.1.3.1.3 Emotionale Funktion**

Tabelle 4-46: Ergebnisse für die HRQoL (EORTC-QLQ-C30, Veränderung von Baseline bis Behandlungsende, emotionale Funktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN Zeitpunkt		n/N (%) <sup>a</sup>	MW (SD) <sup>b</sup>	Veränderung gegenüber Baseline MW (SD) <sup>c</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>EORTC-QLQ-C30 emotionale Funktion</b>					
Baseline	Melf + Dex	4/5 (80,0)	77,08 (29,95)	-	-
	Pom + Dex	2/2 (100,0)	75,00 (0,00)	-	
Zyklus 2, Tag 1	Melf + Dex	5/5 (100,0)	70,00 (24,01)	-6,25 (18,48)	-0,73 [-2,51; 1,04]
	Pom + Dex	2/2 (100,0)	83,33 (23,57)	8,33 (23,57)	
Zyklus 3, Tag 1	Melf + Dex	5/5 (100,0)	70,00 (29,81)	0,00 (6,80)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	100,00	25,00	
Zyklus 4, Tag 1	Melf + Dex	4/5 (80,0)	79,17 (30,81)	2,08 (4,17)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	100,00	25,00	
Zyklus 5, Tag 1	Melf + Dex	4/5 (80,0)	70,83 (17,68)	-6,25 (12,50)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	100,00	25,00	
Zyklus 6, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	62,50 (29,46)	4,17 (5,89)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	75,00	0,00	
Zyklus 7, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	70,83 (17,68)	12,50 (17,68)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 8, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	66,67 (23,57)	8,33 (11,79)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 9, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	41,67	8,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 10, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	58,33	25,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 11, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	66,67	33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 12, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	50,00	16,67	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 13, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	41,67	8,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 14, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	50,00	16,67	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 15, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	50,00	16,67	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	

OCEAN Zeitpunkt		n/N (%) <sup>a</sup>	MW (SD) <sup>b</sup>	Veränderung gegenüber Baseline MW (SD) <sup>c</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>EORTC-QLQ-C30 emotionale Funktion</b>					
Zyklus 16, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	50,00	16,67	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Behandlungs- ende	Melf + Dex	2/5 (40,0)	75,00 (11,79)	-12,50 (17,68)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
<p>Quelle: (3)</p> <p>a: n = Anzahl der Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt, N = Anzahl der Patienten im HRQoL-Analyseset.</p> <p>b: Der MW bezieht sich auf alle Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt (n). Ein höherer Score der globalen Skala bzw. der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 spiegelt eine bessere Funktion wider.</p> <p>c: Die mittlere Differenz gegenüber Baseline wurde für Patienten mit Baseline-Wert berechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Die Patienten im Interventionsarm (Melf + Dex) wiesen in der Kategorie emotionale Funktion zu Baseline mit durchschnittlich 77,08 einen höheren Score auf als die Patienten im Vergleichsarm (Pom + Dex) mit einem durchschnittlichen Symptomscore von 75,00. Im Laufe des Beobachtungszeitraums von acht bzw. sechs Zyklen erhöhte sich die Lebensqualität der Patienten in der Kategorie emotionale Funktion im Interventionsarm und im Vergleichsarm leicht (Abbildung 4-22).

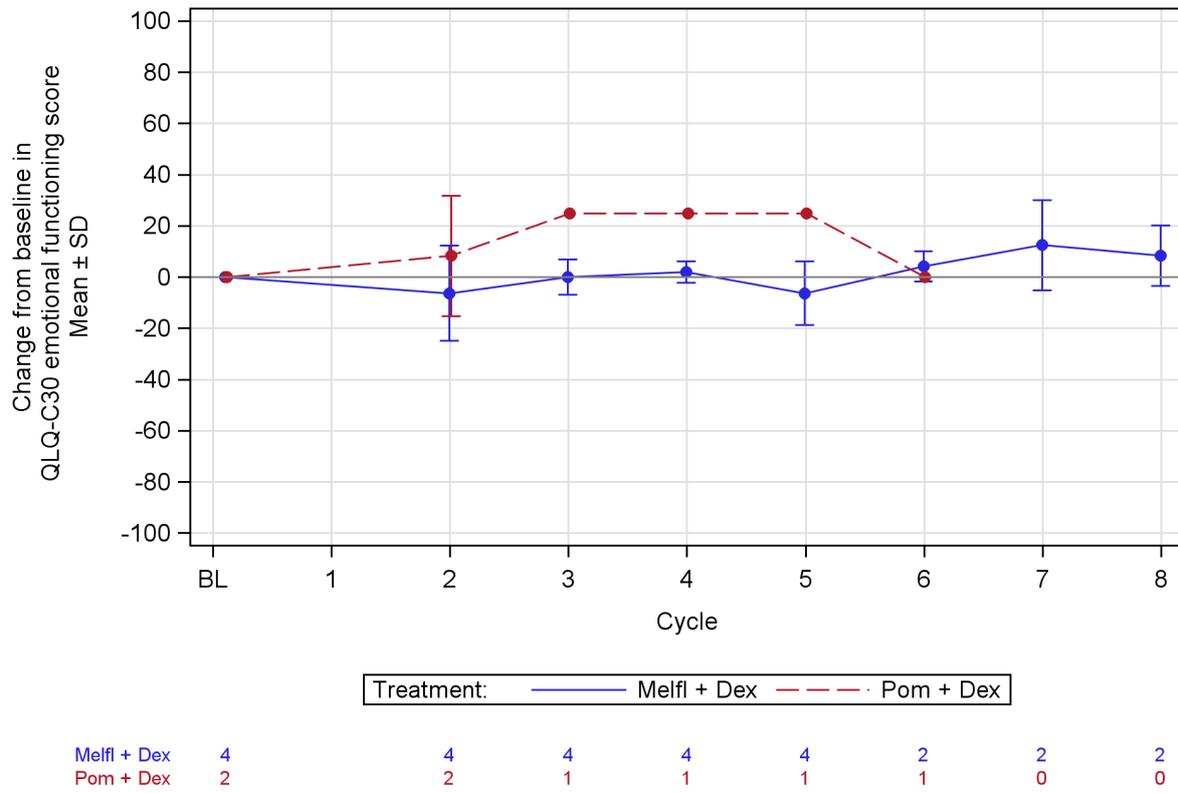


Abbildung 4-22: Veränderung des EORTC-QLQ-C30 emotionale Funktion Scores gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (3)

## 4.3.1.3.1.4 Physische Funktion

Tabelle 4-47: Ergebnisse für die HRQoL (EORTC-QLQ-C30, Veränderung von Baseline bis Behandlungsende, physische Funktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN Zeitpunkt		n/N (%) <sup>a</sup>	MW (SD) <sup>b</sup>	Veränderung gegenüber Baseline MW (SD) <sup>c</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>EORTC-QLQ-C30 physische Funktion</b>					
Baseline	Melf + Dex	4/5 (80,0)	65,00 (15,75)	-	-
	Pom + Dex	2/2 (100,0)	50,00 (14,14)	-	
Zyklus 2, Tag 1	Melf + Dex	5/5 (100,0)	63,67 (22,00)	4,58 (11,33)	-0,51 [-2,24; 1,23]
	Pom + Dex	2/2 (100,0)	63,33 (14,14)	13,33 (28,28)	
Zyklus 3, Tag 1	Melf + Dex	5/5 (100,0)	60,00 (26,25)	3,33 (11,55)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	66,67	26,67	
Zyklus 4, Tag 1	Melf + Dex	4/5 (80,0)	66,67 (23,09)	1,67 (12,62)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	66,67	26,67	
Zyklus 5, Tag 1	Melf + Dex	4/5 (80,0)	73,33 (16,33)	8,33 (10,00)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	73,33	33,33	
Zyklus 6, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	73,33 (18,86)	13,33 (9,43)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	73,33	33,33	
Zyklus 7, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	76,67 (23,57)	16,67 (14,14)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 8, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	73,33 (18,86)	13,33 (9,43)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 9, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	60,00	6,67	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 10, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	46,67	-6,67	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 11, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	53,33	6,67	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 12, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	60,00	6,67	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 13, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	60,00	6,67	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 14, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	60,00	6,67	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 15, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	60,00	6,67	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	

OCEAN Zeitpunkt		n/N (%) <sup>a</sup>	MW (SD) <sup>b</sup>	Veränderung gegenüber Baseline MW (SD) <sup>c</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>EORTC-QLQ-C30 physische Funktion</b>					
Zyklus 16, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	60,00	6,67	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Behandlungs- ende	Melf + Dex	2/5 (40,0)	86,67 (0,00)	10,00 (14,14)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
<p>Quelle: (3)</p> <p>a: n = Anzahl der Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt, N = Anzahl der Patienten im HRQoL-Analyseset.</p> <p>b: Der MW bezieht sich auf alle Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt (n). Ein höherer Score der globalen Skala bzw. der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 spiegelt eine bessere Funktion wider.</p> <p>c: Die mittlere Differenz gegenüber Baseline wurde für Patienten mit Baseline-Wert berechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Die Patienten im Interventionsarm (Melf + Dex) wiesen in der Kategorie physische Funktion zu Baseline mit durchschnittlich 65,00 einen höheren Score auf als die Patienten im Vergleichsarm (Pom + Dex) mit einem durchschnittlichen Symptomscore von 50,00. Im Laufe des Beobachtungszeitraums von acht bzw. sechs Zyklen erhöhte sich die Lebensqualität der Patienten in der Kategorie physische Funktion im Interventionsarm und im Vergleichsarm (Abbildung 4-23).

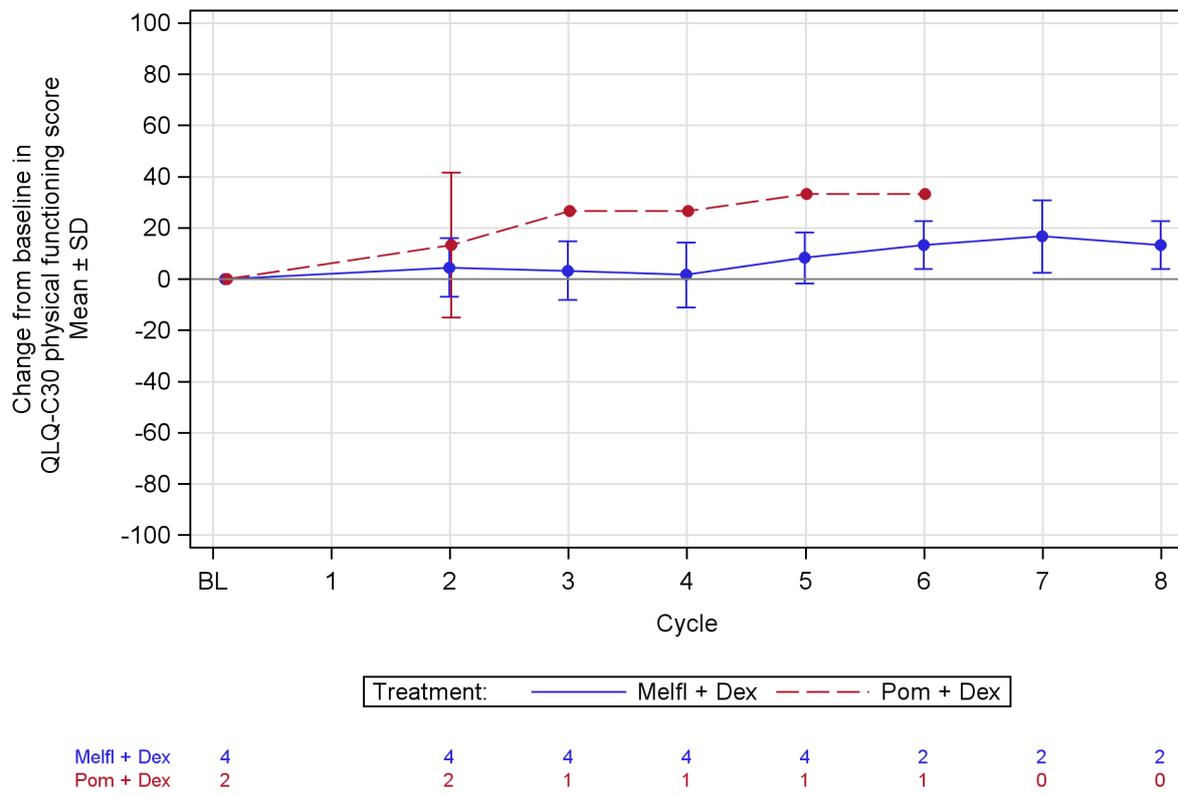


Abbildung 4-23: Veränderung des EORTC-QLQ-C30 physische Funktion Scores gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (3)

**4.3.1.3.1.3.1.5 Rollenfunktion**

Tabelle 4-48: Ergebnisse für die HRQoL (EORTC-QLQ-C30, Veränderung von Baseline bis Behandlungsende, Rollenfunktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN Zeitpunkt		n/N (%) <sup>a</sup>	MW (SD) <sup>b</sup>	Veränderung gegenüber Baseline MW (SD) <sup>c</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>EORTC-QLQ-C30 Rollenfunktion</b>					
Baseline	Melf + Dex	4/5 (80,0)	66,67 (27,22)	-	-
	Pom + Dex	2/2 (100,0)	33,33 (47,14)	-	
Zyklus 2, Tag 1	Melf + Dex	5/5 (100,0)	43,33 (19,00)	-25,00 (28,87)	-0,96 [-2,79; 0,86]
	Pom + Dex	2/2 (100,0)	50,00 (23,57)	16,67 (70,71)	
Zyklus 3, Tag 1	Melf + Dex	5/5 (100,0)	40,00 (27,89)	-16,67 (19,25)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	66,67	66,67	
Zyklus 4, Tag 1	Melf + Dex	4/5 (80,0)	50,00 (19,25)	-16,67 (19,25)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	66,67	66,67	
Zyklus 5, Tag 1	Melf + Dex	4/5 (80,0)	66,67 (27,22)	0,00 (27,22)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	100,00	100,00	
Zyklus 6, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	58,33 (11,79)	-8,33 (35,36)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	16,67	16,67	
Zyklus 7, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	58,33 (11,79)	-8,33 (35,36)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 8, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	50,00 (23,57)	-16,67 (23,57)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 9, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	50,00	16,67	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 10, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	33,33	0,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 11, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	50,00	16,67	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 12, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	66,67	33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 13, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	66,67	33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 14, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	66,67	33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 15, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	66,67	33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	

OCEAN Zeitpunkt		n/N (%) <sup>a</sup>	MW (SD) <sup>b</sup>	Veränderung gegenüber Baseline MW (SD) <sup>c</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>EORTC-QLQ-C30 Rollenfunktion</b>					
Zyklus 16, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	50,00	16,67	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Behandlungs- ende	Melf + Dex	2/5 (40,0)	66,67 (0,00)	-16,67 (23,57)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
<p>Quelle: (3)</p> <p>a: n = Anzahl der Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt, N = Anzahl der Patienten im HRQoL-Analyseset.</p> <p>b: Der MW bezieht sich auf alle Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt (n). Ein höherer Score der globalen Skala bzw. der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 spiegelt eine bessere Funktion wider.</p> <p>c: Die mittlere Differenz gegenüber Baseline wurde für Patienten mit Baseline-Wert berechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Die Patienten im Interventionsarm (Melf + Dex) wiesen in der Kategorie Rollenfunktion zu Baseline mit durchschnittlich 66,67 einen höheren Score auf als die Patienten im Vergleichsarm (Pom + Dex) mit einem durchschnittlichen Symptomscore von 33,33. Im Laufe des Beobachtungszeitraums von acht bzw. sechs Zyklen erhöhte sich die Lebensqualität der Patienten in der Kategorie Rollenfunktion im Vergleichsarm deutlich und verringerte sich im Interventionsarm leicht (Abbildung 4-24).

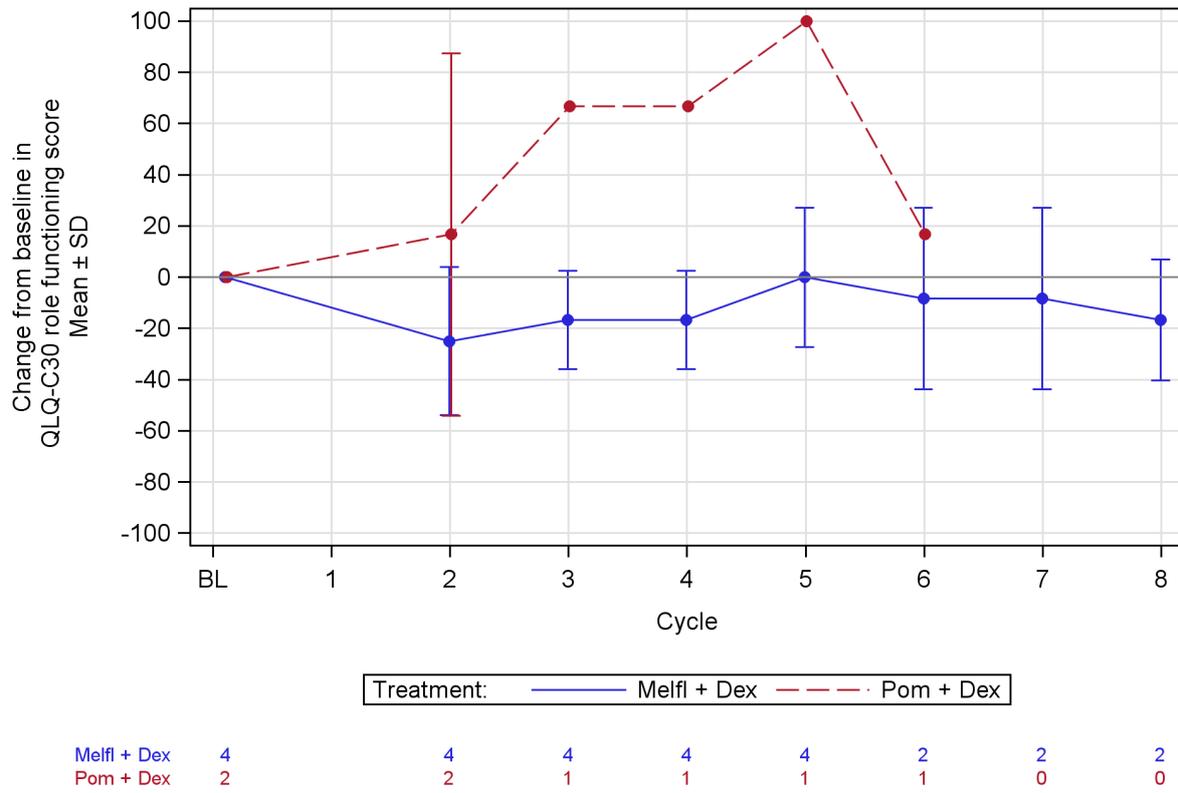


Abbildung 4-24: Veränderung des EORTC-QLQ-C30 Rollenfunktion Scores gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (3)

## 4.3.1.3.1.6 Soziale Funktion

Tabelle 4-49: Ergebnisse für die HRQoL (EORTC-QLQ-C30, Veränderung von Baseline bis Behandlungsende, soziale Funktion) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN Zeitpunkt		n/N (%) <sup>a</sup>	MW (SD) <sup>b</sup>	Veränderung gegenüber Baseline MW (SD) <sup>c</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>EORTC-QLQ-C30 soziale Funktion</b>					
Baseline	Melf + Dex	4/5 (80,0)	75,00 (9,62)	-	-
	Pom + Dex	2/2 (100,0)	66,67 (0,00)	-	
Zyklus 2, Tag 1	Melf + Dex	5/5 (100,0)	50,00 (33,33)	-20,83 (36,96)	-1,41 [-3,37; 0,55]
	Pom + Dex	2/2 (100,0)	91,67 (11,79)	25,00 (11,79)	
Zyklus 3, Tag 1	Melf + Dex	5/5 (100,0)	53,33 (38,01)	-8,33 (21,52)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	100,00	33,33	
Zyklus 4, Tag 1	Melf + Dex	4/5 (80,0)	66,67 (30,43)	-8,33 (28,87)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	100,00	33,33	
Zyklus 5, Tag 1	Melf + Dex	4/5 (80,0)	75,00 (9,62)	0,00 (13,61)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	100,00	33,33	
Zyklus 6, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	83,33 (0,00)	8,33 (11,79)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	33,33	-33,33	
Zyklus 7, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	75,00 (11,79)	0,00 (0,00)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 8, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	83,33 (0,00)	8,33 (11,79)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 9, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	50,00	-16,67	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 10, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	66,67	0,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 11, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	100,00	33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 12, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	100,00	33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 13, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	100,00	33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 14, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	100,00	33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 15, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	100,00	33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	

OCEAN Zeitpunkt		n/N (%) <sup>a</sup>	MW (SD) <sup>b</sup>	Veränderung gegenüber Baseline MW (SD) <sup>c</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>EORTC-QLQ-C30 soziale Funktion</b>					
Zyklus 16, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	100,00	33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Behandlungs- ende	Melf + Dex	2/5 (40,0)	75,00 (11,79)	0,00 (0,00)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
<p>Quelle: (3)</p> <p>a: n = Anzahl der Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt, N = Anzahl der Patienten im HRQoL-Analyseset.</p> <p>b: Der MW bezieht sich auf alle Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt (n). Ein höherer Score der globalen Skala bzw. der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 spiegelt eine bessere Funktion wider.</p> <p>c: Die mittlere Differenz gegenüber Baseline wurde für Patienten mit Baseline-Wert berechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Die Patienten im Interventionsarm (Melf + Dex) wiesen in der Kategorie soziale Funktion zu Baseline mit durchschnittlich 75,00 einen höheren Score auf als die Patienten im Vergleichsarm (Pom + Dex) mit einem durchschnittlichen Symptomscore von 66,67. Im Laufe des Beobachtungszeitraums von acht bzw. sechs Zyklen erhöhte sich die Lebensqualität der Patienten in der Kategorie soziale Funktion im Interventionsarm, im Vergleichsarm nahm sie bis zum fünften Zyklus ebenfalls zu, zum sechsten Zyklus fiel sie deutlich ab (Abbildung 4-25).

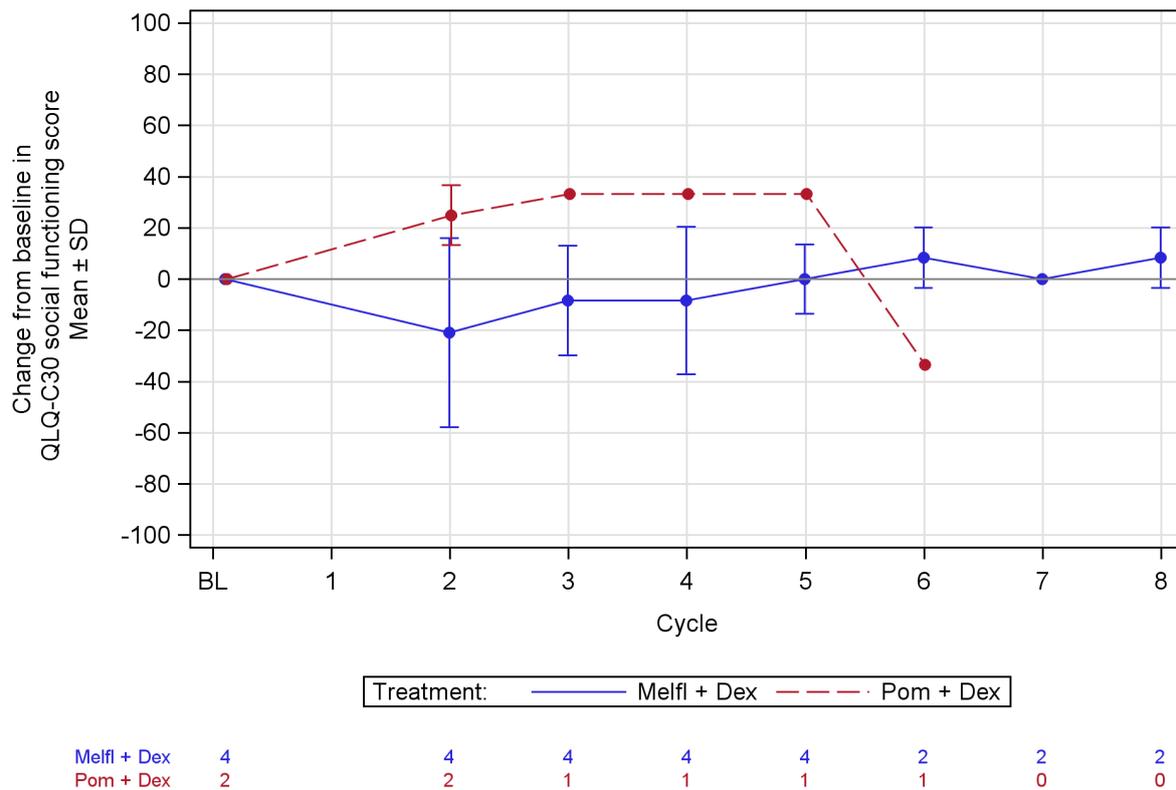


Abbildung 4-25: Veränderung des EORTC-QLQ-C30 soziale Funktion Scores gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (3)

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

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

**4.3.1.3.1.3.2 HRQoL (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 4-50: Operationalisierung von HRQoL (EORTC-QLQ-MY20) - RCT

Studie	Operationalisierung
OCEAN	<p>Zur Bewertung der HRQoL werden im vorliegenden Dossier die Funktionsskalen (Zukunftsperspektiven, Körperbild) des EORTC-QLQ-MY20 herangezogen.</p> <p>Im Dossier dargestellt sind die Daten für die Zielpopulation auf Basis des PRO-Analysesets (Datenschnitt 03.02.2021). Zur Darstellung werden die folgenden Auswertungen und statistischen Maße verwendet:</p> <p>Veränderung des Funktionsskalen-Scores des EORTC-QLQ-MY20 von Baseline bis Behandlungsende</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• n/N (%), MW (SD)</li> <li>• Hedges'g, 95 %-KI</li> <li>• MW-Veränderung gegenüber der Baseline, SE, 95 %-KI</li> </ul> <p>Nähere Angaben zur Operationalisierung, insbesondere zur Beantwortung und Auswertung der Fragebögen, sowie zur statistischen Analyse sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p>
Quelle: (21-23, 40, 41)	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HRQoL (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
OCEAN	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Quelle: (21-23)						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der OCEAN-Studie auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.1.1). Die Patienten bewerteten die Symptomatik selbst. Da die Patienten aufgrund des offenen Studiendesigns nicht verblindet waren, ist eine Verzerrung hierdurch nicht auszuschließen. Die Analyse des Gesundheitszustandes (gemessen anhand der globalen Skala und der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-MY20) erfolgte für die Zielpopulation auf Basis des PRO-Analysesets. Protokollverletzer und Lost-to-Follow-Up-Patienten wurden pro Gruppe detailliert beschrieben und es konnte kein Einfluss auf die Studienergebnisse festgestellt werden. Da aufgrund des starken Zuschnitts der Studienpopulation auf die Zielpopulation, im Melf + Dex-Arm von 246 Patienten zu fünf Patienten und im Pom + Dex-Arm von 249 Patienten zu zwei Patienten, eine Verzerrung jedoch nicht grundlegend ausgeschlossen werden kann (sonstige verzerrende Aspekte), wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt in der Gesamtschau als hoch eingestuft. Des Weiteren erfolgt aufgrund dieser geringen Patientenzahl lediglich eine deskriptive Beschreibung der Ergebnisse für den Endpunkt.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt HRQoL (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.*

#### 4.3.1.3.1.3.2.1 Körperbild

Tabelle 4-52: Ergebnisse für die HRQoL (EORTC-QLQ-MY20, Veränderung von Baseline bis Behandlungsende, Körperbild) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN Zeitpunkt		n/N (%) <sup>a</sup>	MW (SD) <sup>b</sup>	Veränderung gegenüber Baseline MW (SD) <sup>c</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>EORTC-QLQ-MY20 Körperbild</b>					
Baseline	Melf + Dex	5/5 (100,0)	60,00 (27,89)	-	-
	Pom + Dex	2/2 (100,0)	50,00 (23,57)	-	
Zyklus 2, Tag 1	Melf + Dex	4/5 (80,0)	66,67 (27,22)	8,33 (16,67)	-0,45 [-2,17; 1,28]
	Pom + Dex	2/2 (100,0)	66,67 (47,14)	16,67 (23,57)	
Zyklus 3, Tag 1	Melf + Dex	5/5 (100,0)	66,67 (23,57)	6,67 (14,91)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	100,00	33,33	
Zyklus 4, Tag 1	Melf + Dex	4/5 (80,0)	58,33 (31,91)	-8,33 (16,67)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	100,00	33,33	
Zyklus 5, Tag 1	Melf + Dex	4/5 (80,0)	66,67 (27,22)	8,33 (16,67)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	100,00	33,33	
Zyklus 6, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	66,67 (47,14)	0,00 (0,00)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	66,67	0,00	

OCEAN Zeitpunkt		n/N (%) <sup>a</sup>	MW (SD) <sup>b</sup>	Veränderung gegenüber Baseline MW (SD) <sup>c</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>EORTC-QLQ-MY20 Körperbild</b>					
Zyklus 7, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	66,67 (47,14)	0,00 (0,00)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 8, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	66,67 (47,14)	0,00 (0,00)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 9, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	33,33	0,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 10, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	66,67	33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 11, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	33,33	0,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 12, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	66,67	33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 13, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	33,33	0,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 14, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	66,67	33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 15, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	33,33	0,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 16, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	66,67	33,33	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Behandlungs- ende	Melf + Dex	2/5 (40,0)	83,33 (23,57)	0,00 (0,00)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Quelle: (3)					
a: n = Anzahl der Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt, N = Anzahl der Patienten im HRQoL-Analyseset.					
b: Der MW bezieht sich auf alle Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt (n). Ein höherer Score der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-MY20 spiegelt eine bessere Funktion wider.					
c: Die mittlere Differenz gegenüber Baseline wurde für Patienten mit Baseline-Wert berechnet.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Die Patienten im Interventionsarm (Melf + Dex) wiesen in der Kategorie Körperbild zu Baseline mit durchschnittlich 60,00 einen höheren Score auf als die Patienten im Vergleichsarm (Pom + Dex) mit einem durchschnittlichen Symptomscore von 50,00. Im Laufe des Beobachtungszeitraums von acht bzw. sechs Zyklen erhöhte sich die Lebensqualität der Patienten in der Kategorie Körperbild im Vergleichsarm und blieb im Interventionsarm etwas gleich (Abbildung 4-26).

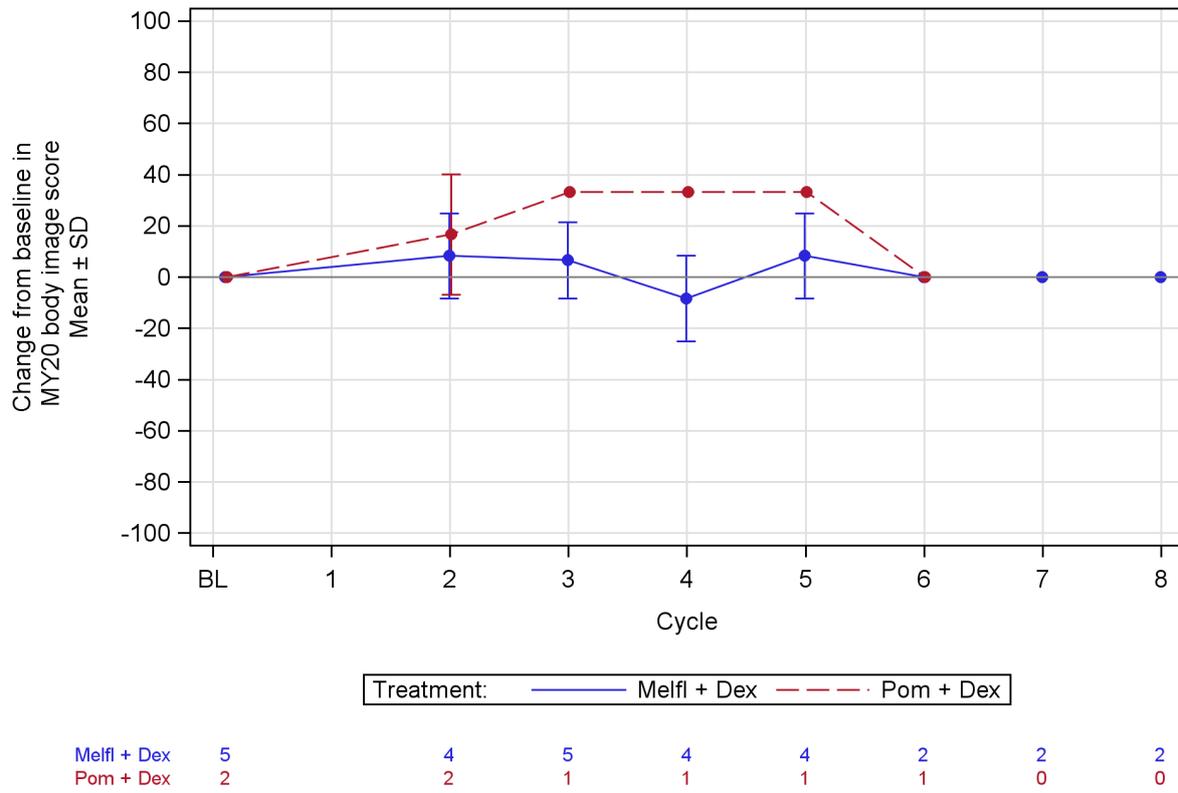


Abbildung 4-26: Veränderung des EORTC-QLQ-MY20 Körperbild Scores gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (3)

**4.3.1.3.1.3.2.2 Zukunftsperspektiven**

Tabelle 4-53: Ergebnisse für die HRQoL (EORTC-QLQ-MY20, Veränderung von Baseline bis Behandlungsende, Zukunftsperspektiven) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN Zeitpunkt		n/N (%) <sup>a</sup>	MW (SD) <sup>b</sup>	Veränderung gegenüber Baseline MW (SD) <sup>c</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>EORTC-QLQ-MY20 Zukunftsperspektiven</b>					
Baseline	Melf + Dex	5/5 (100,0)	46,67 (9,30)	-	-
	Pom + Dex	2/2 (100,0)	55,56 (0,00)	-	
Zyklus 2, Tag 1	Melf + Dex	5/5 (100,0)	48,89 (14,91)	2,22 (16,48)	-1,91 [-3,93; 0,12]
	Pom + Dex	2/2 (100,0)	88,89 (15,71)	33,33 (15,71)	
Zyklus 3, Tag 1	Melf + Dex	5/5 (100,0)	48,89 (14,91)	2,22 (16,48)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	100,00	44,44	
Zyklus 4, Tag 1	Melf + Dex	4/5 (80,0)	44,44 (12,83)	-2,78 (13,98)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	100,00	44,44	
Zyklus 5, Tag 1	Melf + Dex	4/5 (80,0)	52,78 (18,98)	5,56 (19,25)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	100,00	44,44	
Zyklus 6, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	44,44 (15,71)	-11,11 (15,71)	n. b.
	Pom + Dex	1/2 (50,0)	44,44	-11,11	
Zyklus 7, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	55,56 (0,00)	0,00 (0,00)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 8, Tag 1	Melf + Dex	2/5 (40,0)	55,56 (0,00)	0,00 (0,00)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 9, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	55,56	0,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 10, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	66,67	11,11	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 11, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	55,56	0,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 12, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	55,56	0,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 13, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	55,56	0,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 14, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	33,33	-22,22	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Zyklus 15, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	55,56	0,00	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	

OCEAN Zeitpunkt		n/N (%) <sup>a</sup>	MW (SD) <sup>b</sup>	Veränderung gegenüber Baseline MW (SD) <sup>c</sup>	Hedges'g [95 %-KI]
<b>EORTC-QLQ-MY20 Zukunftsperspektiven</b>					
Zyklus 16, Tag 1	Melf + Dex	1/5 (20,0)	66,67	11,11	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
Behandlungs- ende	Melf + Dex	2/5 (40,0)	44,44 (15,71)	0,00 (0,00)	n. b.
	Pom + Dex	0/2 (0,0)	-	-	
<p>Quelle: (3)</p> <p>a: n = Anzahl der Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt, N = Anzahl der Patienten im HRQoL-Analyseset.</p> <p>b: Der MW bezieht sich auf alle Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt (n). Ein höherer Score der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-MY20 spiegelt eine bessere Funktion wider.</p> <p>c: Die mittlere Differenz gegenüber Baseline wurde für Patienten mit Baseline-Wert berechnet.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Die Patienten im Interventionsarm (Melf + Dex) wiesen in der Kategorie Zukunftsperspektiven zu Baseline mit durchschnittlich 46,67 einen niedrigeren Score auf als die Patienten im Vergleichsarm (Pom + Dex) mit einem durchschnittlichen Symptomscore von 55,56. Im Laufe des Beobachtungszeitraums von acht bzw. sechs Zyklen erhöhte sich die Lebensqualität der Patienten in der Kategorie Zukunftsperspektive im Vergleichsarm und blieb im Interventionsarm konstant (Abbildung 4-27).

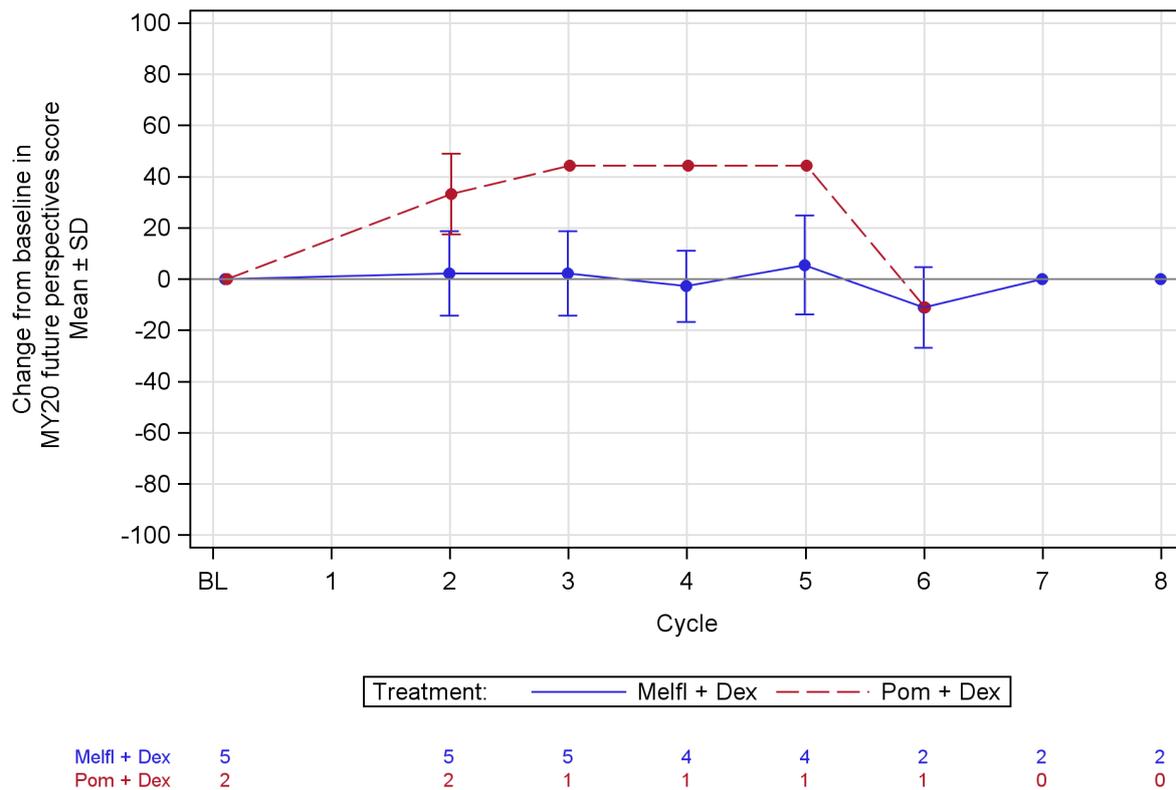


Abbildung 4-27: Veränderung des EORTC-QLQ-MY20 Zukunftsperspektiven Scores gegenüber Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (3)

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

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

**4.3.1.3.1.4 Sicherheit (UE) - RCT**

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung der UE - RCT

Studie	Operationalisierung
OCEAN	<p>Die Dokumentation der UE im Rahmen der OCEAN-Studie erfolgte durch die Prüffärzte mithilfe eines eCRF über die gesamte Behandlungsdauer hinweg. Dies betraf sämtliche UE, die nach der ersten Dosis der Studienintervention bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis bzw. Beginn einer MM-Folgetherapie auftraten oder sich verstärkten. Per Definition handelt es sich hierbei um TEAE, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung.</p> <p>Die Erhebung der UE erfolgte gemäß internationaler Standards zur Kodierung nach SOC und PT (MedDRA Version 23.0) und Klassifizierung des Schweregrades (NCI CTCAE Version 4.03).</p> <p>Im Dossier dargestellt sind die Daten für die Zielpopulation (Datenschnitt 03.02.2021). Folgende Auswertungen werden im Dossier dargestellt:</p> <p>Gesamtraten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliche UE</li> <li>• SUE</li> <li>• UE nach Schweregrad (CTCAE Grad <math>\leq 2</math>, CTCAE Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>• UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten</li> <li>• UE, die zum Tode führten</li> </ul> <p>Detaildarstellung auf SOC- und PT-Ebene</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE bei <math>\geq 10</math> % der Patienten in mindestens einem Studienarm</li> <li>• SUE bei <math>\geq 5</math> % der Patienten in mindestens einem Studienarm</li> <li>• Schwere UE (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>) bei <math>\geq 5</math> % der Patienten in mindestens einem Studienarm</li> <li>• UE bei <math>\geq 10</math> Patienten und <math>\geq 1</math> % der Patienten in mindestens einem Studienarm</li> <li>• UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten</li> <li>• UE, die zum Tode führten</li> </ul> <p>AESI/SMQ (Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Infektionen und Hämorrhagie)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliche AESI/SMQ</li> <li>• Schwerwiegende AESI/SMQ</li> <li>• AESI/SMQ nach Schweregrad (CTCAE Grad <math>\leq 2</math>, CTCAE Grad <math>\geq 3</math>)</li> </ul> <p>Zur Darstellung werden die folgenden statistischen Maße herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• n/N (%)</li> <li>• OR, 95 %-KI, p-Wert (2-seitig, <math>\alpha=0,05</math>)</li> <li>• RR, 95 %-KI, p-Wert (2-seitig, <math>\alpha=0,05</math>)</li> <li>• RD, 95 %-KI, p-Wert (2-seitig, <math>\alpha=0,05</math>)</li> </ul> <p>Die Darstellung der Abbrüche aufgrund von UE auf SOC- und PT-Ebene erfolgte deskriptiv. Nähere Angaben zur statistischen Analyse sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p>
<p>Quelle: (21-23)</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungszeugnis erläutert.</p>	

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

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

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE 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
OCEAN	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Quelle: (21-23)						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der OCEAN-Studie auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.1.1). Aufgrund des offenen Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Kodierung der UE durch den Prüfarzt erfolgte jedoch anhand der internationalen Standards zur Kodierung nach SOC und PT (MedDRA Version 19.1) und Klassifizierung des Schweregrades (NCI CTCAE Version 4.03). Daher ist auch bei fehlender Verblindung der Endpunkterheber nicht von einer Verzerrung der Ergebnisse auszugehen. Die Analyse der UE erfolgte auf Basis der Zielpopulation. Protokollverletzer und Lost-to-Follow-Up-Patienten wurden pro Gruppe detailliert beschrieben. Da aufgrund des starken Zuschnitts der Studienpopulation auf die Zielpopulation, im Melf + Dex-Arm von 246 Patienten zu zwölf Patienten und im Pom + Dex-Arm von 249 Patienten zu zehn Patienten, eine Verzerrung jedoch nicht grundlegend ausgeschlossen werden kann (sonstige verzerrende Aspekte), wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt in der Gesamtschau als hoch eingestuft.

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

**4.3.1.3.1.4.1 Gesamtraten der UE - RCT**

Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Gesamtraten der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN	n/N (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
<b>Jegliche UE</b>					
Melf + Dex	12/12 (100,0)	-	-	-	-
Pom + Dex	10/10 (100,0)				
<b>SUE</b>					
Melf + Dex	7/12 (58,3)	0,600 [0,102; 3,536]	-11,7 [-60,6; 37,3]	0,833 [0,445; 1,560]	0,6749
Pom + Dex	7/10 (70,0)				
<b>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)</b>					
Melf + Dex	10/12 (83,3)	2,143 [0,281; 16,369]	13,3 [-31,2; 57,9]	1,190 [0,738; 1,920]	0,6241
Pom + Dex	7/10 (70,0)				
<b>Nicht-schwere UE (CTCAE Grad ≤ 2)</b>					
Melf + Dex	11/12 (91,7)	0,365 [0,013; 9,979]	-8,3 [-33,1; 16,5]	0,917 [0,773; 1,087]	1,0000
Pom + Dex	10/10 (100,0)				
<b>UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten</b>					
Melf + Dex	6/12 (50,0)	1,000 [0,187; 5,357]	0,0 [-51,1; 51,1]	1,000 [0,432; 2,315]	1,0000
Pom + Dex	5/10 (50,0)				
<b>UE, die zum Tode führten</b>					
Melf + Dex	4/12 (33,3)	1,167 [0,191; 7,116]	3,3 [-44,8; 51,5]	1,111 [0,322; 3,838]	1,0000
Pom + Dex	3/10 (30,0)				
Quelle: (3) a: Angegeben ist der Anteil der Patienten mit Ereignis. b: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für die RD wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet. c: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

**Jegliche UE**

In der Studie OCEAN trat im Verlauf der Studie bei 100,0 % der Patienten im Interventionsarm (Melf + Dex) und bei 100,0 % der Patienten im Vergleichsarm (Pom + Dex) mindestens ein UE auf. Demzufolge wurde kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet.

**SUE**

In der Studie OCEAN trat im Verlauf der Studie bei 58,3 % der Patienten im Interventionsarm (Melf + Dex) und bei 70,0 % der Patienten im Vergleichsarm (Pom + Dex) ein SUE auf. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,833 [0,445; 1,560]; p-Wert = 0,6749).

**Schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ )**

In der Studie OCEAN trat im Verlauf der Studie bei 83,3 % der Patienten im Interventionsarm (Melf + Dex) und bei 70,0 % der Patienten im Vergleichsarm (Pom + Dex) ein schweres UE auf. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,190 [0,738; 1,920]; p-Wert = 0,6241).

**Nicht-schwere UE (CTCAE Grad  $\leq 2$ )**

In der Studie OCEAN trat im Verlauf der Studie bei 91,7 % der Patienten im Interventionsarm (Melf + Dex) und bei 100,0 % der Patienten im Vergleichsarm (Pom + Dex) ein nicht-schweres UE auf. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,917 [0,773; 1,087]; p-Wert = 1,0000).

**UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten**

In der Studie OCEAN trat im Verlauf der Studie bei 50,0 % der Patienten im Interventionsarm (Melf + Dex) und bei 50,0 % der Patienten im Vergleichsarm (Pom + Dex) ein UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, auf. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,000 [0,432; 2,315]; p-Wert = 1,0000).

**UE, die zum Tode führten**

In der Studie OCEAN trat im Verlauf der Studie bei 33,3 % der Patienten im Interventionsarm (Melf + Dex) und bei 30,0 % der Patienten im Vergleichsarm (Pom + Dex) ein UE, das zum Tode führte, auf. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,111 [0,322; 3,838]; p-Wert = 1,0000).

**4.3.1.3.1.4.2 Detaildarstellung der UE nach SOC und PT - RCT**

Tabelle 4-57: Ergebnisse für die UE, die bei  $\geq 10$  % der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten, auf SOC- und PT-Ebene aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN	n/N (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>					
Melf + Dex	8/12 (66,7)	2,000 [0,356; 11,230]	16,7 [-33,4; 66,7]	1,333 [0,638; 2,788]	0,6656
Pom + Dex	5/10 (50,0)				
<b>PT: Anämie</b>					
Melf + Dex	7/12 (58,3)	2,100 [0,381; 11,589]	18,3 [-32,1; 68,7]	1,458 [0,595; 3,577]	0,6699
Pom + Dex	4/10 (40,0)				

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

OCEAN	n/N (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
PT: Neutropenie					
Melf + Dex	6/12 (50,0)	1,500 [0,275; 8,189]	10,0 [-40,7; 60,7]	1,250 [0,485; 3,222]	0,6914
Pom + Dex	4/10 (40,0)				
PT: Thrombozytopenie					
Melf + Dex	4/12 (33,3)	1,167 [0,191; 7,116]	3,3 [-44,8; 51,5]	1,111 [0,322; 3,838]	1,0000
Pom + Dex	3/10 (30,0)				
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,136 [0,006; 3,202]	-20,0 [-54,0; 14,0]	0,169 [0,009; 3,164]	0,1948
Pom + Dex	2/10 (20,0)				
PT: Vorhofflimmern					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,136 [0,006; 3,202]	-20,0 [-54,0; 14,0]	0,169 [0,009; 3,164]	0,1948
Pom + Dex	2/10 (20,0)				
PT: Herzinsuffizienz					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Dysfunktion des Sinusknoten					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>					
Melf + Dex	3/12 (25,0)	0,500 [0,081; 3,082]	-15,0 [-63,2; 33,2]	0,625 [0,181; 2,159]	0,6517
Pom + Dex	4/10 (40,0)				
PT: Abdominale Raumforderung					
Melf + Dex	2/12 (16,7)	5,000 [0,213; 117,213]	16,7 [-13,6; 46,9]	4,231 [0,226; 79,096]	0,4805
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
PT: Obstipation					
Melf + Dex	1/12 (8,3)	0,818 [0,045; 14,996]	-1,7 [-35,1; 31,8]	0,833 [0,059; 11,698]	1,0000
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Diarrhö					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Hämorrhoidalblutung					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				

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

OCEAN	n/N (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
PT: Übelkeit					
Melf + Dex	1/12 (8,3)	0,364 [0,028; 4,739]	-11,7 [-50,1; 26,8]	0,417 [0,044; 3,949]	0,5714
Pom + Dex	2/10 (20,0)				
PT: Ösophagusfistel					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Ösophagusblutung					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Ösophagitis					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>					
Melf + Dex	6/12 (50,0)	1,000 [0,187; 5,357]	0,0 [-51,1; 51,1]	1,000 [0,432; 2,315]	1,0000
Pom + Dex	5/10 (50,0)				
PT: Asthenie					
Melf + Dex	1/12 (8,3)	0,364 [0,028; 4,739]	-11,7 [-50,1; 26,8]	0,417 [0,044; 3,949]	0,5714
Pom + Dex	2/10 (20,0)				
PT: Ermüdung					
Melf + Dex	2/12 (16,7)	1,800 [0,139; 23,374]	6,7 [-30,6; 43,9]	1,667 [0,176; 15,797]	1,0000
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Unwohlsein					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Schmerz					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Plötzlicher Herztod					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				

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

OCEAN	n/N (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Erkrankungen des Immunsystems</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Nahrungsmittelallergie					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>					
Melf + Dex	5/12 (41,7)	0,714 [0,132; 3,868]	-8,3 [-59,2; 42,5]	0,833 [0,335; 2,075]	1,0000
Pom + Dex	5/10 (50,0)				
PT: Bronchitis					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Covid-19 Pneumonie					
Melf + Dex	2/12 (16,7)	0,800 [0,091; 7,002]	-3,3 [-45,0; 38,4]	0,833 [0,142; 4,898]	1,0000
Pom + Dex	2/10 (20,0)				
PT: Laryngitis					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Infektionen der unteren Atemwege					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Atemwegsinfektion					
Melf + Dex	1/12 (8,3)	0,818 [0,045; 14,996]	-1,7 [-35,1; 31,8]	0,833 [0,059; 11,698]	1,0000
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Infektion der oberen Atemwege					
Melf + Dex	1/12 (0,0)	0,818 [0,045; 14,996]	-1,7 [-35,1; 31,8]	0,833 [0,059; 11,698]	1,000
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
<b>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>					
Melf + Dex	3/12 (25,0)	3,000 [0,260; 34,575]	15,0 [-24,9; 54,9]	2,500 [0,306; 20,453]	0,5940
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Verletzung des Ösophagus					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				

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

OCEAN	n/N (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Untersuchungen</b>					
Melf + Dex	3/12 (25,0)	1,333 [0,176; 10,120]	5,0 [-39,0; 49,0]	1,250 [0,257; 6,070]	1,0000
Pom + Dex	2/10 (20,0)				
PT: SARS-CoV-2-Test positiv					
Melf + Dex	2/12 (16,7)	0,800 [0,091; 7,002]	-3,3 [-45,0; 38,4]	0,833 [0,142; 4,898]	1,0000
Pom + Dex	2/10 (20,0)				
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>					
Melf + Dex	4/12 (33,3)	1,167 [0,191; 7,116]	3,3 [-44,8; 51,5]	1,111 [0,322; 3,838]	1,0000
Pom + Dex	3/10 (30,0)				
PT: Hyperurikämie					
Melf + Dex	1/12 (8,3)	0,818 [0,045; 14,996]	-1,7 [-35,1; 31,8]	0,833 [0,059; 11,698]	1,0000
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Hypomagnesiämie					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,136 [0,006; 3,202]	-20,0 [-54,0; 14,0]	0,169 [0,009; 3,164]	0,1948
Pom + Dex	2/10 (20,0)				
PT: Tumorlysesyndrom					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>					
Melf + Dex	3/12 (25,0)	0,778 [0,119; 5,100]	-5,0 [-51,7; 41,7]	0,833 [0,213; 3,255]	1,0000
Pom + Dex	3/10 (30,0)				
PT: Arthralgie					
Melf + Dex	2/12 (16,7)	5,000 [0,213; 117,213]	16,7 [-13,6; 46,9]	4,231 [0,226; 79,096]	0,4805
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
PT: Raumforderung Axilla					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Brustschmerzen, die Skelettmuskulatur betreffend					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Nackenschmerzen					
Melf + Dex	1/12 (8,3)	0,818 [0,045; 14,996]	-1,7 [-35,1; 31,8]	0,833 [0,059; 11,698]	1,0000
Pom + Dex	1/10 (8,3)				

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

OCEAN	n/N (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
PT: Pathologische Fraktur					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
<b>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Myelodysplastisches Syndrom					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>					
Melf + Dex	1/12 (8,3)	0,364 [0,028; 4,739]	-11,7 [-50,1; 26,8]	0,417 [0,044; 3,949]	0,5714
Pom + Dex	2/10 (20,0)				
PT: Einseitige Lähmung					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Quadriparese					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Somnolenz					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
<b>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>					
Melf + Dex	2/12 (16,7)	1,800 [0,139; 23,374]	6,7 [-30,6; 43,9]	1,667 [0,176; 15,797]	1,0000
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Husten					
Melf + Dex	1/12 (8,3)	0,818 [0,045; 14,996]	-1,7 [-35,1; 31,8]	0,833 [0,059; 11,698]	1,0000
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
<b>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,086 [0,004; 1,900]	-30,0 [-67,6; 7,6]	0,121 [0,007; 2,095]	0,0779
Pom + Dex	3/10 (30,0)				
PT: Hyperhidrose					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				

OCEAN	n/N (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
PT: Ausschlag					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Makulöser Ausschlag					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
<b>SOC: Gefäßerkrankungen</b>					
Melf + Dex	2/12 (16,7)	1,800 [0,139; 23,374]	6,7 [-30,6; 43,9]	1,667 [0,176; 15,797]	1,0000
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Tiefe Venenthrombose					
Melf + Dex	2/12 (16,7)	1,800 [0,139; 23,374]	6,7 [-30,6; 43,9]	1,667 [0,176; 15,797]	1,0000
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Thrombophlebitis					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
Quelle: (3) a: Angegeben ist der Anteil der Patienten mit Ereignis. b: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für die RD wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet. c: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

In der Tabelle 4-57 sind die Ergebnisse für UE, die bei  $\geq 10$  % der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten, auf SOC- und PT-Ebene dargestellt. Die am häufigsten auftretenden UE betreffen Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems (66,7 % im Interventionsarm und 50,0 % im Vergleichsarm), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (50,0 % im Interventionsarm und 50,0 % im Vergleichsarm), und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (41,7 % im Interventionsarm und 50,0 % im Vergleichsarm). Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm beobachtet werden.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für die SUE, die bei  $\geq 5\%$  der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten, auf SOC- und PT-Ebene aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN	n/N (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Vorhofflimmern					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Herzinsuffizienz					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Dysfunktion des Sinusknoten					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>					
Melf + Dex	2/12 (16,7)	1,800 [0,139; 23,374]	6,7 [-30,6; 43,9]	1,667 [0,176; 15,797]	1,0000
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Abdominale Raumforderung					
Melf + Dex	2/12 (16,7)	5,000 [0,213; 117,213]	16,7 [-13,6; 46,9]	4,231 [0,226; 79,096]	0,4805
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
PT: Ösophagusblutung					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Ösophagitis					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>					
Melf + Dex	1/12 (8,3)	0,818 [0,045; 14,996]	-1,7 [-35,1; 31,8]	0,833 [0,059; 11,698]	1,0000
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustands					
Melf + Dex	1/12 (8,3)	2,739 [0,100; 74,872]	8,3 [-16,5; 33,1]	2,538 [0,115; 56,250]	1,0000
Pom + Dex	0/10 (0,0)				

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

OCEAN	n/N (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
<b>PT: Plötzlicher Herztod</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>					
Melf + Dex	3/12 (25,0)	1,333 [0,176; 10,120]	1,250 [0,257; 6,070]	5,0 [-39,0; 49,0]	1,0000
Pom + Dex	2/10 (20,0)				
<b>PT: Covid-19 Pneumonie</b>					
Melf + Dex	2/12 (16,7)	0,800 [0,091; 7,002]	-3,3 [-45,0; 38,4]	0,833 [0,142; 4,898]	1,0000
Pom + Dex	2/10 (20,0)				
<b>PT: Parainfluenzavirus-Infektion</b>					
Melf + Dex	1/12 (8,3)	2,739 [0,100; 74,872]	8,3 [-16,5; 33,1]	2,538 [0,115; 56,250]	1,0000
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
<b>PT: Pneumonie</b>					
Melf + Dex	1/12 (8,3)	2,739 [0,100; 74,872]	8,3 [-16,5; 33,1]	2,538 [0,115; 56,250]	1,0000
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
<b>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>					
Melf + Dex	1/12 (8,3)	0,818 [0,045; 14,996]	-1,7 [-35,1; 31,8]	0,833 [0,059; 11,698]	1,0000
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
<b>PT: Fraktur der Hüfte</b>					
Melf + Dex	1/12 (8,3)	2,739 [0,100; 74,872]	8,3 [-16,5; 33,1]	2,538 [0,115; 56,250]	1,0000
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
<b>PT: Verletzung des Ösophagus</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
<b>PT: Komplikation nach einem Eingriff</b>					
Melf + Dex	1/12 (8,3)	2,739 [0,100; 74,872]	8,3 [-16,5; 33,1]	2,538 [0,115; 56,250]	1,0000
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
<b>PT: Tumorlysesyndrom</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				

OCEAN	n/N (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Pathologische Fraktur					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
<b>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Myelodysplastisches Syndrom					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
<b>SOC: Gefäßerkrankungen</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Tiefe Venenthrombose					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
Quelle: (3) a: Angegeben ist der Anteil der Patienten mit Ereignis b: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für die RD wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet. c: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

In der Tabelle 4-58 sind die Ergebnisse für SUE, die bei  $\geq 5$  % der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten, auf SOC- und PT-Ebene dargestellt. Die am häufigsten auftretenden SUE betrafen Infektionen und parasitäre Erkrankungen, (25,0 % im Interventionsarm und 20,0 % im Vergleichsarm) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (16,7 % im Interventionsarm und 10,0 % im Vergleichsarm). Es treten für kein SUE statistisch signifikante Unterschiede zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm auf.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für die schweren UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ), die bei  $\geq 5\%$  der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten, auf SOC- und PT-Ebene aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN	n/N (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>					
Melf + Dex	7/12 (58,3)	1,400 [0,259; 7,582]	8,3 [-42,5; 59,2]	1,167 [0,533; 2,552]	1,0000
Pom + Dex	5/10 (50,0)				
PT: Anämie					
Melf + Dex	4/12 (33,3)	2,000 [0,282; 14,198]	13,3 [-32,2; 58,9]	1,667 [0,381; 7,288]	0,6462
Pom + Dex	2/10 (20,0)				
PT: Lymphopenie					
Melf + Dex	1/12 (8,3)	2,739 [0,100; 74,872]	8,3 [-16,5; 33,1]	2,538 [0,115; 56,250]	1,0000
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
PT: Neutropenie					
Melf + Dex	6/12 (50,0)	1,500 [0,275; 8,189]	10,0 [-40,7; 60,7]	1,250 [0,485; 3,222]	0,6914
Pom + Dex	4/10 (40,0)				
PT: Thrombozytopenie					
Melf + Dex	4/12 (33,3)	4,500 [0,413; 49,077]	23,3 [-18,3; 65,0]	3,333 [0,440; 25,235]	0,3233
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Herzinsuffizienz					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Dysfunktion des Sinusknoten					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>					
Melf + Dex	2/12 (16,7)	1,800 [0,139; 23,374]	6,7 [-30,6; 43,9]	1,667 [0,176; 15,797]	1,0000
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Abdominale Raumforderung					
Melf + Dex	2/12 (16,7)	5,000 [0,213; 117,213]	16,7 [-13,6; 46,9]	4,231 [0,226; 79,096]	0,4805
Pom + Dex	0/10 (0,0)				

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

OCEAN	n/N (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
PT: Ösophagusblutung					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Ösophagitis					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>					
Melf + Dex	1/12 (8,3)	0,818 [0,045; 14,996]	-1,7 [-35,1; 31,8]	0,833 [0,059; 11,698]	1,0000
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustands					
Melf + Dex	1/12 (8,3)	2,739 [0,100; 74,872]	8,3 [-16,5; 33,1]	2,538 [0,115; 56,250]	1,0000
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
PT: Plötzlicher Herztod					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>					
Melf + Dex	3/12 (25,0)	3,000 [0,260; 34,575]	15,0 [-24,9; 54,9]	2,500 [0,306; 20,453]	0,5940
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Covid-19 Pneumonie					
Melf + Dex	2/12 (16,7)	1,800 [0,139; 23,374]	6,7 [-30,6; 43,9]	1,667 [0,176; 15,797]	1,0000
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Zystitis					
Melf + Dex	1/12 (8,3)	2,739 [0,100; 74,872]	8,3 [-16,5; 33,1]	2,538 [0,115; 56,250]	1,0000
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
PT: Parainfluenzavirus-Infektion					
Melf + Dex	1/12 (8,3)	2,739 [0,100; 74,872]	8,3 [-16,5; 33,1]	2,538 [0,115; 56,250]	1,0000
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
PT: Pneumonie					
Melf + Dex	1/12 (8,3)	2,739 [0,100; 74,872]	8,3 [-16,5; 33,1]	2,538 [0,115; 56,250]	1,0000
Pom + Dex	0/10 (0,0)				

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

OCEAN	n/N (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>					
Melf + Dex	1/12 (8,3)	0,818 [0,045; 14,996]	-1,7 [-35,1; 31,8]	0,833 [0,059; 11,698]	1,0000
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Fraktur der Hüfte					
Melf + Dex	1/12 (8,3)	2,739 [0,100; 74,872]	8,3 [-16,5; 33,1]	2,538 [0,115; 56,250]	1,0000
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
PT: Verletzung des Ösophagus					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Komplikation nach einem Eingriff					
Melf + Dex	1/12 (8,3)	2,739 [0,100; 74,872]	8,3 [-16,5; 33,1]	2,538 [0,115; 56,250]	1,0000
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
<b>SOC: Untersuchungen</b>					
Melf + Dex	1/12 (8,3)	2,739 [0,100; 74,872]	8,3 [-16,5; 33,1]	2,538 [0,115; 56,250]	1,0000
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
PT: Thrombozytenzahl vermindert					
Melf + Dex	1/12 (8,3)	2,739 [0,100; 74,872]	8,3 [-16,5; 33,1]	2,538 [0,115; 56,250]	1,0000
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
<b>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>					
Melf + Dex	2/12 (16,7)	1,800 [0,139; 23,374]	6,7 [-30,6; 43,9]	1,667 [0,176; 15,797]	1,0000
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Hyperglykämie					
Melf + Dex	1/12 (8,3)	2,739 [0,100; 74,872]	8,3 [-16,5; 33,1]	2,538 [0,115; 56,250]	1,0000
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
PT: Hyperurikämie					
Melf + Dex	1/12 (8,3)	2,739 [0,100; 74,872]	8,3 [-16,5; 33,1]	2,538 [0,115; 56,250]	1,0000
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
PT: Tumorlysesyndrom					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				

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

OCEAN	n/N (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Pathologische Fraktur					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
<b>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Myelodysplastisches Syndrom					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
PT: Quadriparese					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
Quelle: (3) a: Angegeben ist der Anteil der Patienten mit Ereignis b: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für die RD wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet. c: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

In der Tabelle 4-59 sind die Ergebnisse für schwere UE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ), die bei  $\geq 5$  % der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten, auf SOC- und PT-Ebene dargestellt. Die am häufigsten auftretenden schweren UE betrafen Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems (58,3 % im Interventionsarm und 50,0 % im Vergleichsarm), und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (25,0 % im Interventionsarm und 10,0 % im Vergleichsarm). Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm beobachtet werden.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für UE, die bei  $\geq 10$  Patienten und  $\geq 1$  % der Patienten in mindestens einem Studienarm auftraten, auf SOC- und PT-Ebene aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN	n/N (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	ARR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
<b>SOC</b>					
Melf + Dex	Es trat auf SOC-Ebene in keinem Arm ein UE bei $\geq 10$ Patienten auf.				
Pom + Dex					
<b>PT</b>					
Melf + Dex	Es trat auf PT-Ebene in keinem Arm ein UE bei $\geq 10$ Patienten auf.				
Pom + Dex					
Quelle: (3) a: Angegeben ist der Anteil der Patienten mit Ereignis b: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für die RD wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet. c: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Es trat weder auf SOC-Ebene noch auf PT-Ebene in einem Arm ein UE bei  $\geq 10$  Patienten auf.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN	n/N (%) <sup>a</sup>
<b>SOC: Herzerkrankungen</b>	
Melf + Dex	0/12 (0,0)
Pom + Dex	1/10 (10,0)
<b>PT: Herzinsuffizienz</b>	
Melf + Dex	0/12 (0,0)
Pom + Dex	1/10 (10,0)
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Melf + Dex	2/12 (16,7)
Pom + Dex	1/10 (10,0)
<b>PT: Abdominale Raumforderung</b>	
Melf + Dex	2/12 (16,7)
Pom + Dex	0/10 (0,0)
<b>PT: Ösophagusfistel</b>	
Melf + Dex	0/12 (0,0)
Pom + Dex	1/10 (10,0)

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

OCEAN	n/N (%) <sup>a</sup>
PT: Ösophagitis	
Melf + Dex	0/12 (0,0)
Pom + Dex	1/10 (10,0)
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Melf + Dex	1/12 (8,3)
Pom + Dex	1/10 (10,0)
PT: Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	
Melf + Dex	1/12 (8,3)
Pom + Dex	0/10 (0,0)
PT: Plötzlicher Herztod	
Melf + Dex	0/12 (0,0)
Pom + Dex	1/10 (10,0)
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Melf + Dex	1/12 (8,3)
Pom + Dex	1/10 (10,0)
PT: COVID-19 Pneumonie	
Melf + Dex	1/12 (8,3)
Pom + Dex	1/10 (10,0)
<b>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	
Melf + Dex	1/12 (8,3)
Pom + Dex	1/10 (10,0)
PT: Fraktur der Hüfte	
Melf + Dex	1/12 (8,3)
Pom + Dex	0/10 (0,0)
PT: Verletzung des Ösophagus	
Melf + Dex	0/12 (0,0)
Pom + Dex	1/10 (10,0)
PT: Komplikation nach einem Eingriff	
Melf + Dex	1/12 (8,3)
Pom + Dex	0/10 (0,0)
<b>SOC: Untersuchungen</b>	
Melf + Dex	0/12 (0,0)
Pom + Dex	1/10 (10,0)
PT: SARS-CoV-2-Test positiv	
Melf + Dex	0/12 (0,0)
Pom + Dex	1/10 (10,0)

OCEAN	n/N (%) <sup>a</sup>
<b>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	
Melf + Dex	0/12 (0,0)
Pom + Dex	1/10 (10,0)
PT: Myelodysplastisches Syndrom	
Melf + Dex	0/12 (0,0)
Pom + Dex	1/10 (10,0)
<b>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Melf + Dex	1/12 (8,3)
Pom + Dex	0/10 (0,0)
PT: Schwindelgefühl	
Melf + Dex	1/12 (8,3)
Pom + Dex	0/10 (0,0)
Quelle: (3) a: Angegeben ist der Anteil der Patienten mit Ereignis Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

In der Tabelle 4-61 sind die Ergebnisse für UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, auf SOC- und PT-Ebene dargestellt. Die am häufigsten auftretenden UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, betrafen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (16,7 % im Interventionsarm und 10,0 % im Vergleichsarm), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (8,3 % im Interventionsarm und 10,0 % im Vergleichsarm), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (8,3 % im Interventionsarm und 10,0 % im Vergleichsarm), und Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (8,3 % im Interventionsarm und 10,0 % im Vergleichsarm).

Tabelle 4-62: Ergebnisse für UE, die zum Tode führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN	n/N (%) <sup>a</sup>
<b>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Melf + Dex	2/12 (16,7)
Pom + Dex	0/10 (0,0)
PT: Abdominale Raumforderung	
Melf + Dex	2/12 (16,7)
Pom + Dex	0/10 (0,0)

OCEAN	n/N (%) <sup>a</sup>
<b>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Melf + Dex	0/12 (0,0)
Pom + Dex	1/10 (10,0)
PT: Plötzlicher Herztod	
Melf + Dex	0/12 (0,0)
Pom + Dex	1/10 (10,0)
<b>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Melf + Dex	1/12 (8,3)
Pom + Dex	1/10 (10,0)
PT: COVID-19 Pneumonie	
Melf + Dex	1/12 (8,3)
Pom + Dex	1/10 (10,0)
<b>SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	
Melf + Dex	1/12 (8,3)
Pom + Dex	0/10 (0,0)
PT: Komplikation nach einem Eingriff	
Melf + Dex	1/12 (8,3)
Pom + Dex	0/10 (0,0)
<b>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	
Melf + Dex	0/12 (0,0)
Pom + Dex	1/10 (10,0)
PT: Myelodysplastisches Syndrom	
Melf + Dex	0/12 (0,0)
Pom + Dex	1/10 (10,0)
Quelle: (3) a: Angegeben ist der Anteil der Patienten mit Ereignis Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

In der Tabelle 4-62 sind die Ergebnisse für UE, die zum Tode führten, auf SOC- und PT-Ebene dargestellt. Die am häufigsten auftretenden UE, die zum Tode führten, betrafen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (16,7 % im Interventionsarm und 0,0 % im Vergleichsarm), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (8,3 % im Interventionsarm und 10,0 % im Vergleichsarm).

**4.3.1.3.1.4.3 AESI/SMQ – RCT**

In der OCEAN-Studie wurden folgende AESI/SMQ a priori definiert: Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Infektionen und Hämorrhagie. Diese werden im Folgenden detailliert dargestellt.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Neutropenie (AESI/SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN	n/N (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	ARR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Jegliche Neutropenie</b>					
Melf + Dex	6/12 (50,0)	1,500 [0,275; 8,189]	10,0 [-40,7; 60,7]	1,250 [0,485; 3,222]	0,6914
Pom + Dex	4/10 (40,0)				
<b>Schwerwiegende Neutropenie</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	-	-	-	-
Pom + Dex	0/12 (0,0)				
<b>Schwere Neutropenie (CTCAE Grad ≥ 3)</b>					
Melf + Dex	6/12 (50,0)	1,500 [0,275; 8,189]	10,0 [-40,7; 60,7]	1,250 [0,485; 3,222]	0,6914
Pom + Dex	4/10 (40,0)				
<b>Nicht-schwere Neutropenie (CTCAE Grad ≤ 2)</b>					
Melf + Dex	2/12 (16,7)	0,467 [0,061; 3,565]	-13,3 [-57,9; 31,2]	0,556 [0,114; 2,698]	0,6241
Pom + Dex	3/10 (30,0)				
Quelle: (3) a: Angegeben ist der Anteil der Patienten mit Ereignis. b: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für die RD wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet. c: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

In der Tabelle 4-63 sind die Ergebnisse für das AESI Neutropenie dargestellt. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm beobachtet werden.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Thrombozytopenie (AESI/SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN	n/N (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	ARR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Jegliche Thrombozytopenie</b>					
Melf + Dex	5/12 (41,7)	1,667 [0,283; 9,822]	11,7 [-37,3; 60,6]	1,389 [0,436; 4,428]	0,6749
Pom + Dex	3/10 (30,0)				
<b>Schwerwiegende Thrombozytopenie</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	-	-	-	-
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
<b>Schwere Thrombozytopenie (CTCAE Grad ≥ 3)</b>					
Melf + Dex	5/12 (41,7)	6,429 [0,605; 68,312]	31,7 [-11,0; 74,4]	4,167 [0,577; 30,065]	0,1619
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
<b>Nicht-schwere Thrombozytopenie (CTCAE Grad ≤ 2)</b>					
Melf + Dex	5/12 (41,7)	1,667 [0,283; 9,822]	11,7 [-37,3; 60,6]	1,389 [0,436; 4,428]	0,6749
Pom + Dex	3/10 (30,0)				
Quelle: (3)					
a: Angegeben ist der Anteil der Patienten mit Ereignis					
b: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für die RD wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet.					
c: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

In der Tabelle 4-64 sind die Ergebnisse für das AESI Thrombozytopenie dargestellt. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm beobachtet werden.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Anämie (AESI/SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN	n/N (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	ARR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Jegliche Anämie</b>					
Melf + Dex	7/12 (58,3)	2,100 [0,381; 11,589]	18,3 [-32,1; 68,7]	1,458 [0,595; 3,577]	0,6699
Pom + Dex	4/10 (40,0)				
<b>Schwerwiegende Anämie</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	-	-	-	-
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
<b>Schwere Anämie (CTCAE Grad ≥ 3)</b>					
Melf + Dex	4/12 (33,3)	2,000 [0,282; 14,198]	13,3 [-32,2; 58,9]	1,667 [0,381; 7,288]	0,6462
Pom + Dex	2/10 (20,0)				
<b>Nicht-schwere Anämie (CTCAE Grad ≤ 2)</b>					
Melf + Dex	6/12 (50,0)	2,333 [0,400; 13,609]	20,0 [-29,3; 69,3]	1,667 [0,553; 5,022]	0,4149
Pom + Dex	3/10 (30,0)				
Quelle: (3)					
a: Angegeben ist der Anteil der Patienten mit Ereignis					
b: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für die RD wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet.					
c: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

In der Tabelle 4-65 sind die Ergebnisse für das AESI Anämie dargestellt. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm beobachtet werden.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für febrile Neutropenie (AESI/SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN	n/N (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	ARR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Jegliche febrile Neutropenie</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	-	-	-	-
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
<b>Schwerwiegende febrile Neutropenie</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	-	-	-	-
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
<b>Schwere febrile Neutropenie (CTCAE Grad ≥ 3)</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	-	-	-	-
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
<b>Nicht-schwere febrile Neutropenie (CTCAE Grad ≤ 2)</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	-	-	-	-
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
Quelle: (3) a: Angegeben ist der Anteil der Patienten mit Ereignis b: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für die RD wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet. c: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

In der Tabelle 4-66 sind die Ergebnisse für das AESI febrile Neutropenie dargestellt. Es trat keine febrile Neutropenie auf.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Infektion (AESI/SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN	n/N (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	ARR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Jegliche Infektion</b>					
Melf + Dex	5/12 (41,7)	0,714 [0,132; 3,868]	-8,3 [-59,2; 42,5]	0,833 [0,335; 2,075]	1,0000
Pom + Dex	5/10 (50,0)				
<b>Schwerwiegende Infektion</b>					
Melf + Dex	3/12 (25,0)	1,333 [0,176; 10,120]	5,0 [-39,0; 49,0]	1,250 [0,257; 6,070]	1,0000
Pom + Dex	2/10 (20,0)				
<b>Schwere Infektion (CTCAE Grad ≥ 3)</b>					
Melf + Dex	3/12 (25,0)	3,000 [0,260; 34,575]	15,0 [-24,9; 54,9]	2,500 [0,306; 20,453]	0,5940
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
<b>Nicht-schwere Infektion (CTCAE Grad ≤ 2)</b>					
Melf + Dex	3/12 (25,0)	0,500 [0,081; 3,082]	-15,0 [-63,2; 33,2]	0,625 [0,181; 2,159]	0,6517
Pom + Dex	4/10 (40,0)				
Quelle: (3)					
a: Angegeben ist der Anteil der Patienten mit Ereignis					
b: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für die RD wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet.					
c: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

In der Tabelle 4-67: sind die Ergebnisse für das AESI Infektion dargestellt. In der Studie OCEAN zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-68: Ergebnisse für infektiöse Pneumonie (breite SMQ) (AESI/SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN	n/N (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	ARR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Jegliche infektiöse Pneumonie (broad)</b>					
Melf + Dex	2/12 (16,7)	0,800 [0,091; 7,002]	-3,3 [-45,0; 38,4]	0,833 [0,142; 4,898]	1,0000
Pom + Dex	2/12 (20,0)				
<b>Schwerwiegende infektiöse Pneumonie (broad)</b>					
Melf + Dex	1/12 (8,3)	2,739 [0,100; 74,872]	8,3 [-16,5; 33,1]	2,538 [0,115; 56,250]	1,0000
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
<b>Schwere infektiöse Pneumonie (broad) (CTCAE Grad ≥ 3)</b>					
Melf + Dex	1/12 (8,3)	2,739 [0,100; 74,872]	8,3 [-16,5; 33,1]	2,538 [0,115; 56,250]	1,0000
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
<b>Nicht-schwere infektiöse Pneumonie (broad) (CTCAE Grad ≤ 2)</b>					
Melf + Dex	1/12 (8,3)	0,364 [0,028; 4,739]	-11,7 [-50,1; 26,8]	0,417 [0,044; 3,949]	0,5714
Pom + Dex	2/10 (20,0)				
Quelle: (3)					
a: Angegeben ist der Anteil der Patienten mit Ereignis					
b: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für die RD wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet.					
c: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

In der Tabelle 4-68: sind die Ergebnisse für das AESI infektiöse Pneumonie (breite SMQ) dargestellt. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm beobachtet werden.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für infektiöse Pneumonie (enge SMQ) (AESI/SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN	n/N (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	ARR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Jegliche infektiöse Pneumonie (narrow)</b>					
Melf + Dex	1/12 (8,3)	2,739 [0,100; 74,872]	8,3 [-16,5; 33,1]	2,538 [0,115; 56,250]	1,0000
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
<b>Schwerwiegende infektiöse Pneumonie (narrow)</b>					
Melf + Dex	1/12 (8,3)	2,739 [0,100; 74,872]	8,3 [-16,5; 33,1]	2,538 [0,115; 56,250]	1,0000
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
<b>Schwere infektiöse Pneumonie (narrow) (CTCAE Grad ≥ 3)</b>					
Melf + Dex	1/12 (8,3)	2,739 [0,100; 74,872]	8,3 [-16,5; 33,1]	2,538 [0,115; 56,250]	1,0000
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
<b>Nicht-schwere infektiöse Pneumonie (narrow) (CTCAE Grad ≤ 2)</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	-	-	-	-
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
Quelle: (3) a: Angegeben ist der Anteil der Patienten mit Ereignis b: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für die RD wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet. c: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

In der Tabelle 4-69 sind die Ergebnisse für das AESI infektiöse Pneumonie (enge SMQ) dargestellt. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm beobachtet werden.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Hämorrhagie (AESI/SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN	n/N (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	ARR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Jegliche Hämorrhagie</b>					
Melf + Dex	1/12 (8,3)	0,364 [0,028; 4,739]	-11,7 [-50,1; 26,8]	0,417 [0,044; 3,949]	0,5714
Pom + Dex	2/10 (20,0)				
<b>Schwerwiegende Hämorrhagie</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
<b>Schwere Hämorrhagie (CTCAE Grad ≥ 3)</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
<b>Nicht-schwere Hämorrhagie (CTCAE Grad ≤ 2)</b>					
Melf + Dex	1/12 (8,3)	0,818 [0,045; 14,996]	-1,7 [-35,1; 31,8]	0,833 [0,059; 11,698]	1,0000
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
Quelle: (3)					
a: Angegeben ist der Anteil der Patienten mit Ereignis.					
b: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für die RD wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet.					
c: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

In der Tabelle 4-70 sind die Ergebnisse für das AESI Hämorrhagie dargestellt. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm beobachtet werden.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Thrombozytopenie als Begleiterscheinung einer Hämorrhagie (AESI/SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN	n/N (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	ARR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Jegliche Thrombozytopenie als Begleiterscheinung einer Hämorrhagie</b>					
Melf + Dex	1/12 (8,3)	0,818 [0,045; 14,996]	-1,7 [-35,1; 31,8]	0,833 [0,059; 11,698]	1,0000
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
<b>Schwerwiegende Thrombozytopenie als Begleiterscheinung einer Hämorrhagie</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	-	-	-	-
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
<b>Schwere Thrombozytopenie als Begleiterscheinung einer Hämorrhagie (CTCAE Grad ≥ 3)</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	-	-	-	-
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
<b>Nicht-schwere Thrombozytopenie als Begleiterscheinung einer Hämorrhagie (CTCAE Grad ≤ 2)</b>					
Melf + Dex	1/12 (8,3)	0,818 [0,045; 14,996]	-1,7 [-35,1; 31,8]	0,833 [0,059; 11,698]	1,0000
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
Quelle: (3)					
a: Angegeben ist der Anteil der Patienten mit Ereignis.					
b: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für die RD wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet.					
c: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

In der Tabelle 4-71 sind die Ergebnisse für das AESI Thrombozytopenie dargestellt. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm beobachtet werden.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Neutropenie als Begleiterscheinung einer Infektion (AESI/SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN	n/N (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	ARR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Jegliche Neutropenie als Begleiterscheinung einer Infektion</b>					
Melf + Dex	2/12 (16,7)	5,000 [0,213; 117,213]	16,7 [-13,6; 46,9]	4,231 [0,226; 79,096]	0,4805
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
<b>Schwerwiegende Neutropenie als Begleiterscheinung einer Infektion</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	-	-	-	-
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
<b>Schwere Neutropenie als Begleiterscheinung einer Infektion (CTCAE Grad ≥ 3)</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	-	-	-	-
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
<b>Nicht-schwere Neutropenie als Begleiterscheinung einer Infektion (CTCAE Grad ≤ 2)</b>					
Melf + Dex	2/12 (16,7)	5,000 [0,213; 117,213]	16,7 [-13,6; 46,9]	4,231 [0,226; 79,096]	0,4805
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
Quelle: (3) a: Angegeben ist der Anteil der Patienten mit Ereignis. b: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für die RD wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet. c: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

In der Tabelle 4-72 sind die Ergebnisse für das AESI Neutropenie als Begleiterscheinung einer Infektion dargestellt. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm beobachtet werden.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Thromboembolie (AESI/SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN	n/N (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	ARR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Jegliche Thromboembolie</b>					
Melf + Dex	2/12 (16,7)	0,800 [0,091; 7,002]	-3,3 [-45,0; 38,4]	0,833 [0,142; 4,898]	1,0000
Pom + Dex	2/10 (20,0)				
<b>Schwerwiegende Thromboembolie</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
<b>Schwere Thromboembolie (CTCAE Grad ≥ 3)</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
<b>Nicht-schwere Thromboembolie (CTCAE Grad ≤ 2)</b>					
Melf + Dex	2/12 (16,7)	0,800 [0,091; 7,002]	-3,3 [-45,0; 38,4]	0,833 [0,142; 4,898]	1,0000
Pom + Dex	2/10 (20,0)				
Quelle: (3)					
a: Angegeben ist der Anteil der Patienten mit Ereignis.					
b: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für die RD wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet.					
c: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

In der Tabelle 4-73 sind die Ergebnisse für das AESI Thromboembolie dargestellt. In der Studie OCEAN zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Blutungen des zentralen Nervensystems (ZNS) (AESI/SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN	n/N (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	ARR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Jegliche ZNS-Blutung</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	-	-	-	-
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
<b>Schwerwiegende ZNS-Blutung</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	-	-	-	-
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
<b>Schwere ZNS-Blutung (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>)</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	-	-	-	-
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
<b>Nicht-schwere ZNS-Blutung (CTCAE Grad <math>\leq 2</math>)</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	-	-	-	-
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
Quelle: (3) a: Angegeben ist der Anteil der Patienten mit Ereignis. b: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für die RD wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet. c: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

In der Tabelle 4-74 sind die Ergebnisse für das AESI ZNS-Blutungen dargestellt. In der Studie OCEAN traten in keinem der Behandlungsarme ZNS-Blutungen auf.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für sekundäres Primärmalignom (AESI/SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN	n/N (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	ARR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Jegliches sekundäres Primärmalignom</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
<b>Schwerwiegendes sekundäres Primärmalignom</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
<b>Schweres sekundäres Primärmalignom (CTCAE Grad ≥ 3)</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
<b>Nicht-schweres sekundäres Primärmalignom (CTCAE Grad ≤ 2)</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	-	-	-	-
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
Quelle: (3) a: Angegeben ist der Anteil der Patienten mit Ereignis. b: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für die RD wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet. c: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

In der Tabelle 4-75 sind die Ergebnisse für das AESI sekundäres Primärmalignom dargestellt. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm beobachtet werden.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Myelodysplastisches Syndrom (AESI/SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN	n/N (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	ARR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Jegliches Myelodysplastisches Syndrom</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
<b>Schwerwiegendes Myelodysplastisches Syndrom</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
<b>Schweres Myelodysplastisches Syndrom (CTCAE Grad ≥ 3)</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
<b>Nicht-schweres Myelodysplastisches Syndrom (CTCAE Grad ≤ 2)</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	-	-	-	-
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
Quelle: (3)					
a: Angegeben ist der Anteil der Patienten mit Ereignis.					
b: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für die RD wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet.					
c: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

In der Tabelle 4-76 sind die Ergebnisse für das AESI Myelodysplastisches Syndrom dargestellt. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm beobachtet werden.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Periphere Neuropathie (AESI/SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN	n/N (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	ARR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Jegliche Periphere Neuropathie</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	-	-	-	-
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
<b>Schwerwiegende Periphere Neuropathie</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	-	-	-	-
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
<b>Schwere Periphere Neuropathie (CTCAE Grad ≥ 3)</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	-	-	-	-
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
<b>Nicht-schwere Periphere Neuropathie (CTCAE Grad ≤ 2)</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	-	-	-	-
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
Quelle: (3) a: Angegeben ist der Anteil der Patienten mit Ereignis. b: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für die RD wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet. c: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

In der Tabelle 4-77 sind die Ergebnisse für das AESI periphere Neutropenie dargestellt. In der Studie OCEAN trat in keinem Behandlungsarm eine periphere Neutropenie auf.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Tachyarrhythmie (AESI/SMQ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

OCEAN	n/N (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	ARR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Jegliche Tachyarrhythmie</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,136 [0,006; 3,202]	-20,0 [-54,0; 14,0]	0,169 [0,009; 3,164]	0,1948
Pom + Dex	2/10 (20,0)				
<b>Schwerwiegende Tachyarrhythmie</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,253 [0,009; 6,937]	-10,0 [-37,8; 17,8]	0,282 [0,013; 6,250]	0,4545
Pom + Dex	1/10 (10,0)				
<b>Schwere Tachyarrhythmie (CTCAE Grad ≥ 3)</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	-	-	-	-
Pom + Dex	0/10 (0,0)				
<b>Nicht-schwere Tachyarrhythmie (CTCAE Grad ≤ 2)</b>					
Melf + Dex	0/12 (0,0)	0,136 [0,006; 3,202]	-20,0 [-54,0; 14,0]	0,169 [0,009; 3,164]	0,1948
Pom + Dex	2/10 (20,0)				
Quelle: (3)					
a: Angegeben ist der Anteil der Patienten mit Ereignis.					
b: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für die RD wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet.					
c: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

In der Tabelle 4-78 sind die Ergebnisse für das AESI Tachyarrhythmie dargestellt. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Interventionsarm und dem Vergleichsarm beobachtet werden.

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

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

#### 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.*

Tabelle 4-79: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	Geschlecht	Krankheitsschwere nach ISS
OCEAN		
Mortalität		
OS	○	○
Morbidität		
CBR	○	○
PFS	○	○
Sicherheit (UE)		
Gesamtrate SUE	○	○
Gesamtrate schwere UE	○	○
Gesamtrate nicht schwere UE	○	○
Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten	○	○
AESI Anämie	○	○
AESI Neutropenie	○	○
AESI schwere Neutropenie	○	○
AESI Infektionen	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.		

Zur Untersuchung möglicher Effektmodifikationen, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Melf + Dex beeinflussen, wurden Subgruppenanalysen zu den gemäß G-BA Verfo geforderten Merkmalen Geschlecht und Krankheitsschwere bzw. -stadium (ISS-Stadium) durchgeführt. Es sind nur Subgruppenanalysen dargestellt, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen. Aufgrund der geringen Patientenzahl in der Zielpopulation, zwölf Patienten im Interventionsarm und zehn Patienten im Vergleichsarm, können keine Subgruppenanalysen zum Alter und zur Herkunft dargestellt werden. Nähere Angaben zur Methodik sind in Abschnitt 4.2.5.2 zu finden.

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-80 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 4-80: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die OCEAN-Studie und Effektmodifikatoren

Endpunkt OCEAN	Geschlecht Interaktionsterm <sup>a</sup>	Krankheitsschwere nach ISS Interaktionsterm <sup>a</sup>
Mortalität		
OS	n. b.	n. b.
Morbidität		
CBR	n. b.	n. b.
PFS	0,7593	n. b.
Sicherheit (UE)		
Gesamtrate SUE	n. b.	n. b.
Gesamtrate schwere UE	n. b.	n. b.
Gesamtrate nicht-schwere UE	0,3043	0,4077
Gesamtrate UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	n. b.	n. b.
AESI Anämie	n. b.	n. b.
AESI Neutropenie	n. b.	n. b.
AESI schwere Neutropenie	n. b.	n. b.
AESI Infektionen	n. b.	n. b.
Quelle: (3) a: Der Interaktionstest p-Wert wird auf Basis des Cochran-Q-Test ermittelt. Der Cochran-Q-Test wird nur durchgeführt, wenn es in einer Subgruppe mindestens 10 Patienten mit Ereignissen gibt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

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

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

#### 4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen zur Mortalität (OS) – RCT

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) <sup>a</sup>	Median <sup>b</sup> [Min; Max]	HR [95 %-KI] <sup>c</sup>	p-Wert
Geschlecht					
Interaktionstest <sup>d</sup> p = n. b.					
Weiblich	Melf + Dex	1/4 (25,0)	-	-	-
	Pom + Dex	3/7 (42,9)	-		
Männlich	Melf + Dex	5/8 (62,5)	-	-	-
	Pom + Dex	1/3 (33,3)	-		
Krankheitsschwere nach ISS					
Interaktionstest <sup>d</sup> p = n. b.					
Stadium I	Melf + Dex	1/6 (16,7)	-	-	-
	Pom + Dex	3/6 (50,0)	-		
Stadium II oder III	Melf + Dex	5/6 (83,3)	-	-	-
	Pom + Dex	1/4 (25,0)	-		
Quelle: (3)					
a: Angegeben ist der Anteil der Patienten mit Ereignis.					
b: Angegeben ist die Dauer in Monaten bis zum Eintritt des Ereignisses.					
c: Das 95 %-KI wurde für das HR nach dem Cox-Model und für den Median nach der Brookmeyer/Cowley Methode berechnet.					
d: Der Interaktionstest p-Wert wird auf Basis des Cochran-Q-Test ermittelt. Der Cochran-Q-Test wird nur durchgeführt, wenn es in einer Subgruppe mindestens 10 Patienten mit Ereignissen gibt.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Es konnten für keinen Endpunkt statistische signifikante Unterschiede in den Subgruppenkategorien „Geschlecht“ und „Krankheitsschwere“ gezeigt werden.

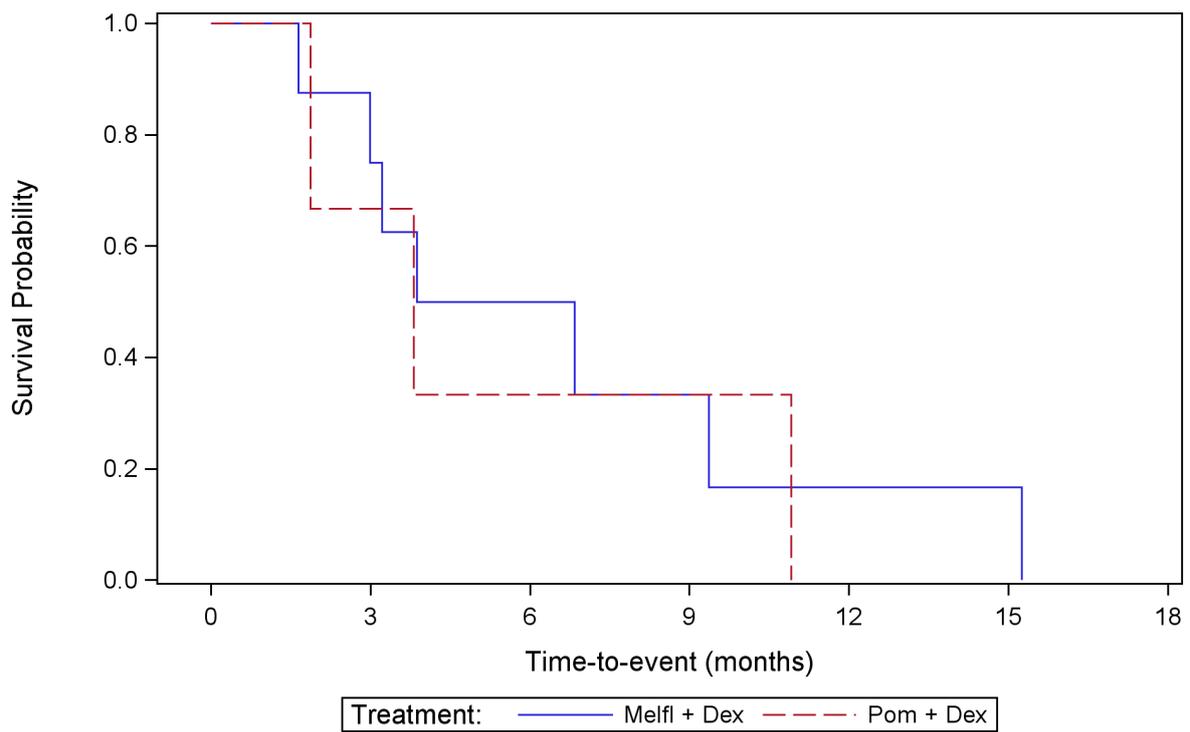
**4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen zur Morbidität – RCT**

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtrate CBR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
<b>Geschlecht</b>						
Interaktionstest <sup>d</sup> p = n. b.						
Weiblich	Melf + Dex	2/4 (50,0)	-	-	-	-
	Pom + Dex	2/7 (28,6)				
Männlich	Melf + Dex	5/8 (62,5)	-	-	-	-
	Pom + Dex	2/3 (66,7)				
<b>Krankheitsschwere nach ISS</b>						
Interaktionstest <sup>d</sup> p = n. b.						
Stadium I	Melf + Dex	5/6 (83,3)	-	-	-	-
	Pom + Dex	2/6 (33,3)				
Stadium II oder III	Melf + Dex	2/6 (33,3)	-	-	-	-
	Pom + Dex	2/4 (50,0)				
Quelle: (3)						
a: Angegeben ist der Anteil der Patienten mit Ereignis.						
b: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für die RD wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet.						
c: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer.						
d: Der Interaktionstest p-Wert wird auf Basis des Cochran-Q-Test ermittelt. Der Cochran-Q-Test wird nur durchgeführt, wenn es in einer Subgruppe mindestens 10 Patienten mit Ereignissen gibt.						
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

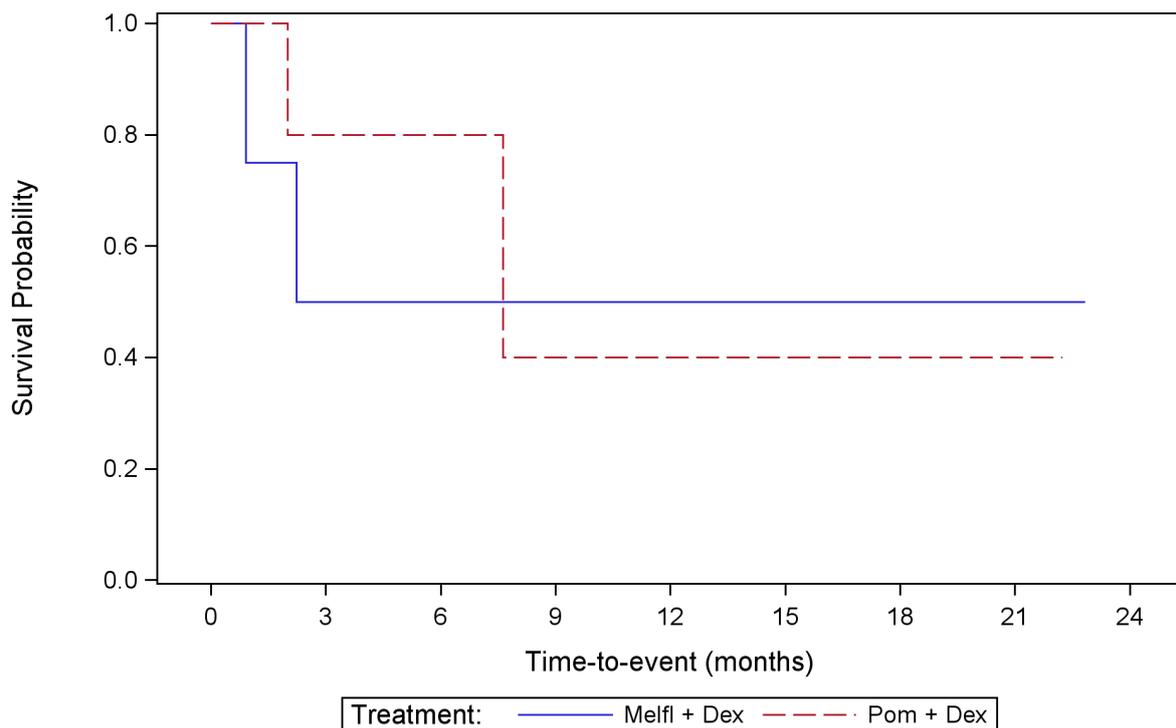
Subgruppe	Behandlung	n/N (%) <sup>a</sup>	Median <sup>b</sup> [Min; Max]	HR [95 %-KI] <sup>c</sup>	p-Wert
Geschlecht					
Interaktionstest <sup>d</sup> p = 0,7593					
Weiblich	Melf + Dex	2/4 (50,0)	NE	1,405 [0,194; 10,094]	0,7354
	Pom + Dex	2/7 (28,6)	7,6 [2,0; NE]		
Männlich	Melf + Dex	7/8 (87,5)	5,4 [1,6; 15,2]	0,797 [0,194; 3,277]	0,7532
	Pom + Dex	3/3 (100,0)	3,8 [1,9; 10,9]		
Krankheitsschwere nach ISS					
Interaktionstest <sup>d</sup> p = n. b.					
Stadium I	Melf + Dex	4/6 (66,7)	-	-	-
	Pom + Dex	3/6 (50,0)	-		
Stadium II oder III	Melf + Dex	5/6 (83,3)	-	-	-
	Pom + Dex	2/4 (50,0)	-		
Quelle: (3)					
a: Angegeben ist der Anteil der Patienten mit Ereignis.					
b: Angegeben ist die Dauer in Monaten bis zum Eintritt des Ereignisses.					
c: Das 95 %-KI wurde für das HR nach dem Cox-Model und für den Median nach der Brookmeyer/Cowley Methode berechnet.					
d: Der Interaktionstest p-Wert wird auf Basis des Cochran-Q-Test ermittelt. Der Cochran-Q-Test wird nur durchgeführt, wenn es in einer Subgruppe mindestens 10 Patienten mit Ereignissen gibt.					
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					



Melfl + Dex	8	6	3	2	1	1	0
Pom + Dex	3	2	1	1	0		

Abbildung 4-28: KM-Kurve für PFS (Subgruppe: männlich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (3)



Melfl + Dex	4	2	2	2	2	1	1	1	0
Pom + Dex	7	3	2	1	1	1	1	1	0

Abbildung 4-29: KM-Kurve für PFS (Subgruppe: weiblich) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Quelle: (3)

Es konnten für keinen Endpunkt statistische signifikante Unterschiede in den Subgruppenkategorien „Geschlecht“ und „Krankheitsschwere“ gezeigt werden.

#### 4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen zur HRQoL – RCT

Aufgrund der geringen Patientenzahlen in der PRO-Population konnten keine Subgruppenanalysen zur HRQoL durchgeführt werden.

**4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen zur Sicherheit (UE) – RCT**

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtrate SUE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
Geschlecht						
Interaktionstest <sup>d</sup> p = n. b.						
Weiblich	Melf + Dex	3/4 (75,0)	-	-	-	-
	Pom + Dex	4/7 (57,1)				
Männlich	Melf + Dex	4/8 (50,0)	-	-	-	-
	Pom + Dex	3/3 (100,0)				
Krankheitsschwere nach ISS						
Interaktionstest <sup>d</sup> p = n. b.						
Stadium I	Melf + Dex	2/6 (33,3)	-	-	-	-
	Pom + Dex	4/6 (66,7)				
Stadium II oder III	Melf + Dex	5/6 (83,3)	-	-	-	-
	Pom + Dex	3/4 (75,0)				
Quelle: (3)						
a: Angegeben ist der Anteil der Patienten mit Ereignis.						
b: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für die RD wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet.						
c: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer.						
d: Der Interaktionstest p-Wert wird auf Basis des Cochran-Q-Test ermittelt. Der Cochran-Q-Test wird nur durchgeführt, wenn es in einer Subgruppe mindestens 10 Patienten mit Ereignissen gibt.						
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtrate schwere UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
Geschlecht						
Interaktionstest <sup>d</sup> p = n. b.						
Weiblich	Melf + Dex	4/4 (100,0)	-	-	-	-
	Pom + Dex	5/7 (71,4)	-	-	-	-
Männlich	Melf + Dex	6/8 (75,0)	-	-	-	-
	Pom + Dex	2/3 (66,7)	-	-	-	-
Krankheitsschwere nach ISS						
Interaktionstest <sup>d</sup> p = n. b.						
Stadium I	Melf + Dex	5/6 (83,3)	-	-	-	-
	Pom + Dex	4/6 (66,7)	-	-	-	-
Stadium II oder III	Melf + Dex	5/6 (83,3)	-	-	-	-
	Pom + Dex	3/4 (75,0)	-	-	-	-
Quelle: (3)						
a: Angegeben ist der Anteil der Patienten mit Ereignis.						
b: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für die RD wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet.						
c: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer.						
d: Der Interaktionstest p-Wert wird auf Basis des Cochran-Q-Test ermittelt. Der Cochran-Q-Test wird nur durchgeführt, wenn es in einer Subgruppe mindestens 10 Patienten mit Ereignissen gibt.						
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtrate nicht-schwere UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
Geschlecht						
Interaktionstest <sup>d</sup> p = 0,3043						
Weiblich	Melf + Dex	3/4 (75,0)	0,156 <sup>e</sup> [0,005; 4,865]	-25,0 [-87,1; 37,1]	0,750 [0,426; 1,321]	0,3636
	Pom + Dex	7/7 (100,0)				
Männlich	Melf + Dex	8/8 (100,0)	2,429 <sup>e</sup> [0,040; 148,432]	0,0	1,079 <sup>e</sup> [0,721; 1,615]	NE
	Pom + Dex	3/3 (100,0)				
Krankheitsschwere nach ISS						
Interaktionstest <sup>d</sup> p = 0,4077						
Stadium I	Melf + Dex	5/6 (83,3)	0,282 <sup>e</sup> [0,009; 8,418]	-16,7 [-63,2; 29,8]	0,833 [0,583; 1,192]	1,0000
	Pom + Dex	6/6 (100,0)				
Stadium II oder III	Melf + Dex	6/6 (100,0)	1,444 <sup>e</sup> [0,024; 87,163]	0,0	1,032 <sup>e</sup> [0,722; 1,475]-	NE
	Pom + Dex	4/4 (100,0)				
Quelle: (3)						
a: Angegeben ist der Anteil der Patienten mit Ereignis.						
b: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für die RD wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet.						
c: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer.						
d: Der Interaktionstest p-Wert wird auf Basis des Cochran-Q-Test ermittelt. Der Cochran-Q-Test wird nur durchgeführt, wenn es in einer Subgruppe mindestens 10 Patienten mit Ereignissen gibt.						
e: Um eine statistische Berechnung der Effektschätzer durchzuführen, wurde in der Vierfeldertafel 0,5 in jeder Zelle addiert.						
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtrate UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
Geschlecht						
Interaktionstest <sup>d</sup> p = n. b.						
Weiblich	Melf + Dex	1/4 (25,0)	-	-	-	-
	Pom + Dex	3/7 (42,9)	-	-	-	-
Männlich	Melf + Dex	5/8 (62,5)	-	-	-	-
	Pom + Dex	2/3 (66,7)	-	-	-	-
Krankheitsschwere nach ISS						
Interaktionstest <sup>d</sup> p = n. b.						
Stadium I	Melf + Dex	2/6 (33,3)	-	-	-	-
	Pom + Dex	2/6 (33,3)	-	-	-	-
Stadium II oder III	Melf + Dex	4/6 (66,7)	-	-	-	-
	Pom + Dex	3/4 (75,0)	-	-	-	-
Quelle: (3)						
a: Angegeben ist der Anteil der Patienten mit Ereignis.						
b: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für die RD wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet.						
c: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer.						
d: Der Interaktionstest p-Wert wird auf Basis des Cochran-Q-Test ermittelt. Der Cochran-Q-Test wird nur durchgeführt, wenn es in einer Subgruppe mindestens 10 Patienten mit Ereignissen gibt.						
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt AESI Anämie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Geschlecht</b>						
Interaktionstest <sup>d</sup> p = n. b.						
Weiblich	Melf + Dex	2/4 (50,0)	-	-	-	-
	Pom + Dex	3/7 (42,9)	-	-	-	-
Männlich	Melf + Dex	5/8 (62,5)	-	-	-	-
	Pom + Dex	1/3 (33,3)	-	-	-	-
<b>Krankheitsschwere nach ISS</b>						
Interaktionstest <sup>d</sup> p = n. b.						
Stadium I	Melf + Dex	2/6 (33,3)	-	-	-	-
	Pom + Dex	2/6 (33,3)	-	-	-	-
Stadium II oder III	Melf + Dex	5/6 (83,3)	-	-	-	-
	Pom + Dex	2/4 (50,0)	-	-	-	-
Quelle: (3)						
a: Angegeben ist der Anteil der Patienten mit Ereignis.						
b: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für die RD wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet.						
c: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer.						
d: Der Interaktionstest p-Wert wird auf Basis des Cochran-Q-Test ermittelt. Der Cochran-Q-Test wird nur durchgeführt, wenn es in einer Subgruppe mindestens 10 Patienten mit Ereignissen gibt.						
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt AESI Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
Geschlecht						
Interaktionstest <sup>d</sup> p = n. b.						
Weiblich	Melf + Dex	2/4 (50,0)	-	-	-	-
	Pom + Dex	4/7 (57,1)	-	-	-	-
Männlich	Melf + Dex	4/8 (50,0)	-	-	-	-
	Pom + Dex	0/3 (0,0)	-	-	-	-
Krankheitsschwere nach ISS						
Interaktionstest <sup>d</sup> p = n. b.						
Stadium I	Melf + Dex	2/6 (33,3)	-	-	-	-
	Pom + Dex	3/6 (50,0)	-	-	-	-
Stadium II oder III	Melf + Dex	4/6 (66,7)	-	-	-	-
	Pom + Dex	1/4 (25,0)	-	-	-	-
Quelle: (3)						
a: Angegeben ist der Anteil der Patienten mit Ereignis.						
b: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für die RD wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet.						
c: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer.						
d: Der Interaktionstest p-Wert wird auf Basis des Cochran-Q-Test ermittelt. Der Cochran-Q-Test wird nur durchgeführt, wenn es in einer Subgruppe mindestens 10 Patienten mit Ereignissen gibt.						
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Tabelle 4-90: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt AESI schwere Neutropenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Geschlecht</b>						
Interaktionstest <sup>d</sup> p = n. b.						
Weiblich	Melf + Dex	2/4 (50,0)	-	-	-	-
	Pom + Dex	4/7 (57,1)	-	-	-	-
Männlich	Melf + Dex	4/8 (50,0)	-	-	-	-
	Pom + Dex	0/3 (0,0)	-	-	-	-
<b>Krankheitsschwere nach ISS</b>						
Interaktionstest <sup>d</sup> p = n. b.						
Stadium I	Melf + Dex	2/6 (33,3)	-	-	-	-
	Pom + Dex	3/6 (50,0)	-	-	-	-
Stadium II oder III	Melf + Dex	4/6 (66,7)	-	-	-	-
	Pom + Dex	1/4 (25,0)	-	-	-	-
Quelle: (3)						
a: Angegeben ist der Anteil der Patienten mit Ereignis.						
b: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für die RD wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet.						
c: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer.						
d: Der Interaktionstest p-Wert wird auf Basis des Cochran-Q-Test ermittelt. Der Cochran-Q-Test wird nur durchgeführt, wenn es in einer Subgruppe mindestens 10 Patienten mit Ereignissen gibt.						
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Tabelle 4-91: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Endpunkt AESI Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Behandlung	n/N (%) <sup>a</sup>	OR [95 %-KI] <sup>b</sup>	RD [95 %-KI] <sup>b</sup>	RR [95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Geschlecht</b>						
Interaktionstest <sup>d</sup> p = n. b.						
Weiblich	Melf + Dex	2/4 (50,0)	-	-	-	-
	Pom + Dex	3/7 (42,9)				
Männlich	Melf + Dex	3/8 (37,5)	-	-	-	-
	Pom + Dex	2/3 (66,7)				
<b>Krankheitsschwere nach ISS</b>						
Interaktionstest <sup>d</sup> p = n. b.						
Stadium I	Melf + Dex	3/6 (50,0)	-	-	-	-
	Pom + Dex	3/6 (50,0)				
Stadium II oder III	Melf + Dex	2/6 (33,3)	-	-	-	-
	Pom + Dex	2/4 (50,0)				
Quelle: (3)						
a: Angegeben ist der Anteil der Patienten mit Ereignis.						
b: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für die RD wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet.						
c: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer.						
d: Der Interaktionstest p-Wert wird auf Basis des Cochran-Q-Test ermittelt. Der Cochran-Q-Test wird nur durchgeführt, wenn es in einer Subgruppe mindestens 10 Patienten mit Ereignissen gibt.						
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Es konnten für keinen Endpunkt statistische signifikante Unterschiede in den Subgruppenkategorien „Geschlecht“ und „Krankheitsschwere“ gezeigt werden.

**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).

Tabelle 4-92: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten RCT und der dazugehörigen Quellen

<b>OCEAN-Studie</b>
Studienunterlagen <ul style="list-style-type: none"> <li>• CSR (22)</li> <li>• PRO Reporting for the OP-103 OCEAN Trial (61)</li> <li>• CSP (21)</li> <li>• SAP (23)</li> <li>• Nachberechnungen zu Melflufen (Studie OCEAN) (3)</li> </ul>
Studienregister <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinicaltrials.gov (NCT03151811) (56)</li> <li>• EU-CTR (2016-003517-95) (57)</li> <li>• ICTRP (NCT03151811, EUCTR2016-003517-95-HU) (58, 59)</li> </ul>
Publikationen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schjesvold et al. 2020 (54)</li> <li>• Schjesvold et al. 2022 (55)</li> </ul>
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 4-93: 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 4-94: 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 4-95: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

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 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<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 4-97: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

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

#### **4.3.2.1.4 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

##### **4.3.2.1.4.1 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 4.3.1.3.1.4.**

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 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 4-98: 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 4-99: 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 4-100: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-101: 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 4.3.1.3.1.4.*

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

##### 4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-102: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
HORIZON (NCT02963493)	ja	ja	abgeschlossen	12/2016 - 11/2021	• Melf + Dex
O-12-M1 (NCT01897714)	nein	ja	abgeschlossen	07/2013 - 03/2020	• Melf + Dex • Melf
BRIDGE (NCT03639610)	nein	ja	abgeschlossen	08/2018 - 12/2021	• Melf + Dex
O-05-100 (EUCTR2005-002901-22)	nein	ja	abgeschlossen	07/2006 - 09/2011	• J1
PORT (NCT04412707)	nein	ja	abgeschlossen	08/2020 - 01/2022	• Melf + Dex (i. v. peripher) • Melf + Dex (i. v. zentral)
a: Studie ist noch nicht abgeschlossen, daher handelt es sich um einen voraussichtlichen Studienzeitraum.					

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

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

Stand der Information: 11.07.2022.

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

Tabelle 4-103: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
O-12-M1 (NCT01897714)	Es handelt sich um eine Phase I/IIa-Studie, die primär der Dosisfindung diene.
BRIDGE (NCT03639610)	Die Population (Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) entspricht nicht den Einschlusskriterien.
O-05-100 (EUCTR2005-002901-22)	Die Intervention (J1-Drug, 25 mg bis 130 mg) entspricht nicht den Einschlusskriterien.
LIGHTHOUSE (NCT04649060)	Die Intervention (Melf + Dex + Dara) entspricht nicht den Einschlusskriterien.
PORT (NCT04412707)	Die Studie diene der Erhebung von PK- und Safety-Daten bei unterschiedlicher Applikationsweise (peripher vs. zentral).
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

#### 4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

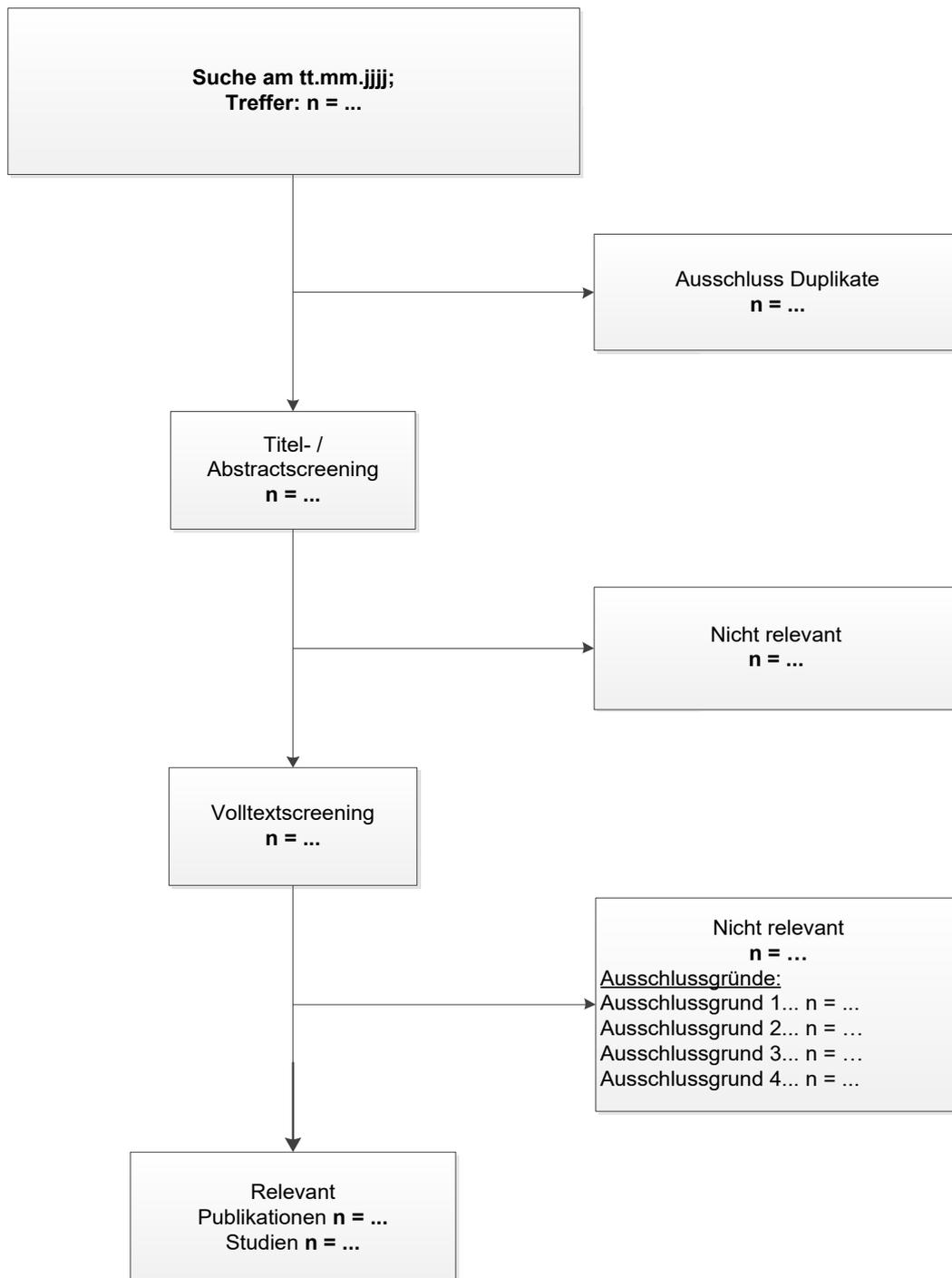


Abbildung 4-30: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

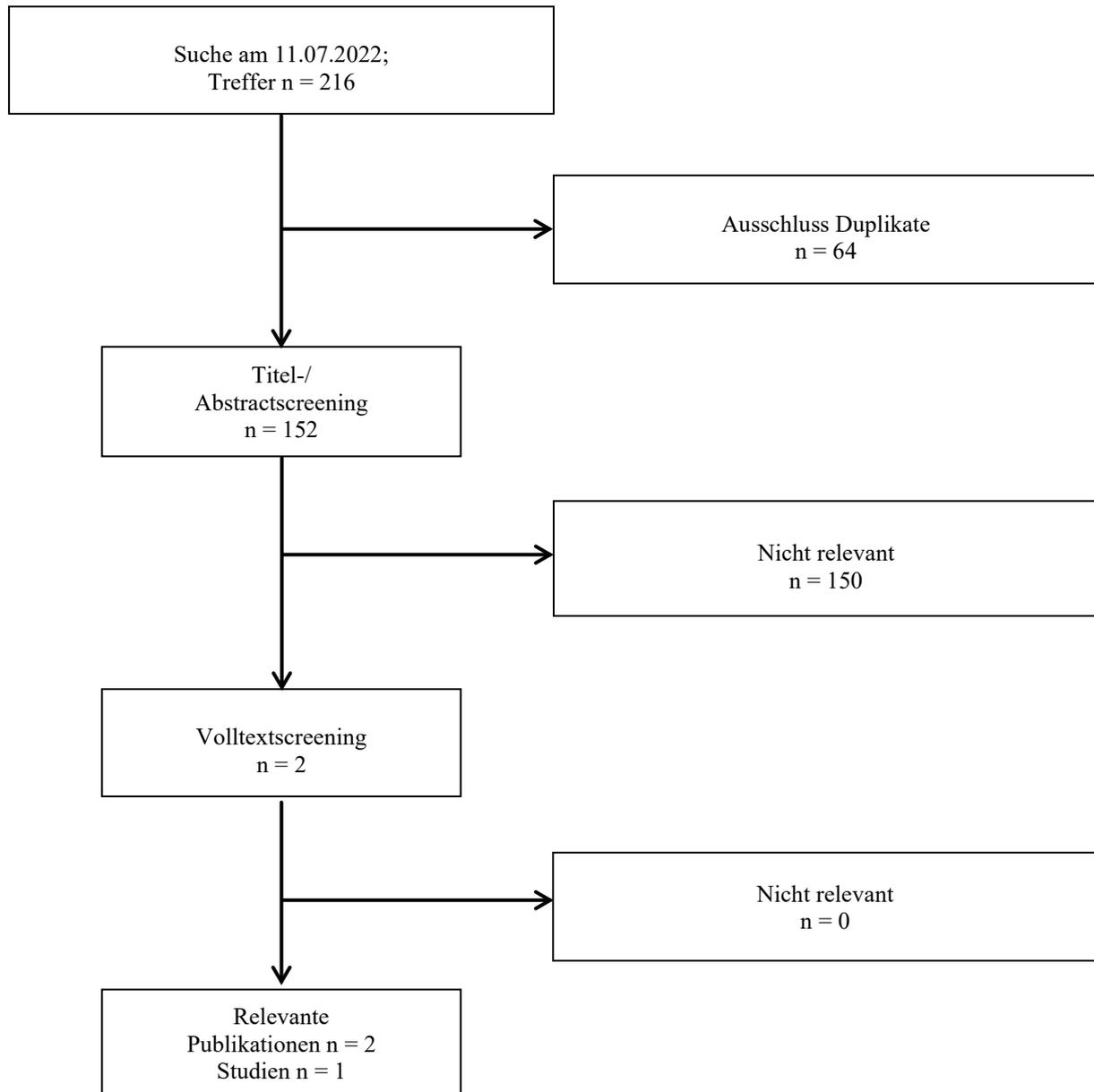


Abbildung 4-31: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche fand am 11.07.2022 statt und erzielte insgesamt 216 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate ( $n = 64$ ) wurden Titel und Abstract der verbleibenden 152 Publikationen unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Einschlusskriterien gesichtet.

Auf Basis der bibliografischen Literaturrecherche wurden zwei Publikationen (62, 63) als relevant eingestuft und auf deren Basis eine Studie (HORIZON, NCT02963493) in die Bewertung eingeschlossen.

**4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

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

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

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

Tabelle 4-104: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen 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)
HORIZON	<b>Clinicaltrials.gov</b> NCT02963493 (64) <b>EU-CTR</b> 2016-000965-21 (65) <b>ICTRP</b> NCT02963493, EUCTR2016-000965-21-ES, EUCTR2016-000965-21-FR (66, 67)	ja	ja (62, 63)	abgeschlossen
<p>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.</p>				

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

Stand der Information: 11.07.2022

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

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

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

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

Tabelle 4-105: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen 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)
Nicht zutreffend				
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 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 11.07.2022

#### 4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) 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 4.3.2.3.4 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 4-106: Studienpool – weitere Untersuchungen 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])
HORIZON	ja	ja	nein	ja (15)	<b>Clinicaltrials.gov</b> NCT02963493 (64) <b>EU-CTR</b> 2016-000965-21 (65) <b>ICTRP</b> NCT02963493, 2016-000965-21-ES, 2016-000965-21-FR (66, 67)	ja (62, 63)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

#### **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.***

##### **4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

Tabelle 4-107: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 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
HORIZON	einarmige, nicht verblindete, Phase II Studie	<b>ITT-Population</b> erwachsene Patienten mit RRMM, die vorher mindestens zwei Therapielinien, darunter ein IMiD und einen PI, erhalten haben und refraktär gegenüber Pom und/oder einem anti- CD38-mAK sind  <b>TCR-Population</b> Studienteilnehmer, die refraktär oder intolerant gegenüber mindestens einem IMiD, einem PI und einem anti-CD38- mAK sind	<b>ITT-Population</b> N = 157  <b>TCR-Population</b> N = 119	<b>Studiendauer</b> ereignisgesteuert (Behandlung bis Krankheitsprogression nach IMWG-Kriterien oder Studienabbruch) Follow-Up nach Behandlungsende • PFS: bis PD • OS: nach PD oder dem Beginn einer Folgetherapie für 24 Monate  <b>Datenschnitte</b> • Primäre Analyse für Interim-CSR: 14.01.2020 • Finaler Datenschnitt: 02.02.2022	<b>Studienorte</b> 17 Standorte weltweit (Frankreich, Italien, Spanien, USA) <b>Zeitraum</b> 12/2016 – 11/2021	<b>Primärer Endpunkt<sup>a</sup></b> • ORR <b>Weitere Endpunkte<sup>a</sup></b> • PFS • OS • Ansprechen ○ ORR ○ CBR ○ DOR • Symptomatik (EORTC-QLQ- C30) • Gesundheitszustand (EQ-5D- 3L VAS) • HRQoL (EORTC-QLQ-C30) • Sicherheit ○ UE ○ SUE ○ UE CTCAE Grad 3 oder 4 ○ UE CTCAE Grad 5 ○ UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten ○ AESI/SMQ
Quelle: (15, 24, 26) a: Genauere Angaben zur Erhebung und Auswertung sind den Tabellen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunktes in Abschnitt 4.3.2.3.3 zu entnehmen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Tabelle 4-108: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Behandlung	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
HORIZON	<b>28 Tage-Zyklen</b> <b>Melflufen (i. v.):</b> 40 mg Alle Zyklen: Tag 1 + <b>Dexamethason:</b> Patienten < 75 Jahre: 40 mg Patienten ≥ 75 Jahre: 20 mg Alle Zyklen: Tag 1, 8, 15, 22	<b>Erforderliche Begleittherapien</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Patienten im gebärfähigen Alter: Kontrazeption</li> </ul> <b>Empfohlene Begleittherapien</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumocystis-Prophylaxe</li> <li>• Emesis-Prophylaxe</li> <li>• Supportive Behandlung, einschließlich der Transfusion von Blut und Blutprodukten, Antibiotika, Antidiarrhoika, Analgetika usw. sowie ggf. prophylaktische Behandlung des Tumorlysesyndroms</li> <li>• Bisphosphonat-Therapie wenn indiziert</li> <li>• Antimikrobielle Prophylaxe bei CMV-Infektion und Neutropenien</li> <li>• Antivirale und antifungale Prophylaxe sollte in Betracht gezogen werden</li> </ul>
Quelle: (15, 24, 25) Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Tabelle 4-109: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HORIZON	TCR-Population
<b>Demographische Charakteristika</b>	
<b>Alter (Jahre)</b>	
MW (SD)	64,7 (9,46)
Median (Min; Max)	65,0 (35; 86)
<b>Altersgruppen (Jahre), n/N (%)</b>	
< 65 Jahre	59/119 (49,6)
65 bis < 75 Jahre	41/119 (34,5)
≥ 75 Jahre	19/119 (16,0)
<b>Geschlecht, n/N (%)</b>	
Männlich	70/119 (58,8)
Weiblich	49/119 (41,2)
<b>Abstammung, n/N (%)</b>	
Asiatisch	1/116 (0,9)
Schwarz oder Afroamerikaner	8/116 (6,9)
Weiß	97/116 (83,6)
Hawaiianer oder pazifischer Insulaner	1/116 (0,9)
Andere	2/116 (1,7)

<b>HORIZON</b>	<b>TCR-Population</b>
Unbekannt	7/116 (6,0)
Nicht berichtet	3
<b>ECOG PS, n/N (%)</b>	
0	26/119 (21,8)
1	75/119 (63,0)
2	17/119 (14,3)
3	1/119 (0,8)
<b>Myelom-spezifische Krankheitscharakteristika</b>	
<b>Zeit seit Erstdiagnose (Jahre)</b>	
MW (SD)	6,7 (3,38)
Median (Min; Max)	6,2 (0,7; 24,6)
<b>ISS-Stadium bei Studienbeginn, n/N (%)</b>	
I	41/117 (35,0)
II	36/117 (30,8)
III	36/117 (30,8)
Unbekannt	4/117 (3,4)
Fehlend	2
<b>Knochenläsionen bei Studienbeginn, n/N (%)</b>	
Ja	101/119 (84,9)
Nein	18/119 (15,1)
<b>Extramedulläre Erkrankung bei Studienbeginn, n/N (%)</b>	
Ja	50/119 (42,0)
Nein	69/119 (58,0)
<b>Zytopenetische Risikogruppe basierend auf FISH bei Studienbeginn, n/N (%)</b>	
Hoch	41/119 (34,5)
Standard	52/119 (43,7)
Unbekannt	26/119 (21,8)
<b>Vorherige Therapien des MM</b>	
<b>Vorherige autologe SCT</b>	
Patienten mit mind. einer SCT, n/N (%)	81/119 (68,1)
MW Anzahl SCT pro Patient (SD)	0,9 (0,84)
Median Anzahl SCT pro Patient (Min; Max)	1,0 (0; 4)
<b>Vortherapien</b>	
MW Anzahl Vortherapien pro Patient (SD)	5,5 (1,87)
Median Anzahl Vortherapien pro Patient (Min; Max)	5,0 (2; 12)
Patienten mit zwei Vortherapien, n/N (%)	2/119 (1,7)

<b>HORIZON</b>	<b>TCR-Population</b>
Patienten mit drei Vortherapien, n/N (%)	15/119 (12,6)
Patienten mit vier Vortherapien, n (%)	14/119 (11,8)
Patienten mit mehr als vier Vortherapien, n (%)	88/119 (73,9)
<b>Patienten mit mindestens einer Vortherapie der jeweiligen Substanz(-klasse), n/N (%)</b>	
Alkylanzien	111/119 (93,3)
Anti-CD38-mAK	119/119 (100,0)
IMiD	119/119 (100,0)
PI	119/119 (100,0)
Andere	119/119 (100,0)
<b>Patienten, die bei mindestens einer Vortherapie refraktär gegenüber der jeweiligen Substanz(-klasse) waren, n/N (%)</b>	
Alkylanzien	75/119 (63,0)
Anti-CD38-mAK	119/119 (100,0)
IMiD	116/119 (97,5)
PI	115/119 (96,6)
Andere	119/119 (100,0)
Quelle: (26)	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

### **Studiendesign**

Bei der HORIZON-Studie handelt es sich um eine einarmige, nicht verblindete Phase II-Studie. Sie stellt die pivotale Studie zur Zulassung von Melf + Dex im AWG „Melphalanflufenamid ist in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit MM angezeigt, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD und einem anti-CD38-mAK refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer SZT sollte die Zeit bis zur Progression nach der

Transplantation mindestens drei Jahre betragen.“ dar. Die individuelle Studiendauer war gemäß CSP ereignisgesteuert. Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität oder der Entscheidung von Patient/Prüfarzt die Behandlung zu beenden. Nach Behandlungsende gingen die Studienteilnehmer in ein PFS-Follow-Up über, gefolgt von einem 24-monatigem OS-Follow-Up. Zur Auswertung der Studienergebnisse wurden zwei Datenschnitte angefertigt. Auf Basis des ersten Datenschnittes (14.01.2020) wurde ein Interim-CSR erstellt. Am 02.02.2022 erfolgte ein zweiter Datenschnitt, welcher den finalen Datenschnitt für die Studie HORIZON darstellt. Die Ergebnisse des finalen Datenschnitts werden im Dossier präsentiert. Bei der HORIZON-Studie handelt es sich um eine multizentrische Studie, die an 17 Standorten in Frankreich, Italien, Spanien und den USA, im Zeitraum von 12/2016 – 11/2021 durchgeführt wurde. Primärer Endpunkt der Studie war die ORR. Darüber hinaus wurden verschiedene weitere Endpunkte erhoben, welche den Nutzendimensionen Morbidität, Mortalität, HRQoL und Sicherheit zugeordnet werden können. Im Dossier dargestellt werden die folgenden Endpunkte: OS, PFS, Ansprechen (CBR, DOR), Symptomatik (erhoben anhand der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30), Gesundheitszustand (erhoben anhand der EQ-5D-3L VAS), HRQoL (erhoben anhand der globalen Skala und der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30) und UE (in verschiedenen Auswertungen).

### **Studienintervention**

Im Rahmen der HORIZON-Studie wurde eine Kombinationstherapie von Melf + Dex verabreicht, die in 28 Tage-Zyklen erfolgte. Melflufen wurde dabei mittels eines zentralen Katheters über eine Dauer von 30 Minuten in einer Dosierung von 40 mg an Tag 1 eines jeden Zyklus gegeben. Die Applikation von Dexamethason erfolgte an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden Zyklus. Die Dosis von Dexamethason betrug für Patienten < 75 Jahren 40 mg und für Patienten ≥ 75 Jahren 20 mg.

### **Charakterisierung der Studienpopulationen**

Entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien des CSP umfasste die HORIZON-Studie erwachsene Patienten mit RRMM, die mindestens zwei vorherige Therapielinien, darunter ein IMiD und einen PI, erhalten haben und refraktär gegenüber Pomalidomid und/oder einem anti-CD38-mAK sind (ITT-Population, N = 157).

Im CSP waren zudem verschiedene Subpopulationen von besonderem Interesse präspezifiziert, einschließlich der im Dossier dargestellten TCR-Population (N = 119). Die Daten zur TCR-Population werden als supportive Evidenz zur Nutzenbewertung von Melf + Dex herangezogen. Gemäß Definition umfasst die TCR-Population jene Studienteilnehmer, die refraktär oder intolerant gegenüber mindestens einem IMiD, einem PI und einem anti-CD38-mAK waren. Es handelt sich um stark vorbehandelte Patienten, von denen 68,1 % bereits mindestens eine vorherige autologe SCT erhalten und bei Baseline im Median fünf Vortherapien hatten. 97,5 % der TCR-Population waren zudem refraktär gegenüber einem IMiD, 96,6 % gegenüber einem PI und 100 % gegenüber einem anti-CD38-mAK. 63,0% der TCR-Population waren darüber hinaus in mindestens einer Vortherapie refraktär gegenüber Alkylanzien.

Das mediane Alter der Patienten innerhalb der TCR-Population betrug 65 Jahre, wobei 58,8 % männlich und 41,2 % weiblich waren. Die Mehrheit der Patienten war weiß (83,6 %). 63,0 % zeigte bei Studienbeginn einen ECOG PS von eins. Bei Studienbeginn wiesen die Patienten zu etwa gleichen Teilen ISS-Stadium I, II oder III auf, jedoch lagen bereits bei 84,9 % der Patienten Knochenläsionen und bei 42,0 % eine EMD vor. 34,5 % der Patienten der TCR-Population gehörten zudem bei Studienbeginn zu einer zytogenetischen Risikogruppe basierend auf FISH (60).

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die HORIZON-Studie wurde an 17 Standorten in Frankreich, Italien, Spanien und den USA, durchgeführt, wobei 83,6 % der Patienten in der TCR-Population kaukasischer Abstammung waren. Es liegen keine Hinweise auf pharmakokinetische oder –dynamische Unterschiede zwischen den verschiedenen Bevölkerungsgruppen vor. Unter Berücksichtigung der Unsicherheiten, die generell mit der Übertragbarkeit klinischer Daten einhergehen, ist grundsätzlich von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

#### 4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der weiteren Untersuchungen 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 4-110: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen 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			
HORIZON	-	nein	nein	nein	ja	ja	-
Quelle: (15, 24, 25)							
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei der HORIZON-Studie handelt es sich um eine einarmige Phase II-Studie, daher erfolgte keine Randomisierung oder Gruppenzuteilung. Aufgrund des offenen Studiendesigns waren die Patienten und behandelnden Personen nicht verblindet. Ein Abgleich der Studiendokumente, der Einträge in klinischen Datenbanken und der Veröffentlichungen zur HORIZON-Studie ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Im CSR sind der Patientenfluss und die Methodik transparent dargestellt. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Da es sich bei der HORIZON-Studie um eine nicht randomisierte Studie handelt, wird keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorgenommen.

#### 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 4-111: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität	Morbidität				HRQoL <sup>a</sup>	Sicherheit
	OS	PFS	Ansprechen	Symptomatik <sup>a</sup>	Gesundheitszustand <sup>a</sup>		UE
HORIZON	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

Quelle: (15, 24, 25)

a: Zur Darstellung der Symptomatik werden die Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 herangezogen. Die Darstellung der HRQoL beruht auf der globalen Skala sowie den Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30. Der Gesundheitszustand wurde anhand der EQ-5D-3L VAS erhoben.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

#### 4.3.2.3.3.1 Mortalität (OS) – 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 4-112: Operationalisierung des OS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
HORIZON	<p>In der HORIZON-Studie war das OS war definiert als die Zeit in Monaten von der ersten Dosis der Studienintervention bis zum Tod jeglicher Ursache. Im Dossier dargestellt wird die Analyse des OS auf Basis der TCR-Population (Datenschnitt 02.02.2022). Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht verstorben waren oder aus der Studie ausgeschieden sind, bevor ihr Tod dokumentiert wurde, wurden am letzten Tag, an dem sie nachweislich am Leben waren, zensiert.</p> <p>Zur Darstellung des OS werden im Dossier folgende statistische Maße herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• n/N (%)</li> <li>• Mediane Zeit bis zum Ereignis, 95 %-KI</li> </ul> <p>Nähere Angaben zur statistischen Analyse sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p>
Quelle: (15, 24, 25)	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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.

Tabelle 4-113: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OS in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HORIZON	-	nein	ja	ja	ja	-
Quelle: (15, 24, 25)						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Da es sich beim Tod jedoch um ein objektiv feststellbares Ereignis handelt, ist hierdurch nicht von einer Verzerrung der OS-Ergebnisse auszugehen. Die Analyse des OS erfolgte auf Basis der TCR-Population (119 von 157 Patienten der Studienpopulation, 76 %). Protokollverletzer und Lost-to-Follow-Up-Patienten wurden detailliert beschrieben und es konnte kein Einfluss auf die Studienergebnisse festgestellt werden. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte vor.

Da es sich bei der HORIZON-Studie um eine nicht randomisierte Studie handelt, wird keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studien- oder Endpunktebene vorgenommen.

*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.*

Tabelle 4-114: Ergebnisse für OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HORIZON (Melf + Dex)	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup>
OS	105/119 (88,2)	10,12 [7,20; 12,29]

Quelle: (26)  
a: Angegeben ist der Median in Monaten.  
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Im Verlauf der HORIZON-Studie verstarben 88,2 % der Patienten, wobei das mediane OS 10,12 Monate betrug. Die in Abbildung 4-32 dargestellten KM-Kurven zeigen die Entwicklung der Überlebensrate im Studienverlauf. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 näher beschrieben.

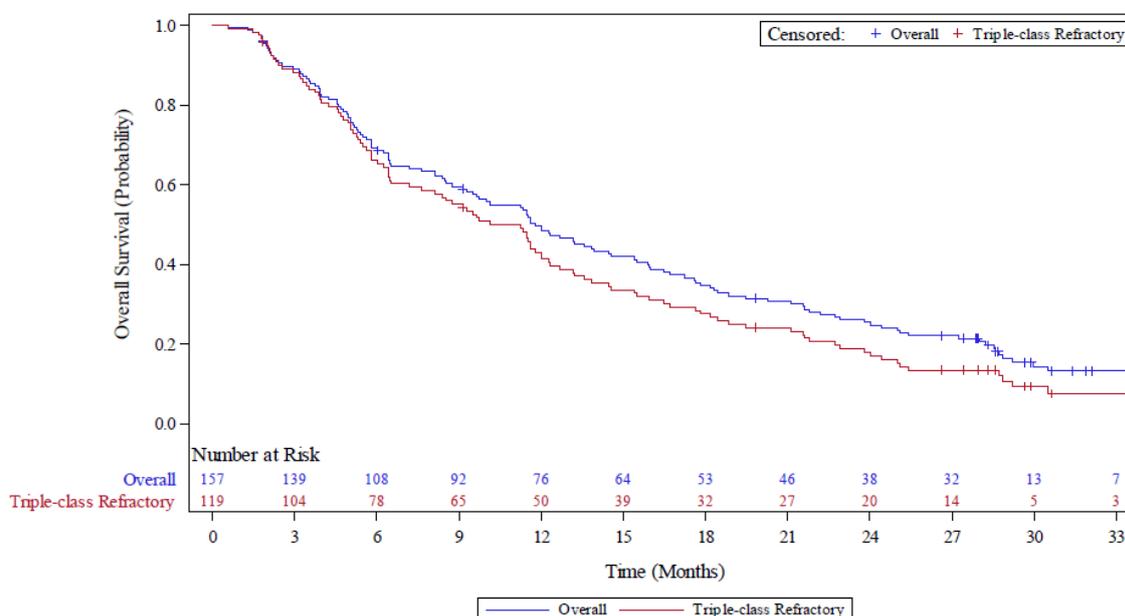


Abbildung 4-32: KM-Kurve für OS (IRC-Erhebung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.3.3.2 Morbidität – weitere Untersuchungen

Die Morbiditätspunkte umfassen das PFS, das Ansprechen und die Symptomatik gemessen anhand von EORTC-QLQ-C30 und EQ-5D-3L VAS.

##### 4.3.2.3.3.2.1 PFS – 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 4-115: Operationalisierung des PFS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung																								
HORIZON	<p>In der HORIZON-Studie war das PFS definiert als Zeit in Monaten von der ersten Dosis der Studienintervention bis zur Krankheitsprogression oder dem Tod jeglicher Ursache. Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgte durch ein IRC sowie die Prüfarzte anhand der IMWG-Kriterien (Modul 3, Abschnitt 3.2.1) (28).</p> <p>Im Dossier dargestellt wird die Analyse des PFS auf Basis der TCR-Population (Datenschnitt 02.02.2022) unter Berücksichtigung der folgenden Zensierungsregeln:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Situation</th> <th>Relevanter Zeitpunkt</th> <th>Ergebnis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Keine Feststellung des Ansprechens post Baseline</td> <td>Datum der ersten Dosis</td> <td>Zensur</td> </tr> <tr> <td>Beginn einer nicht protokollkonformen systemischen Myelom-Therapie vor Dokumentation einer PD oder dem Tode</td> <td>Datum der letzten Bewertung des Ansprechens vor Beginn einer neuen Myelom-Therapie</td> <td>Zensur</td> </tr> <tr> <td>Tod oder PD nach mehr als einer aufeinanderfolgend versäumten Bewertung des Ansprechens</td> <td>Datum der letzten Bewertung des Ansprechens (ohne dokumentierte PD) vor der ersten versäumten Visite</td> <td>Zensur</td> </tr> <tr> <td>Unbestätigte PD als letzte Bewertung des Ansprechens</td> <td>Datum der letzten PD Bewertung</td> <td>Progression</td> </tr> <tr> <td>Studienteilnehmer lebt oder hat keine dokumentierte PD</td> <td>Datum der letzten Bewertung des Ansprechens</td> <td>Zensur</td> </tr> <tr> <td>Tod oder PD zwischen den geplanten Bewertungen des Ansprechens</td> <td>Datum des Todes oder der vorangegangenen Feststellung einer PD, je nach dem welches Ereignis zuerst auftritt</td> <td>Progression</td> </tr> <tr> <td>Tod vor der ersten Bewertung des Ansprechens</td> <td>Datum des Todes</td> <td>Progression</td> </tr> </tbody> </table> <p>Zur Darstellung des PFS werden im Dossier folgende statistische Maße herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• n/N (%)</li> <li>• Mediane Zeit bis zum Ereignis, 95 %-KI</li> </ul> <p>Nähere Angaben zur statistischen Analyse sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p>	Situation	Relevanter Zeitpunkt	Ergebnis	Keine Feststellung des Ansprechens post Baseline	Datum der ersten Dosis	Zensur	Beginn einer nicht protokollkonformen systemischen Myelom-Therapie vor Dokumentation einer PD oder dem Tode	Datum der letzten Bewertung des Ansprechens vor Beginn einer neuen Myelom-Therapie	Zensur	Tod oder PD nach mehr als einer aufeinanderfolgend versäumten Bewertung des Ansprechens	Datum der letzten Bewertung des Ansprechens (ohne dokumentierte PD) vor der ersten versäumten Visite	Zensur	Unbestätigte PD als letzte Bewertung des Ansprechens	Datum der letzten PD Bewertung	Progression	Studienteilnehmer lebt oder hat keine dokumentierte PD	Datum der letzten Bewertung des Ansprechens	Zensur	Tod oder PD zwischen den geplanten Bewertungen des Ansprechens	Datum des Todes oder der vorangegangenen Feststellung einer PD, je nach dem welches Ereignis zuerst auftritt	Progression	Tod vor der ersten Bewertung des Ansprechens	Datum des Todes	Progression
Situation	Relevanter Zeitpunkt	Ergebnis																							
Keine Feststellung des Ansprechens post Baseline	Datum der ersten Dosis	Zensur																							
Beginn einer nicht protokollkonformen systemischen Myelom-Therapie vor Dokumentation einer PD oder dem Tode	Datum der letzten Bewertung des Ansprechens vor Beginn einer neuen Myelom-Therapie	Zensur																							
Tod oder PD nach mehr als einer aufeinanderfolgend versäumten Bewertung des Ansprechens	Datum der letzten Bewertung des Ansprechens (ohne dokumentierte PD) vor der ersten versäumten Visite	Zensur																							
Unbestätigte PD als letzte Bewertung des Ansprechens	Datum der letzten PD Bewertung	Progression																							
Studienteilnehmer lebt oder hat keine dokumentierte PD	Datum der letzten Bewertung des Ansprechens	Zensur																							
Tod oder PD zwischen den geplanten Bewertungen des Ansprechens	Datum des Todes oder der vorangegangenen Feststellung einer PD, je nach dem welches Ereignis zuerst auftritt	Progression																							
Tod vor der ersten Bewertung des Ansprechens	Datum des Todes	Progression																							
Quelle: (15, 24, 25)																									
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.																									

*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.*

Tabelle 4-116: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PFS in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HORIZON	-	nein	ja	ja	ja	-
Quelle: (15, 24, 25)						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Feststellung der Krankheitsprogression erfolgte durch ein IRC und die Prüffärzte anhand der definierten und objektiven IMWG-Kriterien. Die Analyse des PFS wurde auf Basis der TCR-Population (119 von 157 Patienten der Studienpopulation, 76 %) durchgeführt. Protokollverletzer und Lost-to-Follow-Up-Patienten wurden detailliert beschrieben und es konnte kein Einfluss auf die Studienergebnisse festgestellt werden. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte vor. Da es sich bei der HORIZON-Studie um eine nicht randomisierte Studie handelt, wird keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studien- oder Endpunktebene vorgenommen.

*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.*

Tabelle 4-117: Ergebnisse für PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>HORIZON (Melf + Dex)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>Median [95 %-KI]<sup>a</sup></b>
PFS (IRC)	101/119 (84,9)	4,01 [3,02; 4,57]
PFS (Prüfärzt)	110/119 (92,4)	3,94 [3,09; 4,67]

Quelle: (26)  
a: Angegeben ist der Median in Monaten.  
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Gemäß der Erhebung des IRC erlitten im Verlauf der HORIZON-Studie 84,9 % der Patienten eine Krankheitsprogression oder verstarben, wobei das mediane PFS 4,01 Monate betrug. Die Erhebung der Prüfärzte stützt die Ergebnisse des IRC (medianes PFS: 3,94 Monate). Die in Abbildung 4-33 dargestellten KM-Kurven zeigen die Entwicklung der progressionsfreien Überlebensrate, basierend auf den Erhebungen der Prüfärzte, im Studienverlauf. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 näher beschrieben.

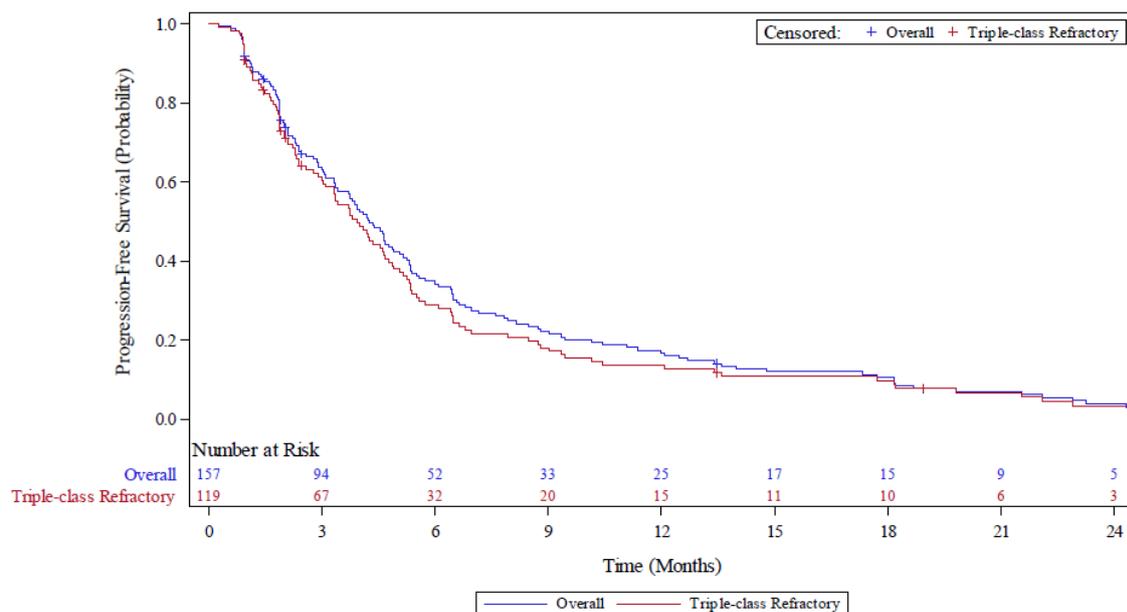


Abbildung 4-33: KM-Kurve für PFS (IRC-Erhebung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

**4.3.2.3.3.2 Ansprechen – 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 4-118: Operationalisierung des Ansprechens – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
HORIZON	<p>In der HORIZON-Studie erfolgte die Kategorisierung des Ansprechens durch ein IRC sowie die Prüffärzte anhand der IMWG-Kriterien (Modul 3, Abschnitt 3.2.1) (28). Im Dossier dargestellt ist die Analyse des Ansprechens auf Basis der TCR-Population (Datenschnitt 02.02.2022) anhand der folgenden Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR: Gesamtrate der Patienten, die mindestens ein PR gemäß IMWG-Kriterien erreichten (<math>\geq \text{PR} = \text{sCR} + \text{CR} + \text{VGPR} + \text{PR}</math>)</li> <li>• CBR: Gesamtrate der Patienten mit einem besten Ansprechen von MR oder besser</li> <li>• DOR: Zeitspanne zwischen dem ersten Ansprechen (mindestens PR) und der Krankheitsprogression oder dem Tod</li> </ul> <p>Zur Darstellung werden die folgenden statistischen Maße herangezogen:</p> <p>ORR und CBR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• n/N (%)</li> </ul> <p>DOR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• n/N (%)</li> <li>• Mediane Zeit bis zum Ereignis, 95 %-KI</li> <li>• KM-Kurve</li> </ul> <p>Nähere Angaben zur statistischen Analyse sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p>
Quelle: (15, 24, 25)	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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.

Tabelle 4-119: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Ansprechen in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HORIZON	-	nein	ja	ja	ja	-
Quelle: (15, 24, 25)						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Feststellung des Ansprechens erfolgte durch ein IRC und die Prüfarzte anhand der definierten und objektiven IMWG-Kriterien. Die Analyse des Ansprechens wurde auf Basis der TCR-Population (119 von 157 Patienten der Studienpopulation, 76 %) durchgeführt. Die Analyse des Ansprechens erfolgte auf Basis der TCR-Population. Protokollverletzer und Lost-to-Follow-Up-Patienten wurden detailliert beschrieben und es konnte kein Einfluss auf die Studienergebnisse festgestellt werden. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte vor. Da es sich bei der HORIZON-Studie um eine nicht randomisierte Studie handelt, wird keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studien- oder Endpunktebene vorgenommen.

*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.*

Tabelle 4-120: Ergebnisse für ORR und CBR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>HORIZON (Melf + Dex)</b>	<b>n/N (%)</b>
ORR (IRC)	31/119 (26,1)
ORR (Prüfarzt)	35/119 (29,4)
CBR (IRC)	45/119 (37,8)
CBR (Prüfarzt)	48/119 (40,3)
Quelle: (26) Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Gemäß der Erhebung des IRC zeigten 26,1 % der Patienten in der HORIZON-Studie mindestens ein PR (ORR) und 37,8 % der Patienten als bestes bestätigtes Ansprechen ein MR oder besser (CBR). Die Erhebung der Prüfarzte ergab eine ORR von 29,4 % und eine CBR von 40,3 % und stützt somit die Ergebnisse des IRC.

Tabelle 4-121: Ergebnisse für DOR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>HORIZON (Melf + Dex)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>Median [95 %-KI]<sup>a</sup></b>
DOR (IRC)	31/119 (26,1)	7,46 [4,24; 10,38]
DOR (Prüfarzt)	35/119 (29,4)	6,97 [3,75; 9,79]
Quelle: (26) a: Angegeben ist der Median in Monaten. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Gemäß der Erhebung des IRC betrug die mediane DOR bei den Patienten, die mindestens ein PR erreichten (26,1 %), 7,46 Monate. Die Erhebung der Prüfarzte ergab eine mediane DOR von 6,97 Monaten bei Patienten, die mindestens ein PR erreichten (29,4 %).

Die in Abbildung 4-34 dargestellten KM-Kurven zeigen die Entwicklung der DOR, basierend auf den Erhebungen der Prüfarzte, im Studienverlauf. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 näher beschrieben.

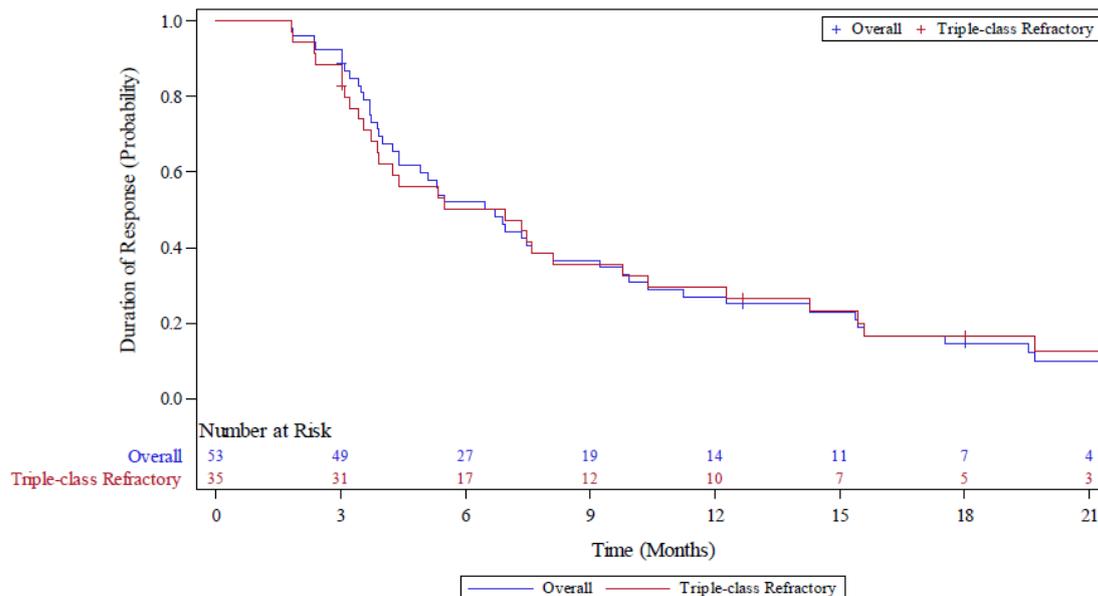


Abbildung 4-34: KM-Kurve für DOR (IRC-Erhebung) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

**4.3.2.3.2.3 Symptomatik (EORTC-QLQ-C30) – 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 4-122: Operationalisierung der Symptomatik (EORTC-QLQ-C30) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
HORIZON	<p>Zur Bewertung der Symptomatik der Teilnehmer der HORIZON-Studie werden im vorliegenden Dossier die Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 herangezogen, bestehend aus drei Multi-Item-Skalen (Schmerz, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen) und sechs Einzel-Items (Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhö und finanzielle Belastung).</p> <p>Im Dossier dargestellt sind die Daten für die TCR-Population auf Basis des HRQoL-Analysesets (Datenschnitt 02.02.2022). Dieses umfasst alle Patienten, die bei Baseline und mindestens einer Erhebung post Baseline, mindestens einen Fragebogen ausgefüllt haben.</p> <p>Zur Darstellung werden die folgenden Auswertungen und statistischen Maße verwendet:</p> <p>Veränderung der EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen-Scores von Baseline bis Behandlungsende</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• n/N (%), MW (SD)</li> <li>• Mittlere Differenz gegenüber der Baseline (SD)</li> </ul> <p>Nähere Angaben zur Operationalisierung, insbesondere zur Beantwortung und Auswertung der Fragebögen, sowie zur statistischen Analyse sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p>
Quelle: (15, 24, 25, 42)	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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.

Tabelle 4-123: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HORIZON	-	nein	ja	ja	ja	-
Quelle: (15, 24, 25, 42)						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Analyse der Symptomatik erfolgte für die TCR-Population (50 von 157 Patienten der Studienpopulation, 31,8 %) auf Basis des HRQoL-Analysesets. Protokollverletzer und Lost-to-Follow-Up-Patienten wurden detailliert beschrieben und es konnte kein Einfluss auf die Studienergebnisse festgestellt werden. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte vor. Da es sich bei der HORIZON-Studie um eine nicht randomisierte Studie handelt, wird keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studien- oder Endpunktebene vorgenommen.

*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.*

Tabelle 4-124: Ergebnisse für die Symptomatik (EORTC-QLQ-C30) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HORIZON (Melf + Dex)	n/N (%) <sup>a</sup>	MW (SD) <sup>b</sup>	Mittlere Differenz gegenüber Baseline (SD) <sup>c</sup>
<b>Schmerz</b>			
Baseline	50/50 (100,0)	38,7 (26,82)	-
Zyklus 2, Tag 1	41/50 (82,0)	37,0 (25,42)	-1,2 (28,23)
Zyklus 4, Tag 1	28/50 (56,0)	29,2 (22,51)	0,0 (29,75)
Zyklus 6, Tag 1	19/50 (38,0)	28,1 (29,42)	-0,9 (30,67)
Zyklus 8, Tag 1	13/50 (26,0)	35,9 (27,93)	11,5 (21,93)
Maximaler Post-Baseline-Wert unter der Behandlung	43/50 (86,0)	44,2 (27,67)	7,4 (32,18)
Behandlungsende	36/50 (72,0)	38,4 (27,84)	-1,9 (31,06)
<b>Fatigue</b>			
Baseline	50/50 (100,0)	39,8 (21,77)	-
Zyklus 2, Tag 1	41/50 (82,0)	42,5 (17,73)	3,8 (21,75)
Zyklus 4, Tag 1	28/50 (56,0)	36,9 (18,16)	3,2 (21,35)
Zyklus 6, Tag 1	19/50 (38,0)	42,7 (18,24)	8,8 (16,39)
Zyklus 8, Tag 1	13/50 (26,0)	47,0 (18,79)	17,1 (18,49)
Maximaler Post-Baseline-Wert unter der Behandlung	43/50 (86,0)	49,9 (20,77)	11,9 (23,81)
Behandlungsende	36/50 (72,0)	49,4 (26,22)	8,3 (24,40)

<b>HORIZON (Melf + Dex)</b>	<b>n/N (%)<sup>a</sup></b>	<b>MW (SD)<sup>b</sup></b>	<b>Mittlere Differenz gegenüber Baseline (SD)<sup>c</sup></b>
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>			
Baseline	50/50 (100,0)	6,3 (12,09)	-
Zyklus 2, Tag 1	41/50 (82,0)	8,9 (15,41)	2,8 (14,86)
Zyklus 4, Tag 1	28/50 (56,0)	3,6 (8,31)	-1,8 (13,86)
Zyklus 6, Tag 1	19/50 (38,0)	7,0 (13,96)	0,0 (16,67)
Zyklus 8, Tag 1	13/50 (26,0)	6,4 (12,80)	1,3 (12,66)
Maximaler Post-Baseline-Wert unter der Behandlung	43/50 (86,0)	12,0 (18,66)	6,2 (16,68)
Behandlungsende	36/50 (72,0)	11,1 (14,91)	6,9 (14,02)
<b>Dyspnoe</b>			
Baseline	50/50 (100,0)	21,3 (23,09)	-
Zyklus 2, Tag 1	41/50 (82,0)	22,8 (25,21)	1,6 (27,84)
Zyklus 4, Tag 1	28/50 (56,0)	27,4 (28,77)	8,3 (28,15)
Zyklus 6, Tag 1	19/50 (38,0)	31,6 (26,00)	12,3 (25,36)
Zyklus 8, Tag 1	13/50 (26,0)	41,0 (24,17)	20,5 (21,68)
Maximaler Post-Baseline-Wert unter der Behandlung	43/50 (86,0)	33,3 (29,10)	13,2 (30,98)
Behandlungsende	36/50 (72,0)	36,1 (32,24)	13,9 (30,21)
<b>Insomnie</b>			
Baseline	50/50 (100,0)	27,3 (25,81)	-
Zyklus 2, Tag 1	41/50 (82,0)	27,6 (29,72)	-1,6 (29,77)
Zyklus 4, Tag 1	28/50 (56,0)	27,4 (25,75)	3,6 (34,35)
Zyklus 6, Tag 1	19/50 (38,0)	28,1 (29,94)	1,8 (26,00)
Zyklus 8, Tag 1	13/50 (26,0)	35,9 (25,32)	15,4 (29,24)
Maximaler Post-Baseline-Wert unter der Behandlung	43/50 (86,0)	38,0 (33,79)	10,1 (30,46)
Behandlungsende	36/50 (72,0)	33,3 (30,86)	5,6 (33,33)
<b>Appetitlosigkeit</b>			
Baseline	50/50 (100,0)	21,3 (26,73)	-
Zyklus 2, Tag 1	41/50 (82,0)	17,9 (26,97)	-0,8 (25,26)
Zyklus 4, Tag 1	28/50 (56,0)	17,9 (21,24)	4,8 (23,51)
Zyklus 6, Tag 1	19/50 (38,0)	17,5 (25,74)	4,8 (23,51)
Zyklus 8, Tag 1	13/50 (26,0)	15,4 (17,30)	5,1 (22,96)
Maximaler Post-Baseline-Wert unter der Behandlung	43/50 (86,0)	25,6 (28,95)	7,8 (27,06)
Behandlungsende	36/50 (72,0)	32,4 (36,07)	9,3 (33,44)

<b>HORIZON (Melf + Dex)</b>	<b>n/N (%)<sup>a</sup></b>	<b>MW (SD)<sup>b</sup></b>	<b>Mittlere Differenz gegenüber Baseline (SD)<sup>c</sup></b>
<b>Obstipation</b>			
Baseline	48/50 (96,0)	17,4 (28,34)	-
Zyklus 2, Tag 1	39/50 (78,0)	17,9 (28,46)	0,9 (22,89)
Zyklus 4, Tag 1	28/50 (56,0)	11,9 (20,72)	-2,4 (25,55)
Zyklus 6, Tag 1	19/50 (38,0)	21,1 (27,69)	3,5 (21,93)
Zyklus 8, Tag 1	13/50 (26,0)	12,8 (16,88)	5,1 (18,49)
Maximaler Post-Baseline-Wert unter der Behandlung	43/50 (86,0)	27,1 (33,54)	9,8 (29,10)
Behandlungsende	34/50 (68,0)	23,5 (32,34)	6,1 (29,41)
<b>Diarrhö</b>			
Baseline	50/50 (100,0)	11,3 (25,74)	-
Zyklus 2, Tag 1	41/50 (82,0)	20,3 (29,70)	7,3 (19,02)
Zyklus 4, Tag 1	28/50 (56,0)	21,4 (24,37)	13,1 (24,58)
Zyklus 6, Tag 1	19/50 (38,0)	21,1 (27,69)	12,3 (27,69)
Zyklus 8, Tag 1	13/50 (26,0)	23,1 (31,58)	12,8 (32,03)
Maximaler Post-Baseline-Wert unter der Behandlung	43/50 (86,0)	32,6 (32,11)	20,2 (29,22)
Behandlungsende	36/50 (72,0)	18,5 (26,96)	5,6 (20,31)
<b>Finanzielle Belastung</b>			
Baseline	49/50 (98,0)	19,0 (28,87)	-
Zyklus 2, Tag 1	41/50 (82,0)	19,5 (33,31)	-1,7 (23,81)
Zyklus 4, Tag 1	28/50 (56,0)	17,9 (26,42)	0,0 (27,22)
Zyklus 6, Tag 1	19/50 (38,0)	15,8 (28,04)	0,0 (15,71)
Zyklus 8, Tag 1	13/50 (26,0)	20,5 (25,60))	2,6 (21,35)
Maximaler Post-Baseline-Wert unter der Behandlung	43/50 (86,0)	27,1 (35,08)	7,1 (27,09)
Behandlungsende	36/50 (72,0)	17,6 (30,33)	-5,7 (26,18)
Quelle: (43)			
a: n = Anzahl der Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt, N = Anzahl der TCR-Patienten im HRQoL-Analyseset			
b: Der MW bezieht sich auf alle Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt (n). Ein höherer EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen-Score spiegelt einen höheren Grad an Symptomen/ Belastung wider.			
c: Die mittlere Differenz gegenüber Baseline wurde für Patienten mit Baseline-Wert berechnet.			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Wie in Tabelle 4-124 ersichtlich, wurde für die Subskala Schmerz bei Behandlungsende (MW 38,4 Punkte) eine Abnahme des Scores gegenüber der Baseline (-1,85 Punkte) beobachtet. Für die Subskala Fatigue wurde bei Behandlungsende (MW 49,4 Punkte) eine Zunahme des Scores von 8,3 Punkten verzeichnet.

Ebenso wurde für die folgenden Symptomskalen eine Zunahme des Scores festgestellt: Übelkeit und Erbrechen (6,9 Punkte), Dyspnoe (13,9 Punkte), Insomnie (5,6 Punkte), Appetitlosigkeit (9,3 Punkte), Obstipation (6,1 Punkte), Diarrhö (5,6 Punkte). Für die Subskala Finanzielle Belastung wurde bei Behandlungsende eine Abnahme des Scores (-5,7 Punkte) gegenüber der Baseline ermittelt.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 näher beschrieben.

#### 4.3.2.3.3.2.4 Gesundheitszustand (EQ-5D-3L VAS) – 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 4-125: Operationalisierung des Gesundheitszustandes (EQ-5D-3L VAS) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
HORIZON	<p>Zur Ermittlung des allgemeinen Gesundheitszustands der Patienten in der HORIZON-Studie wird im Dossier die EQ-5D-3L VAS herangezogen. Im Dossier dargestellt sind die Daten für die TCR-Population auf Basis des HRQoL-Analysesets (Datenschnitt 02.02.2022). Dieses umfasst alle Patienten, die bei Baseline und mindestens einer Erhebung post Baseline, mindestens einen Fragebogen ausgefüllt haben. Zur Darstellung werden die folgenden Auswertungen und statistischen Maße verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung EQ-5D-3L VAS-Scores von Baseline bis Behandlungsende <ul style="list-style-type: none"> <li>• n/N (%), MW (SD)</li> <li>• Mittlere Differenz gegenüber der Baseline (SD)</li> </ul> </li> </ul> <p>Nähere Angaben zur Operationalisierung, insbesondere zur Beantwortung und Auswertung der EQ-5D-3L VAS, sowie zur statistischen Analyse sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p>
Quelle: (15, 24, 25, 42)	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

*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.*

Tabelle 4-126: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-3L VAS in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HORIZON	-	nein	ja	ja	ja	-
Quelle: (15, 24, 25, 42)						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Analyse der Symptomatik erfolgte für die TCR-Population (50 von 157 Patienten der Studienpopulation, 31,8 %) auf Basis des HRQoL-Analysesets. Protokollverletzer und Lost-to-Follow-Up-Patienten wurden detailliert beschrieben und es konnte kein Einfluss auf die Studienergebnisse festgestellt werden. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte vor. Da es sich bei der HORIZON-Studie um eine nicht randomisierte Studie handelt, wird keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studien- oder Endpunktebene vorgenommen.

*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.*

Tabelle 4-127: Ergebnisse für die den Gesundheitszustand (EQ-5D-3L VAS) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>HORIZON (Melf + Dex)</b>	<b>n/N (%)<sup>a</sup></b>	<b>MW (SD)<sup>b</sup></b>	<b>Mittlere Differenz gegenüber Baseline (SD)<sup>c</sup></b>
<b>EQ-5D-3L VAS</b>			
Baseline	49/50 (98,0)	59,8 (17,08)	-
Zyklus 2, Tag 1	39/50 (78,0)	61,8 (18,98)	1,0 (15,10)
Zyklus 4, Tag 1	28/50 (56,0)	66,4 (13,94)	3,4 (18,35)
Zyklus 6, Tag 1	19/50 (38,0)	63,5 (19,70)	0,0 (12,12)
Zyklus 8, Tag 1	13/50 (26,0)	62,8 (14,26)	-3,2 (16,93)
Maximaler Post-Baseline-Wert unter der Behandlung	42/50 (84,0)	68,7 (19,13)	7,8 (15,06)
Behandlungsende	36/50 (72,0)	58,4 (20,54)	-0,1 (20,09)
Quelle: (43)			
a: n = Anzahl der Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt, N = Anzahl der TCR-Patienten im HRQoL-Analyseset			
b: Der MW bezieht sich auf alle Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt (n). Ein höherer EQ-5D-3L VAS-Score spiegelt einen besseren Gesundheitszustand wider.			
c: Die mittlere Differenz gegenüber Baseline wurde für Patienten mit Baseline-Wert berechnet.			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Wie in Tabelle 4-127 dargestellt, wurde bei Behandlungsende (MW 58,4 Punkte) wurde eine minimale Abnahme des EQ-5D-3L VAS-Scores (-0,1 Punkte) beobachtet. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 näher beschrieben.

**4.3.2.3.3 HRQoL (EORTC-QLQ-C30) – 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 4-128: Operationalisierung der HRQoL (EORTC-QLQ-C30) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
HORIZON	<p>Zur Bewertung der HRQoL der Patienten in der HORIZON-Studie werden im Dossier die globale Skala sowie die Funktionsskalen (physische, emotionale, soziale, kognitive und Rollen-Funktion) des EORTC-QLQ-C30 herangezogen.</p> <p>Im Dossier dargestellt sind die Daten der TCR-Population auf Basis des HRQoL-Analysesets (Datenschnitt 02.02.2022). Dieses umfasst alle Patienten, die bei Baseline und mindestens einer Erhebung post Baseline, mindestens einen Fragebogen ausgefüllt haben. Zur Darstellung werden die folgenden Auswertungen und statistischen Maße verwendet:</p> <p>Veränderung des Scores der globalen Skala und der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 zur Baseline</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• n/N (%), MW (SD)</li> <li>• Mittlere Differenz gegenüber der Baseline (SD)</li> </ul> <p>Nähere Angaben zur Operationalisierung, insbesondere zur Beantwortung und Auswertung der Fragebögen, sowie zur statistischen Analyse sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p>
Quelle: (15, 24, 25, 42)	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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.

Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HRQoL gemessen anhand der globalen Skala und der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HORIZON	-	nein	ja	ja	Ja	-
Quelle: (15, 24, 25, 42)						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Analyse der Symptomatik erfolgte für die TCR-Population (50 von 157 Patienten der Studienpopulation, 31,8 %) auf Basis des HRQoL-Analysesets. Protokollverletzer und Lost-to-Follow-Up-Patienten wurden detailliert beschrieben und es konnte kein Einfluss auf die Studienergebnisse festgestellt werden. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte vor. Da es sich bei der HORIZON-Studie um eine nicht randomisierte Studie handelt, wird keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studien- oder Endpunktebene vorgenommen.

*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.*

Tabelle 4-130: Ergebnisse für die HRQoL (EORTC-QLQ-C30) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HORIZON (Melf + Dex)	n/N (%) <sup>a</sup>	MW (SD) <sup>a</sup>	Veränderung von Baseline MW (SD)
<b>Globale Skala</b>			
Baseline	50/50 (100,0)	56,7 (17,98)	-
Zyklus 2, Tag 1	41/50 (82,0)	57,7 (19,58)	0,4 (19,54)
Zyklus 4, Tag 1	28/50 (56,0)	63,4 (17,32)	4,2 (24,59)
Zyklus 6, Tag 1	19/50 (38,0)	63,6 (16,25)	4,4 (20,10)
Zyklus 8, Tag 1	13/50 (26,0)	61,5 (13,41)	-0,6 (22,43)
Maximaler Post-Baseline-Wert unter der Behandlung	43/50 (86,0)	67,6 (17,27)	10,3 (17,80)
Behandlungsende	36/50 (72,0)	51,4 (21,41)	-4,2 (23,36)
<b>Physische Funktion</b>			
Baseline	50/50 (100,0)	68,8 (17,99)	-
Zyklus 2, Tag 1	41/50 (82,0)	68,5 (20,80)	-0,1 (13,49)
Zyklus 4, Tag 1	28/50 (56,0)	68,8 (20,30)	-4,6 (17,42)
Zyklus 6, Tag 1	19/50 (38,0)	63,9 (20,53)	-9,1 (10,93)
Zyklus 8, Tag 1	12/50 (24,0)	64,1 (16,24)	-10,9 (11,47)
Maximaler Post-Baseline-Wert unter der Behandlung	43/50 (86,0)	74,2 (16,79)	4,9 (12,04)
Behandlungsende	36/50 (72,0)	63,3 (23,23)	-5,0 (18,40)
<b>Emotionale Funktion</b>			
Baseline	50/50 (100,0)	77,0 (22,50)	-
Zyklus 2, Tag 1	41/50 (82,0)	76,2 (24,48)	1,4 (21,96)
Zyklus 4, Tag 1	28/50 (56,0)	78,6 (17,63)	1,2 (18,94)
Zyklus 6, Tag 1	19/50 (38,0)	79,8 (21,21)	4,4 (16,98)

<b>HORIZON (Melf + Dex)</b>	<b>n/N (%)<sup>a</sup></b>	<b>MW (SD)<sup>a</sup></b>	<b>Veränderung von Baseline MW (SD)</b>
Zyklus 8, Tag 1	13/50 (26,0)	78,2 (16,15)	0,6 (15,39)
Maximaler Post-Baseline-Wert unter der Behandlung	43/50 (86,0)	85,8 (20,60)	10,2 (20,25)
Behandlungsende	36/50 (72,0)	75,7 (18,19)	-1,4 (18,95)
<b>Soziale Funktion</b>			
Baseline	50/50 (100,0)	69,3 (25,05)	-
Zyklus 2, Tag 1	41/50 (82,0)	75,2 (21,45)	8,1 (26,65)
Zyklus 4, Tag 1	28/50 (56,0)	78,0 (19,27)	5,4 (25,68)
Zyklus 6, Tag 1	19/50 (38,0)	73,7 (20,27)	2,6 (12,75)
Zyklus 8, Tag 1	13/50 (26,0)	60,3 (26,82)	-10,3 (25,94)
Maximaler Post-Baseline-Wert unter der Behandlung	43/50 (86,0)	79,8 (21,38)	11,6 (25,34)
Behandlungsende	36/50 (72,0)	60,2 (28,81)	-6,0 (22,59)
<b>Kognitive Funktion</b>			
Baseline	50/50 (100,0)	82,7 (19,91)	-
Zyklus 2, Tag 1	41/50 (82,0)	81,7 (22,61)	-2,0 (19,43)
Zyklus 4, Tag 1	28/50 (56,0)	85,7 (16,17)	-0,6 (18,97)
Zyklus 6, Tag 1	19/50 (38,0)	79,8 (24,58)	-4,4 (12,22)
Zyklus 8, Tag 1	13/50 (26,0)	75,6 (24,17)	-3,8 (19,43)
Maximaler Post-Baseline-Wert unter der Behandlung	43/50 (86,0)	88,4 (15,66)	4,7 (20,03)
Behandlungsende	36/50 (72,0)	83,8 (18,47)	3,7 (19,56)
<b>Rollenfunktion</b>			
Baseline	50/50 (100,0)	61,7 (25,48)	-
Zyklus 2, Tag 1	41/50 (82,0)	66,7 (22,05)	4,9 (28,93)
Zyklus 4, Tag 1	28/50 (56,0)	67,9 (25,63)	-0,6 (31,10)
Zyklus 6, Tag 1	19/50 (38,0)	60,5 (26,18)	-8,8 (23,15)
Zyklus 8, Tag 1	13/50 (26,0)	61,5 (19,70)	-11,5 (25,81)
Maximaler Post-Baseline-Wert unter der Behandlung	43/50 (86,0)	74,4 (21,32)	11,6 (27,10)
Behandlungsende	36/50 (72,0)	51,4 (34,36)	-7,9 (34,15)
Quelle: (43)			
a: n = Anzahl der Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt, N = Anzahl der TCR-Patienten im HRQoL-Analyseset			
b: Der MW bezieht sich auf alle Patienten mit verfügbarem Score zum jeweiligen Analysezeitpunkt (n). Ein höherer Score der globalen Skala bzw. der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 spiegelt eine bessere Funktion wider.			
c: Die mittlere Differenz gegenüber Baseline wurde für Patienten mit Baseline-Wert berechnet.			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Wie in Tabelle 4-130 ersichtlich, wurde für die Globale Skala bei Behandlungsende (MW 51,4 Punkte) eine Abnahme des Scores gegenüber der Baseline von 4,2 Punkten verzeichnet. Auch für die verschiedenen Funktionsskalen wurde eine Abnahme des Scores beobachtet: Physische Funktion (-4,2 Punkte), emotionale Funktion (-1,4 Punkte), soziale Funktion (-6,0 Punkte), kognitive Funktion (-3,7 Punkte), Rollenfunktion (-7,9 Punkte).

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 näher beschrieben.

#### 4.3.2.3.4 Sicherheit (UE) – 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 4-131: Operationalisierung der UE – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
HORIZON	<p>Die Dokumentation der UE im Rahmen der HORIZON-Studie erfolgte durch die Prüfarzte mithilfe eines eCRF über die gesamte Behandlungsdauer hinweg. Dies betraf sämtliche UE, die nach der ersten Dosis der Studienintervention bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis bzw. Beginn einer MM-Folgetherapie auftraten oder sich verstärkten. Per Definition handelt es sich hierbei um TEAE, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung.</p> <p>Die Erhebung der UE erfolgte gemäß der internationalen Standards zur Kodierung nach SOC und PT (MedDRA Version 19.1) und Klassifizierung des Schweregrades (NCI CTCAE Version 4.03).</p> <p>Im Dossier dargestellt ist die Analyse der UE auf Basis der TCR-Population (Datenschnitt 02.02.2022) anhand der folgenden Auswertungen:</p> <p>Gesamtraten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliche UE</li> <li>• SUE</li> <li>• UE CTCAE Grad 3 oder 4</li> <li>• UE CTCAE Grad 5</li> <li>• UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten</li> </ul> <p>Detaildarstellung auf SOC- und PT-Ebene</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE bei <math>\geq 10</math> Patienten<sup>a</sup></li> <li>• SUE bei <math>\geq 5</math> % der Patienten</li> <li>• UE CTCAE Grad 3 oder 4, die bei mindestens einem Patienten auftraten</li> <li>• UE CTCAE Grad 5, die bei mindestens einem Patienten auftraten</li> <li>• UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten</li> </ul> <p>Zudem werden die AESI/SMQ (Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Infektionen und Hämorrhagie) dargestellt.</p> <p>Zur Darstellung werden die folgenden statistischen Maße herangezogen: n/N (%). Nähere Angaben zur statistischen Analyse sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.</p>
	<p>Quelle: (15, 24, 25)</p> <p>a: Dargestellt werden UE, die bei <math>\geq 10</math> Patienten und damit bei mindestens 8,4 % der TCR-Population (N = 119) aufgetreten sind. Dies entspricht folgenden geforderten Auswertungen auf SOC- und PT-Ebene:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind</li> <li>• Zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind</li> </ul> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>

*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.*

Tabelle 4-132: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HORIZON	-	nein	ja	ja	ja	-
Quelle: (15, 24, 25)						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Kodierung der UE durch den Prüfarzt erfolgte jedoch anhand der internationalen Standards zur Kodierung nach SOC und PT (MedDRA Version 19.1) und Klassifizierung des Schweregrades (NCI CTCAE Version 4.03). Daher ist auch bei fehlender Verblindung der Endpunkterheber nicht von einer Verzerrung der Ergebnisse auszugehen. Die Analyse der UE erfolgte auf Basis der TCR-Population (119 von 157 Patienten der Studienpopulation, 76 %). Protokollverletzer und Lost-to-Follow-Up-Patienten wurden detailliert beschrieben und es konnte kein Einfluss auf die Studienergebnisse festgestellt werden. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte vor. Da es sich bei der HORIZON-Studie um eine nicht randomisierte Studie handelt, wird keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studien- oder Endpunktebene vorgenommen.

*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.*

**4.3.2.3.3.4.1 Gesamtraten der UE – weitere Untersuchungen**

Tabelle 4-133: Ergebnisse für die Gesamtraten der UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>HORIZON (Melf + Dex)</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>Gesamtraten</b>	
Jegliche UE	119/119 (100,0)
SUE	70/119 (58,8)
UE CTCAE Grad 3 oder 4	112/119 (94,1)
UE CTCAE Grad 5	12/119 (10,1)
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	37/119 (31,1)
Quelle: (26) Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Während der HORIZON-Studie trat bei 100 % der Patienten der TCR-Population mindestens ein UE auf, wobei 58,8 % der Patienten SUE und 94,1 % UE CTCAE Grad 3 oder 4 aufwiesen. Bei 10,1 % der Patienten traten UE CTCAE Grad 5 auf und bei 31,1 % der Patienten UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten (Tabelle 4-133).

**4.3.2.3.3.4.2 Detaildarstellung der UE nach SOC und PT – weitere Untersuchungen**

Tabelle 4-134: Ergebnisse für die UE, die bei  $\geq 10$  Patienten auftraten, auf SOC- und PT-Ebene aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>HORIZON (Melf + Dex)</b>	<b>n/N (%)<sup>a</sup></b>
<b>Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems</b>	<b>98/119 (82,4)</b>
Anämien	78/119 (65,5)
Thrombozytopenien	66/119 (55,5)
Neutropenien	61/119 (51,3)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>89/119 (74,8)</b>
Fatigue	35/119 (29,4)
Asthenie	30/119 (25,2)
Fieber	30/119 (25,2)
Ödem, peripher	12/119 (10,1)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>75/119 (63,0)</b>
Übelkeit	39/119 (32,8)
Diarrhö	28/119 (23,5)
Obstipation	20/119 (16,8)
Erbrechen	20/119 (16,8)

<b>HORIZON (Melf + Dex)</b>	<b>n/N (%)<sup>a</sup></b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>71/119 (59,7)</b>
Infektion der oberen Atemwege	19/119 (16,0)
Pneumonien	14/119 (11,8)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>60/119 (50,4)</b>
Schmerz in einer Extremität	18/119 (15,1)
Knochenschmerzen	17/119 (14,3)
Arthralgie	13/119 (10,9)
Rückenschmerzen	11/119 (9,2)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums</b>	<b>63/119 (52,9)</b>
Husten	21/119 (17,6)
Dyspnoe	17/119 (14,3)
Belastungsdyspnoe	11/119 (9,2)
Epistaxis	13/119 (10,9)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>52/119 (43,7)</b>
Hypokaliämie	16/119 (13,4)
Appetit vermindert	13/119 (10,9)
Hypokalzämie	11/119 (9,2)
Hypomagnesiämie	11/119 (9,2)
Hypophosphatämie	10/119 (8,4)
<b>Untersuchungen</b>	<b>50/119 (42,0)</b>
Leukozytenzahl erniedrigt	35/119 (29,4)
Neutrophilenzahl erniedrigt	33/119 (27,7)
Thrombozytenzahl vermindert	34/119 (28,6)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>42/119 (35,3)</b>
Kopfschmerz	17/119 (14,3)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>26/119 (21,8)</b>
Schlaflosigkeit	12/119 (10,1)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>25/119 (21,0)</b>
Kontusion	13/119 (10,9)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>22/119 (18,5)</b>
<b>Erkrankungen des Haut- und Unterhautgewebes</b>	<b>16/119 (13,4)</b>
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>19/119 (16,0)</b>
<b>Erkrankungen der Nieren- und Harnwege</b>	<b>19/119 (16,0)</b>
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)</b>	<b>12/119 (10,1)</b>
<b>Augenerkrankungen</b>	<b>11/119 (9,2)</b>

<b>HORIZON (Melf + Dex)</b>	<b>n/N (%)<sup>a</sup></b>
Quelle: (26)	
a: Dargestellt sind UE, die bei $\geq 10$ Patienten und damit bei mindestens 8,4 % der TCR-Population (N = 119) aufgetreten sind. Dies entspricht folgenden geforderten Auswertungen auf SOC- und PT-Ebene:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind</li> <li>• Zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind</li> </ul>	
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Die Detailanalyse der UE auf SOC- und PT-Ebene ergab, dass insbesondere Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems (82,4 %), wie Anämien (65,5 %), Thrombozytopenien (55,5 %) und Neutropenien (51,3 %) auftraten, sowie allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (74,8 %), u. a. Fatigue (29,4 %), Asthenie (25,2 %) und Fieber (25,2 %).

Des Weiteren wiesen mehr als die Hälfte der Patienten UE der folgenden SOC's auf: Gastrointestinale Erkrankungen (63,0 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (59,7 %), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (50,4 %) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums (52,9 %).

Tabelle 4-135: Ergebnisse für SUE, die bei  $\geq 5$  % der Patienten auftraten, auf SOC- und PT-Ebene aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>HORIZON (Melf + Dex)</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems</b>	<b>12/119 (10,1)</b>
Febrile Neutropenie	6/119 (5,0)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>10/119 (8,4)</b>
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>	<b>6/119 (5,0)</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>34/119 (28,6)</b>
Pneumonien	8/119 (6,7)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums</b>	<b>9/119 (7,6)</b>
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>6/119 (5,0)</b>
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)</b>	<b>7/119 (5,9)</b>
Quelle: (26)	
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Zu den dokumentierten SUE gehörten insbesondere Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems wie febrile Neutropenie, die bei 5,0 % der Patienten der TCR-Population aufgetreten ist, und Infektionen wie Pneumonien (6,7 %).

Tabelle 4-136: Ergebnisse für UE CTCAE Grad 3 oder 4, die bei mindestens einem Patienten, auftraten, auf SOC- und PT-Ebene aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>HORIZON (Melf + Dex)</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems</b>	<b>90/119 (75,6)</b>
Thrombozytopenie	63/119 (52,9)
Neutropenie	58/119 (48,7)
Anämie	59/119 (49,6)
Febrile Neutropenie	7/119 (5,9)
Leukopenie	8/119 (6,7)
Lymphopenie	6/119 (5,0)
Knochenmarksversagen	1/119 (0,8)
<b>Untersuchungen</b>	<b>40/119 (33,6)</b>
Leukozytenzahl erniedrigt	32/119 (26,9)
Thrombozytenzahl erniedrigt	33/119 (27,7)
Neutrophilenzahl erniedrigt	30/119 (25,2)
Lymphozytenzahl erniedrigt	1/119 (0,8)
INR erhöht	1/119 (0,8)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>33/119 (27,7)</b>
Pneumonie	11/119 (9,2)
Clostridium difficile-Infektion	4/119 (3,4)
Pneumonie, viral	3/119 (2,5)
Atemwegsinfektion	3/119 (2,5)
Infektion der oberen Atemwege	2/119 (1,7)
Bronchitis	2/119 (1,7)
Zellulitis	2/119 (1,7)
Sepsis	1/119 (0,8)
Bakterielle Sepsis	1/119 (0,8)
Bronchitis, viral	1/119 (0,8)
Blasenentzündung	1/119 (0,8)
Escherichia-Sepsis	1/119 (0,8)
Sepsis, fungal	1/119 (0,8)
Gastroenteritis	1/119 (0,8)
Influenza	1/119 (0,8)
Lungenentzündung	1/119 (0,8)
Pneumocystis jirovecii-Pneumonie	1/119 (0,8)
Pneumonie, grippal	1/119 (0,8)

---

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

---

<b>HORIZON (Melf + Dex)</b>	<b>n/N (%)</b>
Pneumonie, pneumokokkal	1/119 (0,8)
Atemwegsinfektion, viral	1/119 (0,8)
Septischer Schock	1/119 (0,8)
Nasennebenhöhlenentzündung	1/119 (0,8)
Weichteilinfektion	1/119 (0,8)
Urosepsis	1/119 (0,8)
Virale Infektion der oberen Atemwege	1/119 (0,8)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>14/119 (11,8)</b>
Hypophosphatämie	7/119 (5,9)
Hyperkalzämie	4/119 (3,4)
Hyperglykämie	2/119 (1,7)
Hyponatriämie	1/119 (0,8)
Hyperurikämie	2/119 (1,7)
Hypokaliämie	1/119 (0,8)
Schlechtes Gedeihen	1/119 (0,8)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>15/119 (12,6)</b>
Asthenie	5/119 (4,2)
Fatigue	5/119 (4,2)
Fieber	2/119 (1,7)
Ödem, peripher	1/119 (0,8)
Gesichtsödem	1/119 (0,8)
Multiorgandysfunktionssyndrom	1/119 (0,8)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums</b>	<b>10/119 (8,4)</b>
Dyspnoe	2/119 (1,7)
Epistaxis	2/119 (1,7)
Akutes Atemnotsyndrom	1/119 (0,8)
Dysphonie	1/119 (0,8)
Schluckauf	1/119 (0,8)
Pleuraerguss	1/119 (0,8)
Lungenödem	1/119 (0,8)
Sinusschmerzen	1/119 (0,8)

<b>HORIZON (Melf + Dex)</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>7/119 (5,9)</b>
Blutung im unteren Gastrointestinaltrakt	2/119 (1,7)
Bauchschmerzen	1/119 (0,8)
Kolitis, ischämisch	1/119 (0,8)
Hämorrhoidalblutung	1/119 (0,8)
Übelkeit	1/119 (0,8)
Mundschmerzen	1/119 (0,8)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	<b>7/119 (5,9)</b>
Knochenschmerzen	3/119 (2,5)
Schmerz in einer Extremität	3/119 (2,5)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	1/119 (0,8)
Pathologische Fraktur	1/119 (0,8)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>4/119 (3,4)</b>
Kognitive Störung	1/119 (0,8)
Hyperammonämische Enzephalopathie	1/119 (0,8)
Hypoästhesie	1/119 (0,8)
Synkope	1/119 (0,8)
Trigeminusneuralgie	1/119 (0,8)
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>4/119 (3,4)</b>
Vorhofflimmern	1/119 (0,8)
Amyloidose des Herzen	1/119 (0,8)
Herzinsuffizienz	1/119 (0,8)
Tachykardie, ventrikulär	1/119 (0,8)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	<b>4/119 (3,4)</b>
Oberschenkelfraktur	2/119 (1,7)
Extradurales Hämatom	1/119 (0,8)
Humerusfraktur	1/119 (0,8)
Pneumothorax, traumatisch	1/119 (0,8)
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)</b>	<b>4/119 (3,4)</b>
Myelodysplastisches Syndrom	2/119 (1,7)
Malignes Melanom	1/119 (0,8)
Refraktäre Zytopenie mit multilinearer Dysplasie	1/119 (0,8)

<b>HORIZON (Melf + Dex)</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>5/119 (4,2)</b>
Akute Nierenschädigung	3/119 (2,5)
Dysurie	1/119 (0,8)
Harnverhalt	1/119 (0,8)
<b>Vaskuläre Erkrankungen</b>	<b>5/119 (4,2)</b>
Hypertonie	3/119 (2,5)
Hypotonie	2/119 (1,7)
Tiefe Venenthrombose	1/119 (0,8)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>2/119 (1,7)</b>
Verwirrtheitszustand	1/119 (0,8)
Schlaflosigkeit	1/119 (0,8)
<b>Erkrankungen des Auges</b>	<b>2/119 (1,7)</b>
Katarakt	2/117 (1,7)
Kernstar	1/119 (0,8)
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	<b>1/119 (0,8)</b>
Cholezystitis	1/119 (0,8)
Quelle: (26)	
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

In Tabelle 4-136 sind die Ergebnisse für UE mit CTCAE Grad 3 oder 4, welche bei mindestens einem Patienten auftraten, dargestellt. Diese UEs umfassten insbesondere Erkrankungen der SOC Blut- und Lymphsystem (75,6 %), wie Thrombozytopenien (52,9 %), Anämien (49,6 %), und Neutropenien (48,7 %). Zudem traten bei 33,6 % der Patienten auffällige Labor-Untersuchungen in Erscheinung, wie erniedrigte Thrombozyten- (27,7 %), Leukozyten- (26,9 %) und Neutrophilenzahlen (25,2 %). 27,7 % der Patienten zeigten Erkrankungen der SOC Infektion und parasitäre Erkrankungen, darunter v. a. Pneumonien (9,2 %).

Tabelle 4-137: Ergebnisse für UE CTCAE Grad 5, die bei mindestens einem Patienten auftraten, auf SOC- und PT-Ebene aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>HORIZON (Melf + Dex)</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>3/119 (2,5)</b>
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustands	3/119 (2,5)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>3/119 (2,5)</b>
Pneumonie	1/119 (0,8)
Pneumonie, viral	1/119 (0,8)
Pneumonie, grippal	1/119 (0,8)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums</b>	<b>3/119 (2,5)</b>
Pleuraerguss	1/119 (0,8)
Akutes Atemnotsyndrom	1/119 (0,8)
Diffuse Schädigung der Alveolarwände	1/119 (0,8)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>1/119 (0,8)</b>
Hyperkalzämie	1/119 (0,8)
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>1/119 (0,8)</b>
Kardiopulmonales Versagen	1/119 (0,8)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>1/119 (0,8)</b>
Akute Nierenschädigung	1/119 (0,8)
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)</b>	<b>3/119 (2,5)</b>
Myelodysplastisches Syndrom	1/119 (0,8)
Plasmazellmyelom	1/119 (0,8)
Plasmazelleukämie	1/119 (0,8)
Quelle: (26)	
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

In Tabelle 4-137 sind die Ergebnisse für sämtliche UE CTCAE Grad 5, die bei mindestens einem Patienten auftraten, dargestellt. Darunter waren UE der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (n = 3), der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums (n = 3) sowie der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (n = 3).

Tabelle 4-138: Ergebnisse für die UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, auf SOC- und PT-Ebene aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>HORIZON (Melf + Dex)</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems</b>	<b>16/119 (13,4)</b>
Thrombozytopenien	14/119 (11,8)
Neutropenien	4/119 (3,4)
Febrile Neutropenie	2/119 (1,7)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>5/119 (4,2)</b>
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustands	3/119 (2,5)
Fatigue	1/119 (0,8)
Fieber	1/119 (0,8)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>5/119 (4,2)</b>
Pneumonien	1/119 (0,8)
Virale Pneumonie	2/119 (1,7)
Lungeninfektion	1/119 (0,8)
Pneumonie, grippal	1/119 (0,8)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	<b>3/119 (2,5)</b>
Schmerz in einer Extremität	1/119 (0,8)
Knochenschmerz	2/119 (1,7)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums</b>	<b>1/119 (0,8)</b>
Diffuse Schädigung der Alveolarwände	1/119 (0,8)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>2/119 (1,7)</b>
Hyperkalzämie	2/119 (1,7)
<b>Untersuchungen</b>	<b>2/119 (1,7)</b>
Leukozytenzahl erniedrigt	1/119 (0,8)
Thrombozytenzahl vermindert	1/119 (0,8)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>1/119 (0,8)</b>
Hyperammonämische Enzephalopathie	1/119 (0,8)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>1/119 (0,8)</b>
Hypotonie	1/119 (0,8)
<b>Herzkrankungen</b>	<b>3/119 (2,5)</b>
Vorhofflimmern	1/119 (0,8)
Herzinsuffizienz	1/119 (0,8)
Kardiopulmonales Versagen	1/119 (0,8)

<b>HORIZON (Melf + Dex)</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>2/119 (1,7)</b>
Akute Nierenschädigung	2/119 (1,7)
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)</b>	<b>3/119 (2,5)</b>
Myelodysplastisches Syndrom	1/119 (0,8)
Plasmazelleukämie	1/119 (0,8)
Refraktäre Zytopenie mit multilinearer Dysplasie	1/119 (0,8)
Quelle: (26)	
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Tabelle 4-138 listet jene UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, auf SOC- und PT-Ebene, wobei hier insbesondere Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems (aufgetreten bei 13,4 % der Patienten), wie Thrombozytopenien (11,8 %), zu nennen sind.

#### 4.3.2.3.4.3 AESI/SMQ – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-139: Ergebnisse für die AESI/SMQ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>HORIZON (Melf + Dex)</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>Anämien</b>	<b>787/119 (65,5)</b>
<b>Thrombozytopenien</b>	<b>97/119 (81,5)</b>
Thrombozytopenien, Grad 3 oder 4	93/119 (78,2)
Thrombozytopenien, Grad 5	0/119 (0,0)
<b>Neutropenie</b>	<b>94/119 (79,0)</b>
Neutropenie, Grad 3 oder 4	90/119 (75,6)
Febrile Neutropenie	7/119 (5,9)
<b>Infektionen</b>	<b>71/119 (59,7)</b>
Infektionen, Grad 3 oder 4	33/119 (27,7)
Infektionen, Grad 5	3/119 (2,5)
Infektion, Grad 3 oder 4, und begleitende Neutropenie, Grad 3 oder 4	38/119 (31,9)
Infektion und begleitende Neutropenie, Grad 3 oder 4	16/119 (13,4)
<b>Blutungen</b>	<b>34/119 (28,6)</b>
Thrombozytopenien, Grad 3 oder 4 und begleitende Blutungen	20/119 (16,8)
Thrombozytopenien, Grad 3 oder 4 und begleitende Blutungen, Grad 3 oder 4	5/119 (4,2)

<b>HORIZON (Melf + Dex)</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>Infektiöse Pneumonien</b>	40/119 (33,6)
Infektiöse Pneumonien, Grad 3 oder 4	20/119 (16,8)
Infektiöse Pneumonien, Grad 5	3/119 (2,5)
Infektiöse Pneumonien und begleitende Neutropenie, Grad 3 oder 4	16/119 (13,4)
Infektiöse Pneumonien, Grad 3 oder 4 und begleitende Neutropenie, Grad 3 oder 4	8/119 (6,7)
Quelle: (26)	
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

In Tabelle 4-139 sind die Ergebnisse für die im Rahmen der HORIZON-Studie a priori definierten AESI/SMQ zu finden. In absteigender Häufigkeit traten dabei auf: Thrombozytopenien (81,5 %, v. a. Grad 3 oder 4), Neutropenie (79,0 %, v. a. Grad 3 oder 4), Anämien (65,5 %), Infektionen (59,7 %), infektiöse Pneumonien (33,6 %) und Blutungen (28,6 %).

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 näher beschrieben.

#### 4.3.2.3.3.5 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.4.***

*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.*

Tabelle 4-140: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Endpunkt</b>	<b>Alter</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Krankheits- schwere</b>	<b>Region</b>
OS	•	•	•	•
PFS	•	•	•	•
ORR	•	•	•	•
CBR	•	•	•	•
Symptomatik <sup>a</sup>	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Gesundheitszustand <sup>a</sup>	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
HRQoL <sup>a</sup>	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
UE <sup>b</sup>	•	•	n. d.	•

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Krankheits- schwere	Region
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>a: Zur Darstellung der Symptomatik werden die Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 herangezogen. Die Darstellung des Gesundheitszustandes beruht auf der EQ-5D-3L VAS. Die HRQoL wurde anhand der globalen Skala sowie den Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 erhoben.</p> <p>b: Subgruppenanalysen werden für die UE-Gesamtraten und die AESI/SMQ dargestellt.</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

#### 4.3.2.3.5.1 Subgruppenanalysen zur Mortalität (OS) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-141: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HORIZON (Melf + Dex)	n/N (%)	Median [95 %-KI] <sup>a</sup>
<b>OS</b>		
<b>Geschlecht</b>		
Weiblich	42/49 (85,7)	11,61 [6,47; 13,24]
Männlich	63/70 (90,0)	9,53 [5,82; 12,68]
<b>Alter</b>		
< 65 Jahre	54/59 (91,5)	8,11 [5,32; 13,17]
≥ 65 und < 75 Jahre	35/41 (85,4)	10,12 [6,41; 12,32]
≥ 75 Jahre	16/19 (84,2)	14,49 [7,20; 18,17]
<b>Krankheitsschwere (gemäß ISS)</b>		
Stadium I	36/41 (87,9)	13,86 [11,33; 19,48]
Stadium II	29/35 (82,9)	9,53 [4,53; 11,79]
Stadium III	36/37 (97,3)	6,24 [5,32; 9,66]
Stadium unbekannt	4/6 (66,7)	12,02 [4,24; NE]
<b>Region</b>		
USA	45/53 (84,9)	11,33 [6,47; 14,55]
Andere Länder	60/66 (90,9)	10,12 [6,24; 12,29]
Quelle: (26)		
a: Angegeben ist der Median in Monaten.		
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

In Tabelle 4-141 sind die Ergebnisse für die Subgruppenanalysen zum OS dargestellt. Weibliche Patienten hatten mit 11,61 Monaten ein längeres OS im Vergleich zu männlichen Patienten. Patienten ≥ 75 Jahren wiesen mit 14,49 Monaten gegenüber jüngeren Patienten ein längeres OS auf. Patienten mit ISS-Stadium I bei Baseline zeigten, verglichen mit Patienten höherer Krankheitsschwere, das längste OS (13,86 Monaten).

**4.3.2.3.3.5.2 Subgruppenanalysen zur Morbidität – weitere Untersuchungen**

Tabelle 4-142: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>HORIZON (Melf + Dex)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>Median [95 %-KI]<sup>a</sup></b>
<b>PFS (Prüfarzt)</b>		
<b>Geschlecht</b>		
Weiblich	45/49 (91,8)	4,21 [2,60; 4,90]
Männlich	65/70 (92,9)	3,75 [2,40; 5,26]
<b>Alter</b>		
< 65 Jahre	57/59 (96,6)	3,32 [2,33; 4,11]
≥ 65 und < 75 Jahre	38/41 (92,7)	4,76 [2,00; 5,36]
≥ 75 Jahre	15/19 (78,9)	5,36 [2,30; 13,60]
<b>Krankheitsschwere (gemäß ISS)</b>		
Stadium I	40/41 (97,6)	5,39 [4,24; 8,74]
Stadium II	32/35 (91,4)	3,09 [1,71; 4,76]
Stadium III	32/37 (86,5)	3,32 [2,00; 4,01]
Stadium unbekannt	6/6 (100,0)	3,96 [1,84; NE]
<b>Region</b>		
USA	48/53 (90,6)	3,75 [1,87; 5,06]
Andere Länder	62/66 (93,9)	4,01 [2,89; 5,26]
Quelle: (26)		
a: Angegeben ist der Median in Monaten.		
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

In Tabelle 4-142 sind die Ergebnisse für die Subgruppenanalysen zum PFS dargestellt. Weibliche Patienten hatten mit 4,21 Monaten ein längeres PFS gegenüber männlichen Patienten. Patienten ≥ 75 Jahre wiesen mit 5,36 Monaten ein längeres PFS gegenüber jüngeren Patienten auf. Patienten mit ISS-Stadium 1 bei Baseline zeigten, verglichen mit Patienten in fortgeschrittenen Stadien, das längste PFS (5,39 Monate).

Tabelle 4-143: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für ORR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>HORIZON (Melf + Dex)</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>ORR (Prüfarzt)</b>	
<b>Geschlecht</b>	
Weiblich	16/49 (32,7)
Männlich	19/70 (27,1)
<b>Alter</b>	
< 65 Jahre	14/59 (23,7)
≥ 65 und < 75 Jahre	14/41 (34,1)
≥ 75 Jahre	7/19 (36,8)
<b>Krankheitsschwere (gemäß ISS)</b>	
Stadium I	18/41 (43,9)
Stadium II	8/35 (22,9)
Stadium III	8/37 (21,6)
Stadium unbekannt	1/6 (16,7)
<b>Region</b>	
USA	17/53 (32,1)
Andere Länder	18/66 (27,3)
Quelle: (26)	
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

In Tabelle 4-143 sind die Ergebnisse für die Subgruppenanalysen zur ORR dargestellt. Die ORR war bei weiblichen Patienten (32,7 %) ähnlich wie bei männlichen Patienten (27,1 %). Patienten ≥ 75 Jahren wiesen die beste ORR auf (36,8 %), gefolgt von Patienten ≥ 65 und < 75 Jahren (34,1 %) und Patienten < 65 Jahren (23,7 %). Bei Patienten mit ISS -Stadium 1 (43,9 %) war die ORR höher als bei schwerer erkrankten Patienten.

Tabelle 4-144: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für CBR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>HORIZON (Melf + Dex)</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>CBR (Prüfarzt)</b>	
<b>Geschlecht</b>	
Weiblich	23/49 (46,9)
Männlich	25/70 (35,7)
<b>Alter</b>	
< 65 Jahre	22/59 (37,3)
≥ 65 und < 75 Jahre	19/41 (46,3)
≥ 75 Jahre	7/19 (36,8)
<b>Krankheitsschwere (gemäß ISS)</b>	
Stadium I	22/41 (53,7)
Stadium II	11/35 (31,4)
Stadium III	12/37 (32,4)
Stadium unbekannt	3/6 (50,0)
<b>Region</b>	
USA	17/53 (32,1)
Andere Länder	28/66 (42,4)
Quelle: (26)	
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

In Tabelle 4-144 sind die Ergebnisse für die Subgruppenanalysen zur CBR dargestellt. Weibliche Patienten wiesen mit 46,9 % eine höhere CBR auf als männliche Patienten (35,7 %). Patienten ≥ 65 und < 75 Jahren erreichten verglichen mit anderen Altersgruppen die höchste CBR (46,3 %). Patienten mit ISS-Stadium I bei Baseline zeigten mit 53,7 % die höchste CBR verglichen mit Patienten in weiter fortgeschrittenem Krankheitsstadium.

Tabelle 4-145: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für DOR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>HORIZON (Melf + Dex)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>Median [95 %-KI]<sup>a</sup></b>
<b>DOR</b>		
<b>Geschlecht</b>		
Weiblich	16/49 (32,7)	3,88 [3,02; 10,38]
Männlich	19/70 (27,1)	7,59 [4,24; 14,29]
<b>Alter</b>		
< 65 Jahre	14/59 (23,7)	5,45 [2,37; 14,29]
≥ 65 und < 75 Jahre	14/41 (34,1)	4,88 [3,75; 9,79]
≥ 75 Jahre	7/19 (36,9)	12,29 [3,02; NE]
<b>Krankheitsschwere (gemäß ISS)</b>		
Stadium I	18/41 (43,9)	8,95 [3,91; 15,44]
Stadium II	8/35 (22,9)	3,25 [1,81; 12,29]
Stadium III	8/37 (21,6)	6,97 [1,84; 7,59]
Stadium unbekannt	1/6 (16,7)	4,40 [NE; NE]
<b>Region</b>		
USA	17/53 (32,1)	7,59 [3,02; 14,29]
Andere Länder	18/66 (27,3)	6,16 [3,75; 8,11]
Quelle: (26)		
a: Angegeben ist der Median in Monaten.		
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

In Tabelle 4-145 sind die Ergebnisse für die Subgruppenanalysen zur DOR dargestellt. Männliche Patienten hatten mit 7,59 Monaten eine verlängerte DOR gegenüber weiblichen Patienten. Patienten ≥ 75 Jahren wiesen mit 12,29 Monaten eine längere DOR gegenüber jüngeren Patienten auf. Patienten mit ISS-Stadium I bei Baseline zeigten mit 8,95 Monaten die längste DOR verglichen mit Patienten in fortgeschrittenem Krankheitsstadium.

**4.3.2.3.3.5.3 Subgruppenanalysen zur Sicherheit (UE)– weitere Untersuchungen**

Tabelle 4-146: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>HORIZON (Melf + Dex)</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>Jegliche UE</b>	
<b>Geschlecht</b>	
Weiblich	49/49 (100,0)
Männlich	70/70 (100,0)
<b>Alter</b>	
< 65 Jahre	59/59 (100,0)
≥ 65 und < 75 Jahre	41/41 (100,0)
≥ 75 Jahre	19/19 (100,0)
<b>Krankheitsschwere (gemäß ISS)</b>	
Stadium I	n. d.
Stadium II	n. d.
Stadium III	n. d.
Stadium unbekannt	n. d.
<b>Region</b>	
USA	53/53 (100,0)
Andere Länder	66/66 (100,0)
<b>SUE</b>	
<b>Geschlecht</b>	
Weiblich	26/49 (53,1)
Männlich	44/70 (62,9)
<b>Alter</b>	
< 65 Jahre	39/59 (66,1)
≥ 65 und < 75 Jahre	22/41 (53,7)
≥ 75 Jahre	9/19 (47,4)
<b>Krankheitsschwere (gemäß ISS)</b>	
Stadium I	n. d.
Stadium II	n. d.
Stadium III	n. d.
Stadium unbekannt	n. d.
<b>Region</b>	
USA	33/53 (62,3)
Andere Länder	37/66 (56,1)

<b>HORIZON (Melf + Dex)</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>UE CTCAE Grad 5</b>	
<b>Geschlecht</b>	
Weiblich	3/49 (6,1)
Männlich	9/70 (12,9)
<b>Alter</b>	
< 65 Jahre	5/59 (8,5)
≥ 65 und < 75 Jahre	6/41 (14,6)
≥ 75 Jahre	1/19 (5,3)
<b>Krankheitsschwere (gemäß ISS)</b>	
Stadium I	n. d.
Stadium II	n. d.
Stadium III	n. d.
Stadium unbekannt	n. d.
<b>Region</b>	
USA	6/53 (11,3)
Andere Länder	6/66 (9,1)
<b>UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten</b>	
<b>Geschlecht</b>	
Weiblich	16/49 (32,7)
Männlich	21/70 (30,0)
<b>Alter</b>	
< 65 Jahre	19/59 (32,2)
≥ 65 und < 75 Jahre	11/41 (26,8)
≥ 75 Jahre	7/19 (36,8)
<b>Krankheitsschwere (gemäß ISS)</b>	
Stadium I	n. d.
Stadium II	n. d.
Stadium III	n. d.
Stadium unbekannt	n. d.
<b>Region</b>	
USA	11/53 (20,8)
Andere Länder	26/66 (39,4)
Quelle: (26) Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

In Tabelle 4-146 sind die Subgruppenanalysen zu den UE dargestellt. 100 % der Patienten aller Subgruppen erlitten mindestens ein UE. SUE traten bei männlichen Patienten (62,9 %) häufiger auf als bei weiblichen Patienten (53,1 %), sowie bei Patienten < 65 Jahren (66,1 %) verglichen mit älteren Patienten. UE CTCAE Grad 5 wurden häufiger bei männlichen Patienten (12,9 %) als bei weiblichen Patienten (6,1 %) beobachtet sowie bei Patienten  $\geq 65$  und < 75 Jahren (14,6 %) gegenüber älteren Patienten.

UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, wurden bei weiblichen und männlichen Patienten etwa gleich häufig dokumentiert. 36,8 % der Patienten  $\geq 75$  Jahren zeigten mindestens ein UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, wobei dies bei jüngeren Patienten etwas weniger häufig auftrat (32,2 % und 26,8 %). 39,4 % der Patienten, die aus anderen Ländern als den USA kamen, wiesen mindestens ein UE auf, das zum Abbruch der Studienmedikation führte, und damit fast doppelt so viele wie amerikanische Patienten.

Tabelle 4-147: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für AESI/SMQ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>HORIZON (Melf + Dex)</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>Anämien</b>	
<b>Geschlecht</b>	
Weiblich	36/49 (73,5)
Männlich	42/70 (60,0)
<b>Alter</b>	
< 65 Jahre	38/59 (64,4)
$\geq 65$ und < 75 Jahre	27/41 (65,9)
$\geq 75$ Jahre	13/19 (68,4)
<b>Krankheitsschwere (gemäß ISS)</b>	
Stadium I	n. d.
Stadium II	n. d.
Stadium III	n. d.
Stadium unbekannt	n. d.
<b>Region</b>	
USA	30/53 (56,6)
Andere Länder	48/66 (72,7)
<b>Thrombozytopenien</b>	
<b>Geschlecht</b>	
Weiblich	44/49 (89,8)
Männlich	53/70 (75,7)

<b>HORIZON (Melf + Dex)</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>Alter</b>	
< 65 Jahre	47/59 (81,4)
≥ 65 und < 75 Jahre	36/41 (87,8)
≥ 75 Jahre	13/19 (68,4)
<b>Krankheitsschwere (gemäß ISS)</b>	
Stadium I	n. d.
Stadium II	n. d.
Stadium III	n. d.
Stadium unbekannt	n. d.
<b>Region</b>	
USA	40/53 (75,5)
Andere Länder	57/66 (86,4)
Thrombozytopenien, Grad 3 oder Grad 4 <sup>a</sup>	
<b>Geschlecht</b>	
Weiblich	43/49 (89,8)
Männlich	50/70 (71,4)
<b>Alter</b>	
< 65 Jahre	46/59 (78,0)
≥ 65 und < 75 Jahre	35/41 (85,4)
≥ 75 Jahre	12/19 (63,2)
<b>Krankheitsschwere (gemäß ISS)</b>	
Stadium I	n. d.
Stadium II	n. d.
Stadium III	n. d.
Stadium unbekannt	n. d.
<b>Region</b>	
USA	39/53 (73,6)
Andere Länder	54/66 (81,8)
<b>Neutropenie</b>	
<b>Geschlecht</b>	
Weiblich	45/49 (91,8)
Männlich	49/70 (70,0)
<b>Alter</b>	
< 65 Jahre	45/59 (76,3)
≥ 65 und < 75 Jahre	33/41 (80,5)
≥ 75 Jahre	16/19 (84,2)

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

<b>HORIZON (Melf + Dex)</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>Krankheitsschwere (gemäß ISS)</b>	
Stadium I	n. d.
Stadium II	n. d.
Stadium III	n. d.
Stadium unbekannt	n. d.
<b>Region</b>	
USA	41/53 (77,4)
Andere Länder	53/66 (80,3)
Neutropenie, Grad 3 oder Grad 4	
<b>Geschlecht</b>	
Weiblich	44/49 (89,8)
Männlich	46/70 (65,7)
<b>Alter</b>	
< 65 Jahre	42/59 (71,2)
≥ 65 und < 75 Jahre	33/41 (80,5)
≥ 75 Jahre	15/19 (78,9)
<b>Krankheitsschwere (gemäß ISS)</b>	
Stadium I	n. d.
Stadium II	n. d.
Stadium III	n. d.
Stadium unbekannt	n. d.
<b>Region</b>	
USA	40/66 (75,5)
Andere Länder	50/66 (75,8)
Febrile Neutropenie	
<b>Geschlecht</b>	
Weiblich	3/49 (6,1)
Männlich	4/70 (5,7)
<b>Alter</b>	
< 65 Jahre	5/59 (8,5)
≥ 65 und < 75 Jahre	0/41 (0,0)
≥ 75 Jahre	2/19 (10,5)

<b>HORIZON (Melf + Dex)</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>Krankheitsschwere (gemäß ISS)</b>	
Stadium I	n. d.
Stadium II	n. d.
Stadium III	n. d.
Stadium unbekannt	n. d.
<b>Region</b>	
USA	4/53 (7,5)
Andere Länder	3/66 (4,5)
<b>Infektionen</b>	
<b>Geschlecht</b>	
Weiblich	30/49 (61,2)
Männlich	41/70 (58,6)
<b>Alter</b>	
< 65 Jahre	38/59 (64,4)
≥ 65 und < 75 Jahre	22/41 (53,7)
≥ 75 Jahre	11/19 (57,9)
<b>Krankheitsschwere (gemäß ISS)</b>	
Stadium I	n. d.
Stadium II	n. d.
Stadium III	n. d.
Stadium unbekannt	n. d.
<b>Region</b>	
USA	32/53 (60,4)
Andere Länder	39/66 (59,1)
<b>Infektionen, Grad 3 oder Grad 4</b>	
<b>Geschlecht</b>	
Weiblich	11/49 (22,4)
Männlich	22/70 (31,4)
<b>Alter</b>	
< 65 Jahre	17/59 (28,8)
≥ 65 und < 75 Jahre	10/41 (24,4)
≥ 75 Jahre	6/19 (31,6)

<b>HORIZON (Melf + Dex)</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>Krankheitsschwere (gemäß ISS)</b>	
Stadium I	n. d.
Stadium II	n. d.
Stadium III	n. d.
Stadium unbekannt	n. d.
<b>Region</b>	
USA	17/53 (32,1)
Andere Länder	16/66 (24,2)
<b>Infektionen, Grad 5</b>	
<b>Geschlecht</b>	
Weiblich	0/49 (0,0)
Männlich	3/70 (4,3)
<b>Alter</b>	
< 65 Jahre	1/59 (1,7)
≥ 65 und < 75 Jahre	2/41 (4,9)
≥ 75 Jahre	0/19 (0,0)
<b>Krankheitsschwere (gemäß ISS)</b>	
Stadium I	n. d.
Stadium II	n. d.
Stadium III	n. d.
Stadium unbekannt	n. d.
<b>Region</b>	
USA	1/53 (1,9)
Andere Länder	2/66 (3,0)
<b>Blutungen</b>	
<b>Geschlecht</b>	
Weiblich	15/49 (30,6)
Männlich	19/70 (27,1)
<b>Alter</b>	
< 65 Jahre	17/59 (28,8)
≥ 65 und < 75 Jahre	11/41 (26,8)
≥ 75 Jahre	6/19 (31,6)
<b>Krankheitsschwere (gemäß ISS)</b>	
Stadium I	n. d.
Stadium II	n. d.
Stadium III	n. d.

<b>HORIZON (Melf + Dex)</b>	<b>n/N (%)</b>
Stadium unbekannt	n. d.
<b>Region</b>	
USA	20/53 (37,7)
Andere Länder	14/66 (21,2)
Quelle: (26) a: Es traten keine Thrombozytopenien Grad 5 auf. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

In Tabelle 4-147 sind die Subgruppenanalysen zu den AESI/SMQ dargestellt. Anämien traten bei weiblichen Patienten häufiger auf als bei männlichen Patienten (73,5 % bzw. 60,0 %). Über die Altersgruppen verteilt zeigten sich Anämien etwa gleich häufig.

Thrombozytopenien wurden bei 89,8 % der weiblichen und 75,7 % der männlichen Patienten beobachtet. Bei Patienten  $\geq 65$  und  $< 75$  Jahren waren Thrombozytopenien am häufigsten (87,8 %), gefolgt von Patienten  $< 65$  Jahren (81,4 %) und Patienten  $\geq 75$  Jahren (68,4 %).

Neutropenien traten bei weiblichen Patienten häufiger auf als bei männlichen (91,8 % bzw. 70,0 %) und bei Patienten  $\geq 75$  Jahren (84,2 %) häufiger als in anderen Altersgruppen (80,5 % bzw. 76,3 %).

Infektionen wurden bei weiblichen und männlichen Patienten etwa gleich häufig beobachtet (61,2 % bzw. 58,6 %). Zudem zeigten 64,4 % der Patienten  $< 65$  Jahre Infektionen sowie 53,7 % der Patienten  $\geq 65$  und  $< 75$  Jahre und 57,9 % der Patienten  $\geq 75$  Jahre.

Blutungen traten bei weiblichen und männlichen Patienten etwa gleich häufig auf (30,6 % bzw. 27,1 %). Dasselbe gilt für den Vergleich der Altersgruppen. Patienten aus den USA zeigten häufiger Blutungen als Patienten aus anderen Ländern (37,7 % bzw. 21,1 %).

**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).

Tabelle 4-148: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten weiteren Untersuchungen und der dazugehörigen Quellen

<b>HORIZON-Studie</b>
Studienunterlagen <ul style="list-style-type: none"> <li>• CSR (15)</li> <li>• CSR PRO Addendum (42)</li> <li>• CSP (24)</li> <li>• SAP (25)</li> <li>• Nachberechnungen zu Melflufen (Studie HORIZON) (26)</li> <li>• Nachberechnungen zu Melflufen (Studie HORIZON – PRO) (43)</li> </ul>
Studienregister <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinicaltrials.gov (NCT02963493) (64)</li> <li>• EU-CTR (2016-000965-21) (65)</li> <li>• ICTRP (NCT02963493, 2016-000965-21-ES, 2016-000965-21-FR) (66, 67)</li> </ul>
Publikationen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Richardson et al. 2021 (63)</li> <li>• Larocca et al. 2021 (62)</li> </ul>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

## 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

#### **Studienqualität und Verzerrungspotenzial**

Zur Ableitung des Zusatznutzens von Melf + Dex bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit MM, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD und einem anti-CD38-mAK refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben (bei Patienten mit vorangegangener autologer SZT sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens drei Jahre betragen) wurde die randomisierte, kontrollierte Phase III-Studie OCEAN herangezogen. Die pivotale, einarmige Phase II-Studie HORIZON wurde als supportive Evidenz dargestellt.

Bei der dieser Bewertung zugrunde liegenden OCEAN-Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie, deren Methodik internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin entspricht. Die Studie entspricht somit der Evidenzstufe Ib und vergleicht die Intervention Melf + Dex mit einer Therapie mit Pom + Dex. Mit Pom + Dex wird im Rahmen der patientenindividuellen Therapien ab der dritten Therapielinie ein Großteil der Patienten in der deutschen Versorgungsrealität behandelt.

Die herangezogene Studie wurde anhand des CONSORT-Statements und der Cochrane-Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse (Anhang 4-E und Anhang 4-F) hinsichtlich der Planungs-, Durchführungs- und Anwendungsqualität geprüft. Bei der OCEAN-Studie handelt es sich um eine randomisierte, zweiarmige, nicht verblindete, aktiv-kontrollierte Phase III-Studie. Die randomisierte Zuteilung der Studienteilnehmer erfolgte stratifiziert unter Berücksichtigung des Alters ( $\geq 75$  Jahre vs.  $< 75$  Jahre), der Anzahl der Vortherapien (zwei Vortherapien vs. drei bis vier Vortherapien) und dem ISS-Score (1 vs.  $\geq 2$ ) im Verhältnis von 1:1 (Melf + Dex vs. Pom + Dex) mit Hilfe eines IRT-Systems. Dies erlaubte die Verdeckung der Gruppenzugehörigkeit. Aus ethischen Gründen wurde auf eine Placeboinfusion verzichtet und ein offenes Studiendesign gewählt, bei dem Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet waren.

Ein Abgleich der Studiendokumente, der statistischen Nachberechnungen, der klinischen Datenbankeinträge und der Veröffentlichungen zur OCEAN-Studie ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Im CSR sind der Patientenfluss und die Methodik transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. In der Gesamtschau der Aspekte ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen.

### **Validität der Endpunkte**

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Melf + Dex in der Zielpopulation wurden die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, HRQoL und Sicherheit berücksichtigt. Die Operationalisierung der Nutzendimensionen erfolgte anhand der patientenrelevanten Endpunkte OS, PFS, Ansprechen, Symptomatik, Gesundheitszustand, HRQoL und UE.

Die Erhebungs- und Messinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind validiert (Abschnitt 4.2.5.2).

Auf Endpunktebene wurde für alle betrachteten Endpunkte das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lag nicht vor. Die potenzielle Verzerrung der Ergebnisse durch das offene Studiendesign und die kleine zulassungskonforme Patientenzahl (gesamt: N = 22, Melf + Dex: N = 12, Pom + Dex: N = 10) wurden für jeden Endpunkt sorgfältig bewertet.

Für die Ergebnisse zum Endpunkt OS wird trotz des offenen Studiendesigns kein erhöhtes Verzerrungspotenzial erwartet, da es sich beim Tod um ein objektiv feststellbares Ereignis handelt. Aufgrund der kleinen Patientenzahl wurde das Verzerrungspotenzial jedoch als hoch eingestuft.

Für die Endpunkte PFS und Ansprechen ist das Verzerrungspotenzial durch das offene Studiendesign aufgrund der IRC-Bewertung der erhobenen Daten anhand definierter und objektiver IMWG-Kriterien minimiert. Aufgrund der kleinen Patientenzahl wurde das Verzerrungspotenzial jedoch als hoch eingestuft.

Für die Ergebnisse der vom Patienten selbst bewerteten Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand und HRQoL sowie die Ergebnisse zu den UE kann eine Verzerrung durch das offene Studiendesign und der damit verbundenen Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund dessen und aufgrund der späten Implementierung der HRQoL-Endpunkte noch kleineren PRO-Population (gesamt: N = 7, Melf + Dex: N = 5, Pom + Dex: N = 2) wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

### **Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

In der Gesamtschau ist die Aussagekraft der Nachweise aus dem direkten Vergleich für den medizinischen Zusatznutzen von Melf + Dex trotz der hohen Studienqualität (Evidenzstufe Ib) und der validen, patientenrelevanten Endpunkte durch die nach Zuschnitt auf die Zielpopulation sehr kleine Patientenzahl als niedrig einzuschätzen. Dementsprechend wird die Evidenzlage als Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gewertet.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

#### **Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Melf + Dex**

Die Zulassung von Melf+Dex basiert auf den Ergebnissen der einarmigen Phase II-Studie HORIZON (Datenschnitt: 02.02.2022). Supportiv wurden die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten Phase III-Studie OCEAN (Datenschnitt: 03.02.2021) mit den Zulassungsunterlagen eingereicht und von der EMA zur Bewertung herangezogen.

#### ***Heterogenität der Ergebnisse der OCEAN-Studie***

Aus den Ergebnissen der OCEAN-Studie ergab sich bezüglich des OS (und folglich auch des PFS) eine signifikante Heterogenität zwischen den Teilpopulationen der

- Patienten mit Progression innerhalb von drei Jahren nach einer autologen SZT und
- Patienten ohne autologe SZT oder ohne Progression innerhalb von drei Jahren nach einer autologen SZT (Tabelle 4-149).

Tabelle 4-149: Ergebnisse für OS und PFS für die Teilpopulationen der OCEAN-Studie mit und ohne Progression innerhalb von drei Jahren nach einer autologen SZT

OCEAN	N	Median <sup>b</sup> [95 %-KI] <sup>c</sup>	HR [95 %-KI] <sup>a,c</sup> p-Wert
<b>OS<sup>d</sup></b>			
Patienten ohne autologe SZT oder ohne Progression innerhalb von drei Jahren nach einer autologen SZT			
Melf + Dex	145	23,6 [18,9; 28,0]	0,83 [0,62; 1,12] 0,2249
Pom + Dex	148	19,8 [12,6; 26,5]	
Patienten mit Progression innerhalb von drei Jahren nach einer autologen SZT			
Melf + Dex	101	15,7 [11,9; 20,5]	1,80 [1,27; 2,55] 0,0007
Pom + Dex	101	28,7 [20,2; 34,1]	
<b>PFS (IRC)</b>			
Patienten ohne autologe SZT oder ohne Progression innerhalb von drei Jahren nach einer autologen SZT			
Melf + Dex	145	9,3 [7,2; 11,8]	0,58 [0,44; 0,76] 0,0001
Pom + Dex	148	4,6 [3,6; 6,3]	
Patienten mit Progression innerhalb von drei Jahren nach einer autologen SZT			
Melf + Dex	101	4,3 [3,7; 5,1]	1,28 [0,92; 1,77] 0,1430
Pom + Dex	101	5,2 [4,3; 7,4]	
Quelle: (68)			
a: Nicht stratifiziertes HR.			
b: Angegeben ist die Zeit in Monaten.			
c: p-Wert basierend auf dem Log-Rank-Test.			
d: Die OS-Daten beziehen sich auf das Follow-Up vom 03.02.2022.			
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

**Datengrundlage der Zulassung**

Nach sorgfältiger Untersuchung wurde das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die in Modul 3 dieses Dossiers beschriebene Zielpopulation von der EMA als positiv bewertet. Diese Entscheidung der EMA stützt sich hierbei insbesondere auf die folgenden Ergebnisse der HORIZON- und OCEAN-Studie für die Teilpopulation der Patienten ohne ASCT oder ohne Progression innerhalb von drei Jahren nach einer autologen SZT:

Die Ergebnisse zum primären Endpunkt der pivotalen HORIZON-Studie zeigten in der zulassungsrelevanten Teilpopulation (TCR, ohne autologe SZT oder ohne Progression innerhalb von drei Jahren nach einer autologen SZT) unter Behandlung mit Melf + Dex eine gute ORR von 28,8 % [95 %-KI: 17,1 %; 43,1 %]. Die Zeit bis zum Ansprechen lag bei 2,3 Monaten [95 %-KI: 1,0; 10,5] und die DOR betrug 7,6 Monate [95 %-KI: 3,0; 12,3]. Das mediane OS betrug in der TCR-Population der HORIZON-Studie 10,12 Monate [95 %-KI: 7,20; 12,29] (1). Dies stellt ein langes OS für Patienten mit MM, die dreifach refraktär sind, dar (2).

Die Ergebnisse zum primären Endpunkt PFS der supportiven OCEAN-Studie belegten für Patienten der zulassungsrelevanten Teilpopulation (ITT, ohne autologe SZT oder ohne Progression innerhalb von drei Jahren nach einer autologen SZT) einen signifikanten Vorteil von Melf + Dex im Vergleich zu Pom + Dex (Abbildung 4-35).

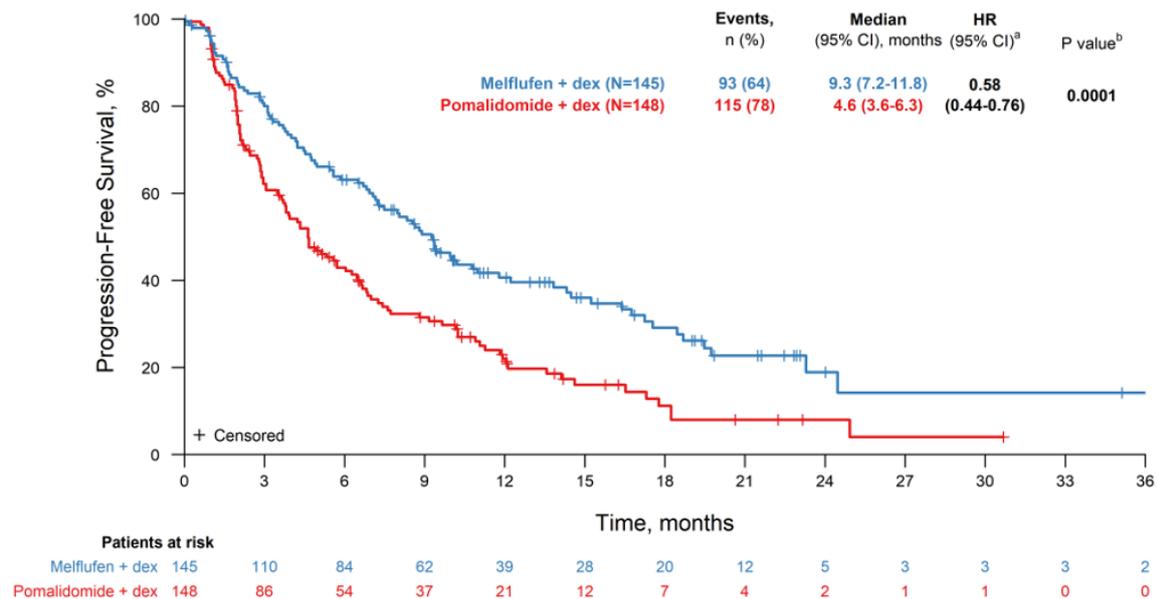


Abbildung 4-35: Ergebnisse der OCEAN-Studie für den Endpunkt PFS für die zulassungsrelevante Teilpopulation (ITT, ohne autologe SZT oder ohne Progression innerhalb von drei Jahren nach einer autologen SZT)

Quelle: (68)

Die Ergebnisse zum Endpunkt OS zeigten eine Separation der KM-Kurven ab Monat 3 über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg. In dieser post hoc durchgeführten Auswertung der Teilpopulation konnte jedoch keine Signifikanz gezeigt werden (Abbildung 4-36).

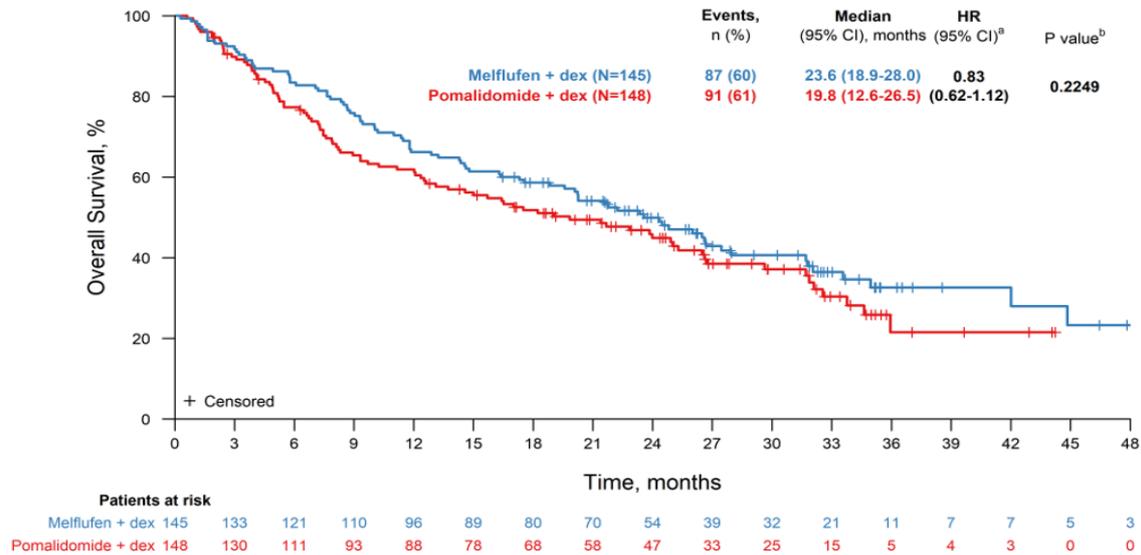


Abbildung 4-36: Ergebnisse der OCEAN-Studie für den Endpunkt OS für die zulassungsrelevante Teilpopulation (ITT, ohne autologe SZT oder ohne Progression innerhalb von drei Jahren nach einer autologen SZT)

Quelle: (68)

Die EMA kam zu dem Schluss, dass sich aus den Ergebnissen der Endpunkte zur Sicherheit weder in der HORIZON-, noch in der OCEAN-Studie sicherheitsrelevante Signale ergeben. Dies bestätigte sich in einem SAG-Meeting bei der EMA.

In der HORIZON-Studie traten in der Gesamtpopulation primär hämatologische UE auf. Trotz häufiger Zytopenien war die Inzidenz relevanter Blutungen und Infektionen niedrig. Hämatologische UE waren reversibel und durch Dosisanpassung oder Begleittherapien gut handhabbar. Nicht hämatologische UE traten selten auf. Am häufigsten waren Infektionen, die jedoch die in dieser stark vorbehandelten Patientenpopulation erwartete Häufigkeit nicht überschritten. Die Häufigkeit von Pneumonien mit Schweregrad 3/4 war vergleichbar mit anderen MM-Therapien bei stark vorbehandelten Patienten. (63)

In der OCEAN-Studie waren in der Gesamtpopulation die Anzahl und Ursachen der im Beobachtungszeitraum aufgetretenen Todesfälle sowie die Gesamtschau der UE ausgeglichen. Lediglich wurden unter Pom + Dex häufiger Pneumonien vom Schweregrad 3/4 beobachtet, während unter Melf + Dex häufiger Dosisanpassungen erforderlich waren. Dies führte dazu, dass die EMA die empfohlene Dosis von Melflufen für Patienten mit einem Körpergewicht von  $\leq 60$  kg auf 30 mg verringerte.

Eine Behandlung mit Melf + Dex verringert im Vergleich zu Pom + Dex die Folgen hinsichtlich der AESI, mit Ausnahme von Zytopenien. Die Infektionsrate war unter Melf + Dex ebenfalls niedriger. Im Melf + Dex-Arm traten vermehrt Thrombozytopenien auf, die allerdings überwiegend nur zu leichten Blutungsereignissen mit einem Schweregrad < 3 führten (55).

Die Ergebnisse der HORIZON- und OCEAN-Studie zeigen für Melf + Dex eine gute Wirksamkeit für die Endpunkte PFS, OS und Ansprechen sowie eine gute Verträglichkeit sowohl in der Gesamtschau der UE als auch in Bezug auf die untersuchten AESI. Daher wurde Melf + Dex am 17.08.2022 von der EMA ohne weitere Sicherheitsauflagen zur Therapie der Zielpopulation dieses Dossiers zugelassen.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Melf + Dex**

Die Bestimmung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens von Melf + Dex erfolgt im Gegensatz zur zentralen europäischen Zulassung primär auf Basis der in Abschnitt 4.3.1 dargestellten Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der OCEAN-Studie zum Datenschnitt vom 03.02.2021. Die Ergebnisse der HORIZON-Studie wurden supportiv in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt und unterstützen diese Ergebnisse.

Für das vorliegende Dossier wurde die Studienpopulation der OCEAN-Studie auf die Zulassungspopulation gemäß Fachinformation (Zielpopulation) zugeschnitten, die Patienten mit MM umfasst, die mindestens drei vorangegangene Therapielinien erhalten haben und refraktär auf mindestens einen PI, ein IMiD und einen anti-CD38-mAK sind und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. Bei Patienten mit einer früheren autologen SZT sollten zwischen der Transplantation und dem Fortschreiten der Erkrankung mindestens drei Jahre liegen (gesamt: N = 22, Melf + Dex: N = 12, Pom + Dex: N = 10) (1).

Die bewertungsrelevanten Ergebnisse der OCEAN-Studie für die Zielpopulation sowie das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens sind in Tabelle 4-150 zusammengefasst und nachfolgend beschrieben.

Tabelle 4-150: Zusammenfassung der Ergebnisse der OCEAN-Studie für die Zielpopulation und Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	Melf + Dex vs. Pom + Dex Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>		
OS	HR <sup>a</sup> : 1,180 [0,332; 4,199]; 0,7979 Median <sup>a,b</sup> , Melf + Dex: 18,1 [2,0; n. b.] Median <sup>a,b</sup> , Pom + Dex: 13,1 [1,9; n. b.]	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <sup>c</sup>
<b>Morbidität (Datenschnitt: 03.02.2021)</b>		
<i>PFS</i>		
<i>PFS (IRC)</i>	HR <sup>a</sup> : 1,196 [0,399; 3,585]; 0,7494 Median <sup>a,b</sup> , Melf + Dex: 5,4 [1,6; 15,2] Median <sup>a,b</sup> , Pom + Dex: 7,6 [1,9; n. b.]	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <sup>c</sup>
<i>PFS (Prüfarzt)</i>	HR <sup>a</sup> : 1,046 [0,371; 2,952]; 0,9320 Median <sup>a,b</sup> , Melf + Dex: 5,5 [1,6; 15,2] Median <sup>a,b</sup> , Pom + Dex: 7,6 [1,9; n. b.]	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <sup>c</sup>
<b>Ansprechen</b>		
<i>ORR (IRC)</i>	RR <sup>c</sup> : 1,667 [0,553; 5,022]; 0,4149	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <sup>c</sup>
<i>ORR (Prüfarzt)</i>	RR <sup>c</sup> : 1,667 [0,553; 5,022]; 0,4149	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <sup>c</sup>
<i>CBR (IRC)</i>	RR <sup>c</sup> : 1,458 [0,595; 3,577]; 0,6699	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <sup>c</sup>
<i>CBR (Prüfarzt)</i>	RR <sup>c</sup> : 1,667 [0,553; 5,022]; 0,4149	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <sup>c</sup>
<i>DOR (IRC)</i>	HR <sup>c</sup> : 2,038 [0,209; 19,884]; 0,5400 Median <sup>a,b</sup> , Melf + Dex: 4,8 [2,0; n. b.] Median <sup>a,b</sup> , Pom + Dex: n. b.	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <sup>c</sup>
<i>DOR (Prüfarzt)</i>	HR <sup>c</sup> : 2,038 [0,209; 19,884]; 0,5400 Median <sup>a,b</sup> , Melf + Dex: 4,8 [2,0; n. b.] Median <sup>a,b</sup> , Pom + Dex: n. b.	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <sup>c</sup>
<b>Symptomatik und Gesundheitszustand</b>		
<i>Symptomatik (EORTC-QLQ-C30)</i>	s. deskriptive Ergebnisbeschreibung in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <sup>c</sup>
<i>Symptomatik (EORTC-QLQ-MY20)</i>	s. deskriptive Ergebnisbeschreibung in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.4	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <sup>c</sup>
<i>Gesundheitszustand (EQ-5D-3L VAS)</i>	s. deskriptive Ergebnisbeschreibung in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.5	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <sup>c</sup>
<b>Gesamtfazit zur Morbidität</b>		Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <sup>c</sup>

Endpunkt	Melf + Dex vs. Pom + Dex Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
<b>HRQoL (Datenschnitt: 03.02.2021)</b>		
<i>HRQoL (EORTC-QLQ-C30)</i>	s. deskriptive Ergebnisbeschreibung in Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <sup>e</sup>
<i>HRQoL (EORTC-QLQ-MY20)</i>	s. deskriptive Ergebnisbeschreibung in Abschnitt 4.3.1.3.1.3.2	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <sup>e</sup>
<b>Gesamtfazit zur HRQoL</b>		Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <sup>e</sup>
<b>Sicherheit (Datenschnitt: 03.02.2021)</b>		
<b>UE (Gesamtraten)</b>		
<i>Jegliche UE</i>	_d	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <sup>e</sup>
<i>SUE</i>	RR <sup>c</sup> : 0,833 [0,445; 1,560]; 0,6749	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <sup>e</sup>
<i>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)</i>	RR <sup>c</sup> : 1,190 [0,738; 1,920]; 0,6241	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <sup>e</sup>
<i>Nicht-schwere UE (CTCAE Grad ≤ 2)</i>	RR <sup>c</sup> : 0,917 [0,773; 1,087]; 1,000	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <sup>e</sup>
<i>UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten</i>	RR <sup>c</sup> : 1,000 [0,432; 2,315]; 1,000	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <sup>e</sup>
<i>UE, die zum Tode führten</i>	RR <sup>c</sup> : 1,111 [0,322; 3,838]; 1,000	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <sup>e</sup>
<b>Gesamtfazit zur Sicherheit</b>		Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <sup>e</sup>
<p>Quelle: (3)  Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens wird der Datenschnitt vom 03.02.2021 herangezogen.  a: Das 95 %-KI wurde für das HR nach dem Cox-Modell und für den Median nach der Brookmeyer/Cowley  Methode berechnet.  b: Angegeben ist die Zeit in Monaten.  c: Das 95 %-KI wurde für das RR nach der Wald-Methode berechnet.  d: In beiden Studienarmen trat bei 100 % der Studienteilnehmer mindestens ein UE auf.  e: Das Ausmaß des Zusatznutzens ist aufgrund der kleinen Patientenzahl, die dieser Bewertung zugrunde liegt,  nicht quantifizierbar.  Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

### ***Mortalität***

Im Verlauf der OCEAN-Studie verstarben im Interventionsarm (Melf + Dex) 50,0 % und im Vergleichsarm (Pom + Dex) 40,0 % der Patienten, wobei das mediane OS 18,1 Monate im Interventionsarm und 13,1 Monate im Vergleichsarm betrug. Der Unterschied des Sterberisikos zwischen den beiden Behandlungsgruppen war aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht statistisch signifikant. (HR [95 %-KI]: 1,180 [0,332; 4,199]; p-Wert = 0,7979). Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in der Nutzendimension Mortalität wurde als Anhaltspunkt eingestuft (Abschnitt 4.4.1). Aufgrund der durch die nach Zuschnitt auf die Zielpopulation sehr kleinen Patientenzahl in den Studienarmen war es nicht möglich, das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

### ***Morbidität***

#### *PFS*

Im Verlauf der OCEAN-Studie erlitten gemäß IRC-Bewertung 75,0 % der Patienten im Interventionsarm (Melf + Dex) und 50,0 % der Patienten im Vergleichsarm (Pom + Dex) eine Krankheitsprogression oder verstarben, wobei das mediane PFS 5,4 Monate im Interventionsarm und 7,6 Monate im Vergleichsarm betrug. Das Progressions- oder Sterberisiko war zwischen den Behandlungsarmen aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht statistisch signifikant unterschiedlich (HR [95 %-KI]: 1,196 [0,399; 3,585]; p-Wert = 0,7494). Die Beurteilung der Prüfarzte stützt die Ergebnisse des IRC.

#### *Ansprechen*

Die ORR betrug gemäß IRC-Beurteilung im Interventionsarm (Melf + Dex) 50,0 % und im Vergleichsarm (Pom + Dex) 30,0 %. Dieser numerische Vorteil zugunsten von Melflufen war statistisch nicht signifikant (RR [95 %-KI: 1,667 [0,553; 5,022]; p-Wert = 0,4149). Die CBR betrug gemäß der Beurteilung des IRC im Interventionsarm 58,3 % und im Vergleichsarm 40,0 %. Dieser numerische Vorteil zugunsten von Melf + Dex war ebenfalls nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI: 1,458 [0,595; 3,577]; p-Wert = 0,6699). Die Beurteilung der Prüfarzte stützt die Ergebnisse des IRC.

Die mediane DOR betrug gemäß IRC-Beurteilung im Interventionsarm (Melf + Dex) 4,8 Monate und konnte im Vergleichsarm (Pom + Dex) nicht berechnet werden. Der Unterschied in der DOR war aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 2,038 [0,209; 19,884]; p-Wert = 0,5400). Die Beurteilung der Prüfarzte stützt die Ergebnisse des IRC.

#### *Symptomatik (EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-MY20)*

Die Symptomatik wurde mittels der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30, bestehend aus den Multi-Item-Skalen Schmerz, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen und den Einzel-Items Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhö und finanzielle Belastung, und des EORTC-QLQ-MY20 (Krankheitssymptome und Nebenwirkungen der Behandlung) erhoben. Die Ergebnisse zeigen, dass die Symptomatik im Beobachtungszeitraum in allen erhobenen Bereichen stabil blieb.

Aufgrund der kleinen Patientenzahlen in den Studienarmen konnten keine vergleichenden Effektschätzer für diese Endpunkte berechnet werden. Eine deskriptive Ergebnisbeschreibung ist in den Abschnitten 4.3.1.3.1.2.3 und 4.3.1.3.1.2.4 zu finden.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D-3L VAS)*

Auch der mittels EQ-5D-3L VAS erhobene Gesundheitsstatus zeigte einen stabilen Verlauf über den gesamten Beobachtungszeitraum. Aufgrund der sehr geringen Patientenzahl konnten die Ergebnisse nur deskriptiv beschrieben werden (Tabelle 4-41, Abbildung 4-19).

#### *Gesamtfazit zur Morbidität*

Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in der Nutzendimension Morbidität wurde als Anhaltspunkt eingestuft (Abschnitt 4.4.1). Aufgrund der durch die nach Zuschnitt auf die Zielpopulation sehr kleinen Patientenzahl in den Studienarmen war es nicht möglich, das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

#### ***HRQoL (EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-MY20)***

Die HRQoL wurde mittels der globalen Skala sowie der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30, bestehend aus physischer, emotionaler, sozialer, kognitiver und Rollen-Funktion, und des EORTC-QLQ-MY20 (Zukunftsperspektiven und Körperbild) erhoben. Die Ergebnisse zeigen, dass die HRQoL im Beobachtungszeitraum in allen erhobenen Bereichen stabil blieb. Eine deskriptive Ergebnisbeschreibung ist in den Abschnitten 4.3.1.3.1.3.1 und 4.3.1.3.1.3.2 zu finden.

Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in der Nutzendimension HRQoL wurde als Anhaltspunkt eingestuft (Abschnitt 4.4.1). Aufgrund der durch die nach Zuschnitt auf die Zielpopulation sehr kleinen Patientenzahl in den Studienarmen war es nicht möglich, das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

#### ***Sicherheit (UE)***

Die Sicherheit wurde auf Grundlage der UE-Erfassung nach SOC und PT (MedDRA Version 19.1) mit einer Klassifizierung des Schweregrads nach NCI CTCAE Version 4.03 erhoben. Eine deskriptive Ergebnisbeschreibung ist in den Abschnitten 4.3.1.3.1.3.1 und 4.3.1.3.1.3.2 zu finden. Aufgrund der kleinen Patientenzahlen in den Studienarmen konnten weder beim Vergleich der Gesamtraten noch bei der Detaildarstellung statistisch signifikante Unterschiede gefunden werden. Auch numerisch betrachtet gab es keine Auffälligkeiten, die auf einen potenziell relevanten Unterschied zwischen den Studiengruppen hinweisen.

Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in der Nutzendimension Sicherheit wurde als Anhaltspunkt eingestuft (Abschnitt 4.4.1). Aufgrund der durch die nach Zuschnitt auf die Zielpopulation sehr kleinen Patientenzahl in den Studienarmen war es nicht möglich, das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

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

Die OCEAN-Studie wurde an 108 Zentren im europäischen, asiatischen und amerikanischen Raum durchgeführt, wobei 72,7 % der Patienten in der Zielpopulation europäischer Herkunft waren und 100,0 % eine weiße Hautfarbe hatten. Es liegen keine Hinweise auf pharmakokinetische oder –dynamische Unterschiede zwischen den verschiedenen Bevölkerungsgruppen vor. Unter Berücksichtigung der Unsicherheiten, die generell mit der Übertragbarkeit klinischer Daten einhergehen, ist grundsätzlich von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

### **Gesamtfazit zum Zusatznutzens**

Die Zielpopulation von Melf + Dex besteht aus älteren, multimorbiden Patienten in fortgeschrittenem Stadium des chronisch verlaufenden RRMM mit einer sowohl progressions- als auch therapiebedingt hohen Krankheitslast. Remissionen zeigen in diesem Krankheitsstadium häufig eine kurze Dauer (4). Das Ansprechen auf die Behandlungen ist sehr heterogen. Die Auswahl der geeigneten Therapien ist daher patientenindividuell zu treffen und der Bedarf an Therapiemöglichkeiten, die auch in diesem späten Krankheitsstadium wirksam sind und vom Patienten aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils akzeptiert werden, ist hoch. Die Beibehaltung einer guten Lebensqualität wird von den Patienten dabei als beinahe so wichtig empfunden wie eine Verlängerung der Überlebenszeit (5). Das übergeordnete Behandlungsziel ist daher die Verlängerung des Gesamtüberlebens unter Erhalt einer akzeptablen Lebensqualität. Um das beste Ergebnis für den Patienten zu erreichen, sollte eine neue Therapie daher sicher, effektiv und gut verträglich sein (6, 7) (Modul 3, Abschnitt 3.2.2).

Melflufen ist der erste (in Kombination mit Dexamethason) zur Therapie des MM zugelassene Wirkstoff aus der Klasse der Peptid-Wirkstoff-Konjugate, der mittels seines innovativen Wirkmechanismus‘ die in Myelomzellen erhöhte Aminopeptidase-Expression nutzt, um nach Abspaltung des Peptidanteils selektiv in den Myelomzellen eine hohe Konzentration der wirksamen Substanzen (Melflufen, sein Metabolit Desethyl-Melflufen und Melphalan) zu erreichen. Diese zytotoxisch wirksamen Substanzen führen dort zum Zelltod durch Apoptose (8-12). Zudem überwindet Melflufen die durch p53-Mangel vermittelte Resistenz in Myelom-Zelllinien, einen häufigen Mechanismus der Resistenz gegen Antimyelom-Therapien (13, 14) (Modul 2). Mit Melf + Dex steht daher eine innovative zusätzliche Therapieoption zur Behandlung des weit fortgeschrittenen MM zur Verfügung.

Im April 2021 erfolgte die Einreichung der Unterlagen zur beschleunigten Zulassung von Pepaxti<sup>®</sup> bei der EMA auf Grundlage der einarmigen, multizentrischen Phase II-Studie HORIZON. In dieser Studie konnte die klinische Wirksamkeit von Melf + Dex bei Patienten mit stark vorbehandeltem RRMM gezeigt werden. Es konnte ein für das Krankheitsstadium der Studienpopulation schnelles, häufiges und anhaltendes Ansprechen erreicht werden. Zudem konnte ein dem Krankheitsstadium entsprechend langes medianes Gesamtüberleben gezeigt werden (2, 15).

In der auf die Zielpopulation zugeschnittenen Teilpopulation der supportiven OCEAN-Studie unterschieden sich die Ergebnisse des Endpunkts OS unter Melf + Dex nicht signifikant von der Vergleichstherapie. Auch die Morbiditäts-Endpunkte PFS, Ansprechen, Symptomatik und Gesundheitszustand sowie die Erhebungen zur HRQoL zeigten aufgrund der kleinen Patientenzahl in der zulassungskonformen Teilpopulation keinen signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen.

In beiden Studien zeigte Melf + Dex ein gutes Nebenwirkungsprofil. Die im Studienverlauf erhobenen UE sind überwiegend hämatologisch und daher für den Patienten nicht direkt spürbar, was sich auch in der über den Behandlungsverlauf hinweg stabilen Lebensqualität der Betroffenen zeigt. Die Inzidenz schwerwiegender nicht-hämatologischer UE ist niedrig. Zudem werden durch Melf + Dex keine UE hervorgerufen, die vom Nebenwirkungsprofil etablierter MM-Therapien abweichen. Dies zeigte sich sowohl in der Gesamtpopulation der OCEAN-Studie als auch in der Gesamtpopulation der HORIZON-Studie.

Das gute Nebenwirkungsprofil und die einfache Applikation von Pepaxti® als einmal monatliche i. v.-Gabe (1) lassen eine hohe Akzeptanz bei der bereits mehrfach vorbehandelten und durch Resistenzen sowie therapiebedingte UE beeinträchtigten Zielpopulation erwarten.

Mit der Zulassung in der EU und dem Markteintritt in Deutschland steht für einen Teil der stark vorbehandelten Patienten, deren MM mehrfach refraktär gegenüber verschiedenen Wirkstoffen ist, mit Melf + Dex eine neuartige Therapieoption zur Verfügung, die das Gesamtüberleben verlängert, die Lebensqualität erhält und gleichzeitig gut verträglich ist (1). Da in der auf die Zielpopulation zugeschnittenen Teilpopulation der OCEAN-Studie, auf der diese Nutzenbewertung beruht, aufgrund der Patientenzahl keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden konnten, ergibt sich für Melf + Dex ein Anhaltspunkt auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

#### 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 4-151: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit MM, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD und einem anti-CD38-mAK refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer SZT sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens drei Jahre betragen.	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

#### 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.

Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

##### 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.

Die HORIZON-Studie stellt die pivotale Studie für Melf+Dex dar auf deren Basis die Zulassung für Melflufen bei der EMA eingereicht wurde. Sie wird zur weiteren Erbringung weiterer Evidenz, welche die Aussagen der OCEAN-Studie stützt, dargestellt.

#### 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

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

<sup>18</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

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

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

- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Es wurden keine Surrogatendpunkte verwendet.

#### 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. Oncopeptides AB. Fachinformation Pepaxti® 20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2022. 2022.
2. Gandhi UH, Lakshman A, Gahvari Z, McGehee E, Jagosky MH, Gupta R, et al. Natural History of Patients with Multiple Myeloma Refractory to CD38-Targeted Monoclonal Antibody-Based Treatment. *Blood*. 2018;132(Supplement 1):3233.
3. Oncopeptides AB. Nachberechnungen zu Melflufen (Studie OCEAN). 2022.
4. Magrangeas F, Avet-Loiseau H, Gouraud W, Lodé L, Decaux O, Godmer P, et al. Minor clone provides a reservoir for relapse in multiple myeloma. *Leukemia*. 2013;27(2):473-81.
5. Parsons JA, Greenspan NR, Baker NA, McKillop C, Hicks LK, Chan O. Treatment preferences of patients with relapsed and refractory multiple myeloma: a qualitative study. *BMC Cancer*. 2019;19(1):264.
6. Chim CS, Kumar SK, Orłowski RZ, Cook G, Richardson PG, Gertz MA, et al. Management of relapsed and refractory multiple myeloma: novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond. *Leukemia*. 2018;32(2):252-62.
7. Mikhael J. Treatment Options for Triple-class Refractory Multiple Myeloma. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2020;20(1):1-7.
8. Gullbo J, Wickström M, Tullberg M, Ehrsson H, Lewensohn R, Nygren P, et al. Activity of hydrolytic enzymes in tumour cells is a determinant for anti-tumour efficacy of the melphalan containing prodrug J1. *J Drug Target*. 2003;11(6):355-63.
9. Wickström M, Viktorsson K, Lundholm L, Aesoy R, Nygren H, Sooman L, et al. The alkylating prodrug J1 can be activated by aminopeptidase N, leading to a possible target directed release of melphalan. *Biochemical pharmacology*. 2010;79(9):1281-90.
10. Wickström M, Nygren P, Larsson R, Harmenberg J, Lindberg J, Sjöberg P, et al. Melflufen - a peptidase-potentiated alkylating agent in clinical trials. *Oncotarget*. 2017;8(39):66641-55.
11. Moore HE, Davenport EL, Smith EM, Muralikrishnan S, Dunlop AS, Walker BA, et al. Aminopeptidase inhibition as a targeted treatment strategy in myeloma. *Mol Cancer Ther*. 2009;8(4):762-70.
12. Hitzerd SM, Verbrugge SE, Ossenkoppele G, Jansen G, Peters GJ. Positioning of aminopeptidase inhibitors in next generation cancer therapy. *Amino Acids*. 2014;46(4):793-808.
13. Chauhan D, Ray A, Viktorsson K, Spira J, Paba-Prada C, Munshi N, et al. In vitro and in vivo antitumor activity of a novel alkylating agent, melphalan-flufenamide, against

- multiple myeloma cells. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2013;19(11):3019-31.
14. Oncoceptides AB. Annex 5.23, 1.2.23 Claim of New Active Substance Status in the Union. 2021.
  15. Oncoceptides AB. Clinical Study Report. OP-106 HORIZON TRIAL. A Single Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Melflufen in Combination with Dexamethasone in Patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma who are Refractory to Pomalidomide and/or an anti-CD38 Monoclonal Antibody. 2020.
  16. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien Multiples Myelom. In: Wörmann B, Driessen C, Einsele H, Goldschmidt H, Gonsilius E, Kortüm M, et al., editors. 2018.
  17. 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):451-5.
  18. Lefebvre C, Glanville J. 6.4.11.1 The Cochrane Highly Sensitive Search Strategies for identifying randomized trials in MEDLINE 2008 [Available from: [https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter 6/6 4 11 1 the cochrane highly sensitive search strategies for.htm](https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_6/6_4_11_1_the_cochrane_highly_sensitive_search_strategies_for.htm)].
  19. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010;340:c332.
  20. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *American journal of public health*. 2004;94(3):361-6.
  21. Oncoceptides AB. Clinical Development Protocol. OP-103 OCEAN Trial. A Randomized, Controlled, Open-Label, Phase 3 Study of Melflufen/Dexamethasone Compared with Pomalidomide/Dexamethasone for Patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma who are Refractory to Lenalidomide. Version 6.1 (April 20, 2021). 2021.
  22. Oncoceptides AB. Clinical Study Report. OP-103 OCEAN TRIAL. A Randomized, Controlled, Open-Label, Phase 3 Study of Melflufen/Dexamethasone Compared with Pomalidomide for Patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma who are Refractory to Lenalidomide. 2021.
  23. Oncoceptides AB. Statistical Analysis Plan. OP-103 OCEAN. A Randomized, Controlled, Open-Label, Phase 3 Study of Melflufen/Dexamethasone Compared with Pomalidomide/Dexamethasone for Patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma who are Refractory to Lenalidomide. 2021.
  24. Oncoceptides AB. Clinical Development Protocol. OP-106 HORIZON TRIAL. A Single Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Melflufen in Combination with Dexamethasone in Patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma who are Refractory to Pomalidomide and/or an anti-CD38 Monoclonal Antibody. Version 7.1 (March 20, 2020). 2020.

25. Oncopeptides AB. Statistical Analysis Plan. OP-106 HORIZON Trial. A Single Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Melflufen in Combination with Dexamethasone in Patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma who are Refractory to Pomalidomide and/or an anti-CD38 Monoclonal Antibody (Version 5.0). 2020.
26. Oncopeptides AB. Nachberechnungen zu Melflufen (Studie HORIZON). 2022.
27. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz & Bundesamt für Justiz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) 2019 [Available from: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>].
28. International Myeloma Working Group (IMWG). International Myeloma Working Group (IMWG) Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma 2022 [Available from: <https://www.myeloma.org/resource-library/international-myeloma-working-group-imwg-uniform-response-criteria-multiple>].
29. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95 Rev52017.
30. National Cancer Institute (NCI). Plasma Cell Neoplasms (Including Multiple Myeloma) Treatment (PDQ®): Health Professional Version 2022 [Available from: <https://www.cancer.gov/types/myeloma/hp/myeloma-treatment-pdq>].
31. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Multiple Myeloma, Version 1.2022, August 16, 2021. 2021.
32. Anderson KC, Kyle RA, Rajkumar SV, Stewart AK, Weber D, Richardson P. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. *Leukemia*. 2008;22(2):231-9.
33. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. 2014;15(12):e538-48.
34. Dimopoulos MA, Orłowski RZ, Facon T, Sonneveld P, Anderson KC, Beksac M, et al. Retrospective matched-pairs analysis of bortezomib plus dexamethasone versus bortezomib monotherapy in relapsed multiple myeloma. *Haematologica*. 2015;100(1):100-6.
35. Jordan K, Proskorovsky I, Lewis P, Ishak J, Payne K, Lordan N, et al. Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study. *Support Care Cancer*. 2014;22(2):417-26.
36. Hameed A, Brady JJ, Dowling P, Clynes M, O'Gorman P. Bone disease in multiple myeloma: pathophysiology and management. *Cancer growth and metastasis*. 2014;7:33-42.

37. Zhu X, Wang L, Zhu Y, Diao W, Li W, Gao Z, et al. Extramedullary Plasmacytoma: Long-Term Clinical Outcomes in a Single-Center in China and Literature Review. *Ear, nose, & throat journal*. 2021;100(4):227-32.
38. Ramsenthaler C, Kane P, Gao W, Siegert RJ, Edmonds PM, Schey SA, et al. Prevalence of symptoms in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *European journal of haematology*. 2016;97(5):416-29.
39. Hulin C, Hansen T, Heron L, Pughe R, Streetly M, Plate A, et al. Living with the burden of relapse in multiple myeloma from the patient and physician perspective. *Leuk Res*. 2017;59:75-84.
40. Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M. EORTC QLQ–C30 Scoring Manual (3rd edition). on behalf of the EORTC Quality of Life Group Brussels: EORTC, 2001 ISBN: 2-9300 64-22-6: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
41. EORTC Quality of Life Group. EORTC QLQ – MY20 Specimen. 1999.
42. Oncopeptides AB. Clinical Study Report Addendum: Functional Status and Well-Being. OP-106 HORIZON Trial. A Single Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Melflufen in Combination with Dexamethasone in Patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma who are Refractory to Pomalidomide and/or an anti-CD38 Monoclonal Antibody. 2021.
43. Oncopeptides AB. Nachberechnungen zu Melflufen (Studie HORIZON - PRO). 2022.
44. 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. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365-76.
45. Bottomley A, Reijneveld JC, Koller M, Flechtner H, Tomaszewski KA, Greimel E. Current state of quality of life and patient-reported outcomes research. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2019;121:55-63.
46. Giesinger JM, Kieffer JM, Fayers PM, Groenvold M, Petersen MA, Scott NW, et al. Replication and validation of higher order models demonstrated that a summary score for the EORTC QLQ-C30 is robust. *Journal of clinical epidemiology*. 2016;69:79-88.
47. Osborne TR, Ramsenthaler C, Siegert RJ, Edmonds PM, Schey SA, Higginson IJ. What issues matter most to people with multiple myeloma and how well are we measuring them? A systematic review of quality of life tools. *Eur J Haematol*. 2012;89(6):437-57.
48. Kvam AK, Fayers P, Wisloff F. What changes in health-related quality of life matter to multiple myeloma patients? A prospective study. *Eur J Haematol*. 2010;84(4):345-53.
49. 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(11):1670-8.
50. Stead ML, Brown JM, Velikova G, Kaasa S, Wisløff F, Child JA, et al. Development of an EORTC questionnaire module to be used in health-related quality-of-life

- assessment for patients with multiple myeloma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Study Group on Quality of Life. *Br J Haematol.* 1999;104(3):605-11.
51. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health policy (Amsterdam, Netherlands).* 1990;16(3):199-208.
  52. EuroQoL Research Foundation. EQ-5D-3L User Guide, version 6.0. 2018.
  53. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Allgemeine Methoden.* Version 6.1 vom 24.01.2022. 2022.
  54. Schjesvold F, Robak P, Pour L, Aschan J, Sonneveld P. OCEAN: a randomized Phase III study of melflufen + dexamethasone to treat relapsed refractory multiple myeloma. *Future oncology (London, England).* 2020;16(11):631-41.
  55. Schjesvold FH, Dimopoulos M-A, Delimpasi S, Robak P, Coriu D, Legiec W, et al. Melflufen or pomalidomide plus dexamethasone for patients with multiple myeloma refractory to lenalidomide (OCEAN): a randomised, head-to-head, open-label, phase 3 study. *The Lancet Haematology.* 2022;9(2):e98-e110.
  56. Clinicaltrials.gov. NCT03151811 - A Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen)-Dex or Pomalidomide-dex for RRMM Patients Refractory to Lenalidomide (OCEAN) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03151811>
  57. EU Clinical Trials Register. EudraCT 2016-003517-95 - A Randomized, Controlled, Open-Label, Phase 3 Study of Melflufen/Dexamethasone Compared with Pomalidomide/Dexamethasone for Patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma who are Refractory to Lenalidomide <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003517-95>
  58. WHO International Clinical Trials Registry Platform. NCT03151811 A Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen)-Dex or Pomalidomide-dex for RRMM Patients Refractory to Lenalidomide OCEAN 2022 [Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03151811>].
  59. WHO International Clinical Trials Registry Platform. EUCTR2016-003517-95-HU Multicenter study to compare the combination of Melflufen/ Dexamethasone vs.Pomalidomide/Dexamethasone in patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma. 2022 [Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003517-95-HU>].
  60. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom. Leitlinie Kurzversion 1.0. 2022.
  61. Oncoceptides AB. PRO Reporting for the OP-103 OCEAN TRIAL (Version 1.0). 2021.
  62. Larocca A, Leleu X, Touzeau C, Bladé J, Paner A, Mateos MV, et al. Patient-reported outcomes in relapsed/refractory multiple myeloma treated with melflufen plus dexamethasone: analyses from the Phase II HORIZON study. *Br J Haematol.* 2021;196(3):639-48.

63. Richardson PG, Oriol A, Larocca A, Bladé J, Cavo M, Rodriguez-Otero P, et al. Melflufen and Dexamethasone in Heavily Pretreated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2021;39(7):757-67.
64. Clinicaltrials.gov. NCT 02963493 - A Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) Plus Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (HORIZON) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02963493>
65. EU Clinical Trials Register. EudraCT 2016-000965-21 - A Single Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Melflufen in Combination with Dexamethasone in Patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma who are Refractory to Pomalidomide and/or Daratumumab <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-000965-21>
66. WHO International Clinical Trials Registry Platform. NCT02963493 A Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) Plus Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma HORIZON 2022 [Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02963493>].
67. WHO International Clinical Trials Registry Platform. EUCTR2016-000965-21 A Single Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Melflufen in Combination with Dexamethasone in Patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma who are Refractory to Pomalidomide and/or Daratumumab. 2022 [Available from: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000965-21-FR>].
68. European Medicines Agency (EMA). Pepaxti: EPAR - Product Information. 2022.

**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>	11.07.2022	
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Melflufen.mp.	27
2	Melphalan Flufenamide.mp.	21
3	(Pepaxti or Pepaxto or Ygalo).mp.	0
4	(ck-1535 or ck 1535 or ck1535).mp.	0
5	((J-1 or J 1 or J1) adj4 (drug* or prodrug*)).mp.	0
6	(ck-1535 or ck 1535 or ck1535).mp.	0
7	“L-melphalanyl-p-L-fluorophenylalanine Ethyl Ester”.mp.	0
8	“Ethyl 2(S)-2((2S)-2-Amino-3-(4-(bis(2-chloroethyl)amino)phenyl)propanamido)-3-(4-fluorophenyl)propanoate“.mp.	0
9	[(380449-51-4 or 380449-54-7).m.]	0
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	27
11	exp Multiple Myeloma/	1.783
12	exp Plasmacytoma/	88
13	(multiple* adj3 myelom*).mp.	6.041
14	((plasma cell or plasmacell) adj3 myelom*).mp.	70
15	myelomatos#s.mp.	36
16	((kahler* adj2 disease*) or morbus kahler*).mp.	7
17	plasm##ytom*.mp	337
18	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	6.189
19	10 and 18	26
20	remove duplicates from 19	<b>12</b>

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

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	11.07.2022	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien: Wong- und nach Cochrane-Filter (17)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Melflufen.mp.	47
2	Melphalan Flufenamide.mp.	27
3	(Pepaxti or Pepaxto or Ygalo).mp.	2
4	(ck-1535 or ck 1535 or ck1535).mp.	0
5	((J-1 or J 1 or J1) adj 4 (drug* or prodrug*)).mp.	8
6	(ck-1535 or ck 1535 or ck1535).mp.	0
7	“L-melphalanyl-p-L-fluorophenylalanine Ethyl Ester”.mp.	8
8	“Ethyl (2S)-2-((2S)-2-Amino-3-(4-(bis(2-chloroethyl)amino)phenyl)propanamido)-3-(4-fluorophenyl)propanoate“.mp.	0
9	[(380449-51-4 380449-54-7).m.]	0
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	60
11	exp Multiple Myeloma/	45.737
12	exp Plasmacytoma/	8.795
13	(multiple* adj 3 myelom*).mp.	57.6494
14	((plasma cell or plasmacell) adj 3 myelom*).mp.	2.871
15	myelomatos#s.mp.	780
16	((kahler* adj2 disease*) or morbus kahler*).mp.	242
17	plasm##ytom.mp.	11.854
18	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	66.749
19	10 and 18	41
20	limit 19 to (english or german)	41
21	randomized controlled trial.pt.	572.472
22	controlled clinical trial.pt.	94.938
23	randomi#ed.ab.	678.497
24	placebo.ab.	229.838
25	clinical trials as topic.sh.	200.161
26	randomly.ab.	386-348
27	trial.ti	265.986
28	21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27	1.501.243
29	exp animals/ not humans.sh.	5.025.514
30	28 not 29	1.382.967

31	randomized controlled trial.pt	572.472
32	randomi#ed.mp.	1.010.304
33	placebo*.mp.	251.795
34	31 or 32 or 33	1.084.198
35	20 and 30	6
36	20 and 34	6
37	35 or 36	7
38	remove duplicates from 37	7

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	11.07.2022	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien: Wong-Filter (17)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp melphalan flufenamide/	159
2	Melflufen.mp.	181
3	Melphalan Flufenamide.mp.	167
4	(Pepaxti or Pepaxto or Ygalo).mp.	4
5	(ck-1535 or ck 1535 or ck1535).mp.	0
6	((J-1 or J 1 or J1) adj4 (drug* or prodrug*)).mp.	15
7	(ck-1535 or ck 1535 or ck1535).mp.	0
8	“L-melphalanyl-p-L-fluorophenylalanine Ethyl Ester”.mp.	7
9	“Ethyl (2S)-2-((2S)-2-Amino-3-(4-(bis(2-chloroethyl)amino)phenyl)propanamido)-3-(4-fluorophenyl)propanoate“.mp.	0
10	(390449-51-4 or 380449-54-7).m.	149
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	233
12	Exp multiple myeloma/	88.847
13	Exp plasmacytoma/	12.843
14	(multiple* adj3 myelom*).mp.	98.423
15	((plasma cell or plasmacell) adj3 myelom*).mp.	2.278
16	Myelomatos#s.mp.	526
17	((Kahler* adj2 disease*) or morbus Kahler*).mp.	114
18	Plasm##ytom*.mp.	15.654
19	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	108.487
20	11 and 19	191
21	20 not Medline.cr.	189

22	Limit 21 to (English or german)	189
23	Random*.tw	1.808.591
24	Placebo*.mp.	497.599
25	Double-blind*.tw	231.746
26	23 or 24 or 25	2.077.425
27	20 and 26	33
28	Remove duplicates from 27	<b>19</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

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	11.07.2022	
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Melflufen.mp.	27
2	Melphalan Flufenamide.mp.	21
3	(Pepaxti or Pepaxto or Ygalo).mp.	0
4	(ck-1535 or ck 1535 or ck1535).mp.	0
5	((J-1 or J 1 or J1) adj4 (drug* or prodrug*)).mp.	0
6	(ck-1535 or ck 1535 or ck1535).mp.	0
7	“L-melphalanyl-p-L-fluorophenylalanine Ethyl Ester”.mp.	0
8	“Ethyl 2(S)-2((2S)-2-Amino-3-(4-(bis(2-chloroethyl)amino)phenyl)propanamido)-3-(4-fluorophenyl)propanoate“.mp.	0
9	[(380449-51-4 or 380449-54-7).m.]	0
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	27
11	exp Multiple Myeloma/	1.783
12	exp Plasmacytoma/	88
13	(multiple* adj3 myelom*).mp.	6.041
14	((plasma cell or plasmacell) adj3 myelom*).mp.	70

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

15	myelomatos#s.mp.	36
16	((kahler* adj2 disease*) or morbus kahler*).mp.	7
17	plasm##ytom*.mp	337
18	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	6.189
19	10 and 18	26
20	remove duplicates from 19	<b>12</b>

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	11.07.2022	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien: Wong- und nach Cochrane-Filter (17)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Melflufen.mp.	47
2	Melphalan Flufenamide.mp.	27
3	(Pepaxti or Pepaxto or Ygalo).mp.	2
4	(ck-1535 or ck 1535 or ck1535).mp.	0
5	((J-1 or J 1 or J1) adj 4 (drug* or prodrug*)).mp.	8
6	(ck-1535 or ck 1535 or ck1535).mp.	0
7	“L-melphalanyl-p-L-fluorophenylalanine Ethyl Ester”.mp.	8
8	“Ethyl (2S)-2-((2S)-2-Amino-3-(4-(bis(2-chloroethyl)amino)phenyl)propanamido)-3-(4-fluorophenyl)propanoate“.mp.	0
9	[(380449-51-4 380449-54-7).m.]	0
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	60
11	exp Multiple Myeloma/	45.737
12	exp Plasmacytoma/	8.795
13	(multiple* adj 3 myelom*).mp.	57.649
14	((plasma cell or plasmacell) adj 3 myelom*).mp.	2.871
15	myelomatos#s.mp.	780
16	((kahler* adj2 disease*) or morbus kahler*).mp.	242
17	plasm##ytom.mp.	11.854
18	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	66.749
19	10 and 18	41
20	limit 19 to (english or german)	41
21	randomized controlled trial.pt.	572.472
22	controlled clinical trial.pt.	94.938

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

23	randomi#ed.ab.	678.497
24	placebo.ab.	229.838
25	clinical trials as topic.sh.	200.161
26	randomly.ab.	386.347
27	trial.ti	265.986
28	21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27	1.501.243
29	exp animals/ not humans.sh.	5.025.514
30	28 not 29	1.382.967
31	randomized controlled trial.pt	572.472
32	randomi#ed.mp.	1.010.304
33	placebo*.mp.	251.795
34	31 or 32 or 33	1.084.198
35	20 and 30	6
36	20 and 34	6
37	35 or 36	7
38	remove duplicates from 37	7
39	20 not 37	34
40	remove duplicates from 39	<b>34</b>

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	11.07.2022	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien: Wong-Filter (17)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp melphalan flufenamide/	159
2	Melflufen.mp.	181
3	Melphalan Flufenamide.mp.	167
4	(Pepaxti or Pepaxto or Ygalo).mp.	4
5	(ck-1535 or ck 1535 or ck1535).mp.	0
6	((J-1 or J 1 or J1) adj4 (drug* or prodrug*)).mp.	15
7	(ck-1535 or ck 1535 or ck1535).mp.	0
8	“L-melphalanyl-p-L-fluorophenylalanine Ethyl Ester”.mp.	7
9	“Ethyl (2S)-2-((2S)-2-Amino-3-(4-(bis(2-chloroethyl)amino)phenyl)propanamido)-3-(4-fluorophenyl)propanoate“.mp.	0
10	(390449-51-4 or 380449-54-7).m.	149
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	233

12	exp multiple myeloma/	88.847
13	exp plasmacytoma/	12.843
14	(multiple* adj3 myelom*).mp.	98.423
15	((plasma cell or plasmacell) adj3 myelom*).mp.	2.278
16	myelomatos#s.mp.	526
17	((kahler* adj2 disease*) or morbus kahler*).mp.	114
18	plasm##ytom*.mp.	15.654
19	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	108.487
20	11 and 19	191
21	20 not Medline.cr.	189
22	limit 21 to (English or german)	189
23	random*.tw	1.808.591
24	placebo*.mp.	497.599
25	double-blind*.tw	231.746
26	23 or 24 or 25	2.077.425
27	20 and 26	33
28	remove duplicates from 27	19
29	22 not 27	156
30	remove duplicates from 29	<b>106</b>

**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>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

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

<b>Studienregister</b>	<i>clinicaltrials.gov</i>
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	11.07.2022
<b>Suchstrategie</b>	MELFLUFEN OR (J1 DRUG) [ <i>Advanced Search, Other Terms</i> ]
<b>Treffer</b>	<b>106 (ohne Duplikate)</b>

<b>Studienregister</b>	<i>EU Clinical Trials Register</i>
<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>	11.07.2022
<b>Suchstrategie</b>	MELFLUFEN OR (J1 DRUG) [ <i>SearchTerm</i> ]
<b>Treffer</b>	<b>14 (ohne Duplikate)</b>

<b>Studienregister</b>	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)</i>
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	11.07.2022
<b>Suchstrategie</b>	MELFLUFEN OR 380449-54-7 [ <i>SearchTerm</i> ]
<b>Treffer</b>	<b>22 (ohne Duplikate)</b>

<b>Studienregister</b>	Arzneimittelinformationssystem AMIce
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://Arzneimittel-Informationssystem (dimdi.de)">Arzneimittel-Informationssystem (dimdi.de)</a>
<b>Datum der Suche</b>	11.07.2022
<b>Suchstrategie:</b>	Melflufen OR (Melphalan Flufenamid) OR Pepaxti OR (J1 Drug) [Stoffname OR Arzneimittelname]
<b>Treffer</b>	<b>0</b>

<b>Studienregister</b>	<i>Clinical Data Suchportal der EMA</i>
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaldata.ema.europa.eu">https://clinicaldata.ema.europa.eu</a>
<b>Datum der Suche</b>	11.07.2022
<b>Suchstrategie:</b>	Melflufen OR (Melphalan Flufenamid) OR Pepaxti OR (J1 Drug) [Product Name OR Active Substance Name]
<b>Treffer</b>	<b>0</b>

<b>Studienregister</b>	<i>Internetseite des G-BA</i>
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.g-ba.de">https://www.g-ba.de</a>
<b>Datum der Suche</b>	11.07.2022
<b>Eingabeoberfläche</b>	Allgemeines Suchfeld
<b>Suchstrategie:</b>	Melflufen OR (Melphalan Flufenamid) OR Pepaxti OR (J1 Drug)
<b>Treffer</b>	<b>10 (ohne Duplikate)</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**

<b>Studienregister</b>	<i>clinicaltrials.gov</i>
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	11.07.2022
<b>Suchstrategie</b>	MELFLUFEN OR (J1 DRUG) [ <i>Advanced Search, Other Terms</i> ]
<b>Treffer</b>	<b>106 (ohne Duplikate)</b>

<b>Studienregister</b>	<i>EU Clinical Trials Register</i>
<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>	11.07.2022
<b>Suchstrategie</b>	MELFLUFEN OR (J1 DRUG) [ <i>SearchTerm</i> ]
<b>Treffer</b>	<b>14 (ohne Duplikate)</b>

<b>Studienregister</b>	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)</i>
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	11.07.2022
<b>Suchstrategie</b>	MELFLUFEN OR 380449-54-7 [ <i>SearchTerm</i> ]
<b>Treffer</b>	<b>22 (ohne Duplikate)</b>

<b>Studienregister</b>	Arzneimittelinformationssystem AMIce
<b>Internetadresse</b>	<a href="#">Arzneimittel-Informationssystem (dimdi.de)</a>
<b>Datum der Suche</b>	11.07.2022
<b>Suchstrategie:</b>	Melflufen OR (Melphalan Flufenamid) OR Pepaxti OR (J1 Drug) [ <i>Stoffname OR Arzneimittelname</i> ]
<b>Treffer</b>	<b>0</b>

<b>Studienregister</b>	<i>Clinical Data</i> Suchportal der EMA
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaldata.ema.europa.eu">https://clinicaldata.ema.europa.eu</a>
<b>Datum der Suche</b>	11.07.2022
<b>Suchstrategie:</b>	Melflufen OR (Melphalan Flufenamid) OR Pepaxti OR (J1 Drug) [Product Name OR Active Substance Name]
<b>Treffer</b>	<b>0</b>

<b>Studienregister</b>	<i>Internetseite des G-BA</i>
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.g-ba.de">https://www.g-ba.de</a>
<b>Datum der Suche</b>	11.07.2022
<b>Eingabeoberfläche</b>	Allgemeines Suchfeld
<b>Suchstrategie:</b>	Melflufen OR (Melphalan Flufenamid) OR Pepaxti OR (J1 Drug)
<b>Treffer</b>	<b>10 (ohne Duplikate)</b>

### **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	Multicenter study to compare the combination of Melflufen/Dexamethasone vs. Pomalidomide/Dexamethasone in patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma, A Randomized, Controlled, Open-Label, Phase 3 Study of Melflufen/Dexamethasone Compared with Pomalidomide/Dexamethasone for Patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma who are Refractory to Lenalidomide, 2018	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**

Es wurde keine Publikation im Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

#### 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 Registereinträge 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>Clinical Trials.GOV</i>			
1	NCT02985879	AbbVie. 2021 Feb 3. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of ABBV-8E12 in Subjects With Progressive Supranuclear Palsy (PSP). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02985879">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02985879</a>	Population
2	NCT00268840	ARCAGY/ GINECO GROUP. 2011 Jun 30. ClinicalTrials.gov: The Efficacy and Safety of Gemcitabine in Combination With Docetaxel to Treat Pancreatic or Biliary Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00268840">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00268840</a>	Population
3	NCT00748644	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2018 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: Efficacy Study of Two Treatments in the Remission of Vasculitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00748644">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00748644</a>	Population
4	NCT03932981	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2021 Sep 10. ClinicalTrials.gov: First-line Chemotherapy With Temozolomide Alone for Non-enhancing Adult Brainstem Gliomas, With a Diffuse Subtype and Showing Clinical and/or Radiological Infiltrative Pattern of Progression. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03932981">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03932981</a>	Population
5	NCT02463110	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris Action Research Group. 2016 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Acute Myocardial Necrosis and Depression: Antiplatelet Effect of Reuptake Inhibition of Serotonin. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02463110">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02463110</a>	Population
6	NCT03735693	Association P. 2022 Feb 16. ClinicalTrials.gov: Diagnosis of Muscular Weakness Syndrome After a Stay in Intensive Care : Measurement by Ultrasound. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03735693">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03735693</a>	Population
7	NCT02469688	Astellas Pharma Inc Immunomic Therapeutics I. 2020 Jan 13. ClinicalTrials.gov: A Study of ASP4070 to Confirm Safety and Immunological Response in Patients With Pollen Allergy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02469688">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02469688</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
8	NCT02773030	Celgene. 2022 Jun 10. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine Dose, Safety, Tolerability, Drug Levels, and Efficacy of CC-220 Monotherapy, and in Combination With Other Treatments in Participants With Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02773030">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02773030</a>	Intervention
9	NCT04347980	Centre Chirurgical ML. 2021 Aug 12. ClinicalTrials.gov: Dexamethasone Treatment for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Induced by COVID-19. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04347980">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04347980</a>	Population
10	NCT01349387	Centre d'Etudes et de Recherche pour l'Intensification du Traitement du Diabète. 2012 Feb 9. ClinicalTrials.gov: Effect of Treatment With Metformin in Type 2 Diabetes Patients on Alternative Genes Splicing. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01349387">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01349387</a>	Population
11	NCT01391351	Centre FB. 2016 Jul 21. ClinicalTrials.gov: Search for Predictors of Therapeutic Response in Ovarian Carcinoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01391351">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01391351</a>	Population
12	NCT03939377	Centre H. 2021 Jun 23. ClinicalTrials.gov: Osteopathic Procedure on Pain in Palliative Care. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03939377">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03939377</a>	Population
13	NCT03803228	Centre Hospitalier Intercommunal Creteil Laboratoires Genévrier IBSA Institut Biochimique SA. 2021 Dez 3. ClinicalTrials.gov: Dual Ovarian Stimulation (DUOSTIM) for Poor Ovarian Responders. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03803228">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03803228</a>	Population
14	NCT01089465	Centre Hospitalier Univ. 2011 Dez 8. ClinicalTrials.gov: Cimex Lectularius or Bed Bugs : Vector of Infectious Agents and Pathogenic Role. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01089465">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01089465</a>	Population
15	NCT01840007	Centre Hospitalier Univ. 2013 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Pilot Study Evaluating the Efficacy and Safety of Metformin in Melanoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01840007">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01840007</a>	Population
16	NCT03690648	Centre Hospitalier Univ. 2018 Okt 1. ClinicalTrials.gov: Genetic Factors and Immunological Determinism of Persistent Consequences of Chikungunya. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03690648">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03690648</a>	Population
17	NCT02437656	Centre OL. 2017 Okt 25. ClinicalTrials.gov: Combination of Metformin to Neoadjuvant Radiochemotherapy in the Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer (METCAP). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437656">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437656</a>	Population
18	NCT02198001	Cliniques universitaires Saint-Luc- Univ. 2014 Jul 23. ClinicalTrials.gov: Prospective Randomized Study: Assessment of PRF Efficacy in Prevention of Jaw Osteonecrosis After Tooth Extraction. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02198001">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02198001</a>	Population
19	NCT01203072	Daiichi Sankyo Co. LDSI. 2019 Feb 25. ClinicalTrials.gov: A Phase 2b Study of DU-176b, Prevention of Venous Thromboembolism in Patients After Total Knee Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01203072">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01203072</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
20	NCT00002878	Eastern Cooperative Oncology Group National Cancer Institute (NCI) Southwest Oncology Group Cancer and Leukemia Group. 2013 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy With or Without PSC 833 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002878">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002878</a>	Intervention
21	NCT03720548	Eli Lilly and Company. 2019 Jun 5. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3372993 in Healthy Participants and Participants With Alzheimer's Disease (AD). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03720548">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03720548</a>	Population
22	NCT03841630	Eli Lilly and Company. 2019 Aug 6. ClinicalTrials.gov: A Safety Study of LY3437943 Given as a Single Injection in Healthy Participants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841630">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841630</a>	Population
23	NCT03715192	Eli Lilly and Company. 2019 Dez 23. ClinicalTrials.gov: A Safety Study of LY3462817 in Healthy Participants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03715192">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03715192</a>	Population
24	NCT03692949	Eli Lilly and Company. 2020 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3451838 in Healthy Participants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03692949">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03692949</a>	Population
25	NCT04178733	Eli Lilly and Company. 2020 Mai 19. ClinicalTrials.gov: A Safety Study of LY3493269 Given as a Single Injection in Healthy Participants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04178733">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04178733</a>	Population
26	NCT03955939	Eli Lilly and Company. 2020 Jun 1. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3295668 Erbumine in Participants With Breast Cancer That Has Spread to Other Parts of the Body. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03955939">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03955939</a>	Population
27	NCT04014361	Eli Lilly and Company. 2020 Okt 19. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3154885 in Healthy Participants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04014361">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04014361</a>	Population
28	NCT03764774	Eli Lilly and Company. 2020 Dez 21. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3463251 in Healthy Participants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03764774">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03764774</a>	Population
29	NCT04143802	Eli Lilly and Company. 2021 Jan 20. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3437943 in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04143802">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04143802</a>	Population
30	NCT04498390	Eli Lilly and Company. 2021 Jan 22. ClinicalTrials.gov: A Safety Study of LY3493269 in Healthy Participants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04498390">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04498390</a>	Population
31	NCT04052594	Eli Lilly and Company. 2021 Apr 28. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3475766 in Healthy Participants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04052594">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04052594</a>	Population
32	NCT03936959	Eli Lilly and Company. 2021 Jun 23. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3434172, a PD-1 and PD-L1 Bispecific Antibody, in Advanced Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03936959">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03936959</a>	Population
33	NCT03898791	Eli Lilly and Company. 2021 Aug 5. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3295668 Erbumine in Participants With Extensive-stage Small-Cell Lung Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03898791">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03898791</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
34	NCT04099277	Eli Lilly and Company. 2021 Aug 31. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3435151 in Participants With Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04099277">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04099277</a>	Population
35	NCT03750643	Eli Lilly and Company. 2021 Okt 6. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3454738 in Healthy Participants and Participants With Atopic Dermatitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03750643">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03750643</a>	Population
36	NCT03752177	Eli Lilly and Company. 2021 Okt 22. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3415244 in Participants With Advanced Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03752177">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03752177</a>	Population
37	NCT03770494	Eli Lilly and Company. 2021 Nov 8. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3405105 in Participants With Advanced Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03770494">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03770494</a>	Population
38	NCT04682106	Eli Lilly and Company. 2021 Nov 19. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3493269 in Healthy Participants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04682106">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04682106</a>	Population
39	NCT04641312	Eli Lilly and Company. 2022 Jan 11. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3457263 in Healthy Participants and Participants With Type 2 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04641312">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04641312</a>	Population
40	NCT04634253	Eli Lilly and Company. 2022 Feb 7. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3462817 in Participants With Rheumatoid Arthritis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04634253">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04634253</a>	Population
41	NCT04867785	Eli Lilly and Company. 2022 Feb 21. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3437943 in Participants With Type 2 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04867785">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04867785</a>	Population
42	NCT04145700	Eli Lilly and Company. 2022 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: CAMPFIRE: A Study of Ramucirumab (LY3009806) in Children and Young Adults With Synovial Sarcoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04145700">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04145700</a>	Population
43	NCT04159701	Eli Lilly and Company. 2022 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3454738 in Adults With Chronic Spontaneous Urticaria. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04159701">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04159701</a>	Population
44	NCT04823208	Eli Lilly and Company. 2022 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3437943 in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04823208">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04823208</a>	Population
45	NCT04515576	Eli Lilly and Company. 2022 Apr 5. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3493269 in Participants With Type 2 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04515576">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04515576</a>	Population
46	NCT04498910	Eli Lilly and Company. 2022 Apr 8. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3451838 in Participants With Migraine. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04498910">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04498910</a>	Population
47	NCT04881760	Eli Lilly and Company. 2022 Mai 11. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3437943 in Participants Who Have Obesity or Are Overweight. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04881760">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04881760</a>	Population
48	NCT04451408	Eli Lilly and Company. 2022 Jun 23. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3372993 in Participants With Alzheimer's Disease (AD) and Healthy Participants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04451408">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04451408</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
49	NCT05377333	Eli Lilly and Company. 2022 Jun 27. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3457263 Alone and in Combination With Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type 2 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05377333">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05377333</a>	Intervention
50	NCT05440136	Eli Lilly and Company. 2022 Jun 30. ClinicalTrials.gov: A Safety Study of LY3462817 in Healthy Japanese and Non-Japanese Participants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05440136">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05440136</a>	Population
51	NCT05440786	Eli Lilly and Company. 2022 Jul 1. ClinicalTrials.gov: CAMPFIRE: A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Ewing's Sarcoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05440786">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05440786</a>	Population
52	NCT05445232	Eli Lilly and Company. 2022 Jul 6. ClinicalTrials.gov: A Drug-Drug Interaction (DDI) Study of LY3437943 in Obese Participants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05445232">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05445232</a>	Population
53	NCT05123586	Eli Lilly and Company. 2022 Jul 7. ClinicalTrials.gov: A IMMA Master Protocol: A Study of LY3361237 in Participants With at Least Moderately Active Systemic Lupus Erythematosus. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05123586">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05123586</a>	Population
54	NCT04998487	Eli Lilly and Company. 2022 Jul 8. ClinicalTrials.gov: A Single-Dose Study of LY3471851 in Healthy Participants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04998487">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04998487</a>	Population
55	NCT04145349	Eli Lilly and Company. 2022 Jul 8. ClinicalTrials.gov: CAMPFIRE: A Study of Ramucirumab (LY3009806) in Children and Young Adults With Desmoplastic Small Round Cell Tumor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04145349">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04145349</a>	Population
56	NCT04194892	Eli Lilly and Company ARMO BioSciences. 2019 Dez 11. ClinicalTrials.gov: A Crossover Study to Evaluate Pegilodecakin (LY3500518) in Healthy Participants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04194892">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04194892</a>	Population
57	NCT03382912	Eli Lilly and Company ARMO BioSciences. 2020 Sep 11. ClinicalTrials.gov: Study of Pegilodecakin (LY3500518) With Nivolumab Compared to Nivolumab Alone Second-line Tx in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03382912">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03382912</a>	Population
58	NCT02923921	Eli Lilly and Company ARMO BioSciences. 2020 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Study of Pegilodecakin (LY3500518) With FOLFOX Compared to FOLFOX Alone Second-line Tx in Participants With Metastatic Pancreatic Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02923921">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02923921</a>	Population
59	NCT03382899	Eli Lilly and Company ARMO BioSciences. 2021 Jan 20. ClinicalTrials.gov: Study of Pegilodecakin (LY3500518) With Pembrolizumab Compared to Pembrolizumab Alone First-line Tx in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03382899">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03382899</a>	Population
60	NCT02009449	Eli Lilly and Company ARMO BioSciences. 2021 Sep 5. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study of Pegilodecakin (LY3500518) in Participants With Advanced Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009449">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009449</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
61	NCT03092934	Eli Lilly and Company AurKa Pharma Inc.. 2021 Jul 2. ClinicalTrials.gov: A Study of AK-01 (LY3295668) in Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03092934">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03092934</a>	Population
62	NCT04133116	Eli Lilly and Company Nektar Therapeutics. 2020 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3471851 in Healthy Participants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04133116">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04133116</a>	Population
63	NCT04380324	Eli Lilly and Company Nektar Therapeutics. 2021 Jul 7. ClinicalTrials.gov: A Study of NKTR-358 (LY3471851) in Healthy Participants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04380324">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04380324</a>	Population
64	NCT03556007	Eli Lilly and Company Nektar Therapeutics. 2021 Jul 7. ClinicalTrials.gov: A Study of NKTR-358 (LY3471851) in Participants With Systemic Lupus Erythematosus (SLE). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03556007">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03556007</a>	Population
65	NCT04119557	Eli Lilly and Company Nektar Therapeutics. 2021 Aug 11. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3471851 in Participants With Psoriasis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04119557">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04119557</a>	Population
66	NCT04081350	Eli Lilly and Company Nektar Therapeutics. 2022 Feb 14. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3471851 in Participants With Eczema. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04081350">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04081350</a>	Population
67	NCT04677179	Eli Lilly and Company Nektar Therapeutics. 2022 Jun 10. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3471851 in Adult Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (UC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04677179">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04677179</a>	Population
68	NCT04433585	Eli Lilly and Company Nektar Therapeutics. 2022 Jul 8. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3471851 in Adults With Systemic Lupus Erythematosus (SLE). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04433585">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04433585</a>	Population
69	NCT04106219	Eli Lilly and Company New Approaches to Neuroblastoma Therapy Consortium (NANT) Innovative Therapies for Children with Cancer in Europe (ITCC). 2022 Jun 10. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3295668 Erbumine in Participants With Relapsed/Refractory Neuroblastoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04106219">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04106219</a>	Population
70	NCT03584711	Federation Francophone de Cancerologie Digestive Amgen. 2022 Mrz 24. ClinicalTrials.gov: FOLFOX + Panitumumab According to a ‚Stop and go‘ Strategy With a Reintroduction Loop After Progression on Fluoropyrimidine as Maintenance Treatment, as the First Line in Patients With Metastatic Colorectal Adenocarcinoma Without a RAS Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03584711">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03584711</a>	Population
71	NCT00600977	French Innovative Leukemia Org. 2008 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Liposomal Anthracyclin in the Treatment of Elderly ALL. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00600977">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00600977</a>	Population
72	NCT00655499	GERCOR - Multidisciplinary Oncology Cooperative Group. 2021 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Panitumumab and Irinotecan as Third-Line Therapy in Treating Patients With Metastatic Colorectal Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00655499">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00655499</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
73	NCT01718366	Groupe Francophone des Myelodysplasies Novartis. 2018 Jan 10. ClinicalTrials.gov: A Study of Combined Deferasirox, Vitamin D and Azacytidine in High Risk MDS. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718366">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718366</a>	Population
74	NCT03340896	Groupe Oncologie Radiotherapie Tete et Cou. 2022 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: Trial of Laryngeal Preservation Comparing Induced CT Followed by RT vs CT Concomitant to RT. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03340896">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03340896</a>	Population
75	NCT00300586	Hospices Civils dl. 2019 Mai 28. ClinicalTrials.gov: IFCT-GFPC 05.02 A Randomized Phase III Trial Assessing in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00300586">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00300586</a>	Population
76	NCT01876082	Institut B. 2021 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: PAZOPANIB Efficacy and Tolerance in Desmoids Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01876082">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01876082</a>	Population
77	NCT01219790	Institut Cancerologie dl. 2016 Apr 19. ClinicalTrials.gov: ZOLEDRONIC ASSOCIATED With Hight Hypofractionated Radiotherapy Dose in Bone Metastases Vertebral Prostate Adenocarcinoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01219790">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01219790</a>	Population
78	NCT03294252	Institut Cancerologie dl. 2022 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Oxaliplatin in PIPAC for Nonresectable Peritoneal Metastases of Digestive Cancers. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03294252">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03294252</a>	Population
79	NCT03951493	Institut Cancerologie dl. 2022 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Multicentre Medical-economic Study Evaluating the Efficacy of Adding ZOI 1-dronique Acid to STER 1-otaxique Radiotherapy in the Treatment of Vertebral Metastases. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03951493">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03951493</a>	Population
80	NCT00923299	Institut du Cancer de Montpellier - Val d'Aurelle. 2019 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Cetuximab and Trastuzumab in Treating Patients With Metastatic Pancreatic Cancer That Progressed After Previous Treatment With Gemcitabine. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00923299">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00923299</a>	Population
81	NCT01565109	Institut SC. 2012 Dez 21. ClinicalTrials.gov: NESC: Neoadjuvant Treatment Of Gastric Adenocarcinoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565109">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565109</a>	Population
82	NCT02165046	Intech Biopharm Ltd.. 2015 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Bioavailability Study of SYN006, Pulmicort pMDI and Meptin Air in Healthy Adult. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02165046">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02165046</a>	Population
83	NCT02165033	Intech Biopharm Ltd.. 2015 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Multiple-dose Pharmacokinetics Study of ‚SYN006 HFA MDI‘ Administered Orally to Healthy Volunteers. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02165033">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02165033</a>	Population
84	NCT00298415	Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique. 2013 Okt 25. ClinicalTrials.gov: Chemotherapy of Elderly Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00298415">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00298415</a>	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
85	NCT03030131	Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique. 2020 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Immune Neoadjuvant Therapy Study of Durvalumab in Early Stage Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03030131">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03030131</a>	Population
86	NCT01497990	Nantes University Hospital. 2012 Nov 4. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics of Ertapenem Burns. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497990">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497990</a>	Population
87	NCT01279694	Nantes University Hospital. 2016 Apr 13. ClinicalTrials.gov: Trial of Carfilzomib Plus Melphalan and Prednisone in Elderly Untreated Patients With Multiple Myeloma (CARMYSAP). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01279694">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01279694</a>	Intervention
88	NCT01426295	Nantes University Hospital Jazz Pharmaceuticals. 2016 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Pharmaco-economic Study of a New Medical Device Performed From the Perspective of the Hospital. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01426295">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01426295</a>	Population
89	NCT01897714	Oncoceptides AB. 2020 Okt 23. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Melflufen and Dexamethasone in Relapsed and/or Relapsed-Refractory Multiple Myeloma Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897714">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897714</a>	Vergleichstherapie
90	NCT04534322	Oncoceptides AB. 2021 Mrz 18. ClinicalTrials.gov: Expanded Access Program for Melphalan Flufenamide (Melflufen) in Triple Class Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04534322">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04534322</a>	Studientyp
91	NCT04918511	Oncoceptides AB. 2021 Nov 26. ClinicalTrials.gov: A Study of OPD5 Followed by Autologous Stem Cell Transplant for Patients With Relapsed Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04918511">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04918511</a>	Intervention
92	NCT03639610	Oncoceptides AB. 2022 Feb 3. ClinicalTrials.gov: A PK Study of Melphalan During Treatment With Melphalan Flufenamide (Melflufen) and Dex in RRMM Pat With Impaired Renal Function. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639610">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639610</a>	Population
93	NCT04412707	Oncoceptides AB. 2022 Feb 3. ClinicalTrials.gov: A PK, Safety and Tolerability Study of Peripheral and Central Infusion of Melflufen in RRMM Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04412707">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04412707</a>	Vergleichstherapie
94	NCT04649060	Oncoceptides AB. 2022 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) in Combination With Daratumumab in Relapsed Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04649060">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04649060</a>	Intervention
95	NCT03481556	Oncoceptides AB. 2022 Mrz 7. ClinicalTrials.gov: Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) + Dex With Bortezomib or Daratumumab in Patients With RRMM. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03481556">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03481556</a>	Intervention
96	NCT04115956	Oncoceptides AB PRA Health Sciences. 2022 Mrz 28. ClinicalTrials.gov: A Clinical Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) and Dexamethasone for Patients With Immunoglobulin Light Chain (AL) Amyloidosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04115956">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04115956</a>	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
97	NCT02963493	Oncopeptides AB Precision For Medicine. 2022 Feb 9. ClinicalTrials.gov: A Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) Plus Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02963493">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02963493</a>	Vergleichstherapie
98	NCT00683514	Pierre Fabre Medicament Pierre Fabre Pharma GmbH. 2016 Okt 4. ClinicalTrials.gov: Oral Chemotherapy And Platinum With Radiotherapy Followed Or Not By Consolidation With The Same Chemotherapy In Locally Advanced Non Small Cell Lung Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00683514">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00683514</a>	Population
99	NCT02426021	Takeda. 2016 Okt 27. ClinicalTrials.gov: Phase 1 Single Subcutaneous Dose Study of MLN1202. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02426021">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02426021</a>	Population
100	NCT03104075	The Jackson Laboratory UConn Health University of Alabama at Birmingham. 2021 Dez 7. ClinicalTrials.gov: Genomics and Epigenomics of the Elderly Response to Pneumococcal Vaccines. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03104075">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03104075</a>	Population
101	NCT01254513	UNICANCER. 2021 Jun 10. ClinicalTrials.gov: Feasibility of a Chemotherapy With Docetaxel-Prednisone for Castration-resistant Metastatic Prostate Cancer Elderly Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01254513">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01254513</a>	Population
102	NCT00283985	University Hospital L. 2013 Feb 28. ClinicalTrials.gov: Association of L-asparaginase-Methotrexate-Dexamethasone for Nasal and Nasal-type Natural Killer (NK)-T-cell Lymphoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00283985">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00283985</a>	Population
103	NCT04372082	University Hospital L. 2021 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: Hydroxychloroquine or Diltiazem-Niclosamide for the Treatment of COVID-19. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04372082">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04372082</a>	Population
104	NCT02662504	University Hospital LINDISEDIRMdFUoPRgNdCF. 2018 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Intrapleural Photodynamic Therapy in a Multimodal Treatment for Patients With Malignant Pleural Mesothelioma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02662504">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02662504</a>	Population
105	NCT01282697	University Hospital SFGRC CGP. 2019 Dez 9. ClinicalTrials.gov: Clinical Trial of Rapamycin and Irinotecan in Pediatric Patients With Refractory Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01282697">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01282697</a>	Population
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
106	2017-004083-35	Assistance Publique Hôpitaux de Marseille. 2018 Mrz 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A double-blind, randomized, multicenter study evaluating 200 mg versus 600 mg of Mifepristone on pain in voluntary abortion by drug prior to 7 SA. DoMy Study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004083-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004083-35</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
107	2016-000860-40	Celgene Corporation. 2016 Aug 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1B/2A Multicenter, Open-Label, Dose-Escalation Study to Determine the Maximum Tolerated Dose, Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of CC-220 as Monotherapy and in .. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000860-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000860-40</a>	Intervention
108	2020-004349-35	Klinisk Forskningsenhet MAHmASLIVS. 2021 Feb 2. ClinicalTrialsRegister.eu: Melphalan flufenamide (melflufen) and Dexamethasone re-induction in Daratumumab-refractory Multiple Myeloma as an Adjunct to Continued Daratumumab (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
109	2005-002901-22	Oncopeptides AB. 2006 Feb 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase I-IIa clinical study on the investigational anticancer drug J1 in patients with advanced cancer. A prospective, single armed, open label, dose-finding phase I-IIa study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002901-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002901-22</a>	Intervention
110	2012-004315-31	Oncopeptides AB. 2013 Apr 10. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label Phase I/IIa Study of the Safety and Efficacy of Melphalan-flufenamide (Melflufen) and Dexamethasone Combination for Patients with Relapsed and/or Relapsed-Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004315-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004315-31</a>	Vergleichstherapie
111	2016-000965-21	Oncopeptides AB. 2016 Okt 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Single Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Melflufen in Combination with Dexamethasone in Patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma who are Refractory to Pomalidomide and/or Daratumumab. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000965-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000965-21</a>	Vergleichstherapie
112	2017-002120-24	Oncopeptides AB. 2017 Dez 14. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label Phase 1/2a Study of the Safety and Efficacy of Melflufen and Dexamethasone in Combination with either Bortezomib or Daratumumab in Patients with Relapsed or Relapsed-Refractory Multip.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002120-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002120-24</a>	Intervention
113	2018-000478-31	Oncopeptides AB. 2018 Jul 9. ClinicalTrialsRegister.eu: A Study of the Pharmacokinetics of Melphalan During Treatment with Melflufen and Dexamethasone in Patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma and Impaired Renal Function. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000478-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000478-31</a>	Population
114	2018-002761-19	Oncopeptides AB. 2019 Okt 21. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Phase ½ Study of Melflufen and Dexamethasone for Patients with AL Amyloidosis Following at Least One Prior Line of Therapy. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002761-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002761-19</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
115	2019-004127-21	Oncopeptides AB. 2020 Apr 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, two-period, cross-over, Phase 2 study, comparing the pharmacokinetics, and assessing safety and tolerability of peripheral and central intravenous administration of melflufen in patie.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004127-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004127-21</a>	Vergleichstherapie
116	2019-002161-36	Oncopeptides AB. . ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Controlled, Open-Label Phase 3 Study of Melflufen in combination with Daratumumab Compared with Daratumumab in Patients with Relapsed or Relapsed-Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002161-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002161-36</a>	Intervention
117	2010-024614-66	Teva Branded Pharmaceutical PR. 2011 Jul 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A 12-Month, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to evaluate the Efficacy and Safety of Reslizumab (3.0 mg/kg) in the reduction of Clinical Asthma Exacerbations in Patients (12-75.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024614-66">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024614-66</a>	Population
118	2010-024006-35	Teva Branded Pharmaceutical Products R. 2011 Mai 5. ClinicalTrialsRegister.eu: A 12-Month, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to evaluate the Efficacy and Safety of Reslizumab (3.0 mg/kg) in the reduction of Clinical Asthma Exacerbations in Patients (12-75.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024006-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024006-35</a>	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
119	EUCTR2020-004349-35-DK	Klinisk Forskningsenhed MAHmASLIVS. 2022 Jan 4. WHO ICTRP: Melflufen with dexamethasone and continued daratumumab in patients with multiple myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004349-35-DK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004349-35-DK</a>	Intervention
120	EUCTR2005-002901-22-SE	Oncopeptides AB. 2013 Mrz 4. WHO ICTRP: A phase I-IIa clinical study on the investigational anticancer drug J1 in patients with advanced cancer. A prospective, single armed, open label, dose-finding phase I-IIa study. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002901-22-SE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002901-22-SE</a>	Intervention
121	EUCTR2012-004315-31-SE	Oncopeptides AB. 2016 Aug 22. WHO ICTRP: A Clinical Trial to study how safe and effective the new drug Melflufen is, when given together with Dexamethasone, in Patients who have a type of blood cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004315-31-SE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004315-31-SE</a>	Vergleichstherapie

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
122	EUCTR2016-000965-21-ES	Oncoceptides AB. 2016 Okt 31. WHO ICTRP: A Single Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Melflufen in Combination with Dexamethasone in Patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma who are Refractory to Pomalidomide and/or Daratumumab. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000965-21-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000965-21-ES</a>	Vergleichstherapie
123	EUCTR2017-002120-24-CZ	Oncoceptides AB. 2019 Nov 25. WHO ICTRP:. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002120-24-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002120-24-CZ</a>	Intervention
124	EUCTR2018-002761-19-CZ	Oncoceptides AB. 2020 Mrz 23. WHO ICTRP: It is an early clinical trial to assess a new drug (Melflufen) when given. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002761-19-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002761-19-CZ</a>	Population
125	NCT01897714	Oncoceptides AB. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of Melflufen and Dexamethasone in Relapsed and/or Relapsed-Refractory Multiple Myeloma Patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01897714">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01897714</a>	Vergleichstherapie
126	NCT04534322	Oncoceptides AB. 2021 Mrz 29. WHO ICTRP: Expanded Access Program for Melphalan Flufenamide (Melflufen) in Triple Class Refractory Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04534322">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04534322</a>	Studientyp
127	EUCTR2018-002761-19-ES	Oncoceptides AB. 2021 Aug 10. WHO ICTRP: It is an early clinical trial to assess a new drug (Melflufen) when given. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002761-19-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002761-19-ES</a>	Population
128	EUCTR2016-000965-21-FR	Oncoceptides AB. 2021 Nov 22. WHO ICTRP: A Single Arm, Open-Label, Phase 2 Study of Melflufen in Combination with Dexamethasone in Patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma who are Refractory to Pomalidomide and/or Daratumumab. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000965-21-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000965-21-FR</a>	Vergleichstherapie
129	NCT04649060	Oncoceptides AB. 2021 Dez 13. WHO ICTRP: Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) in Combination With Daratumumab in Relapsed Refractory Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04649060">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04649060</a>	Intervention
130	EUCTR2019-004127-21-HU	Oncoceptides AB. 2022 Jan 24. WHO ICTRP: A Phase 2 study comparing the pharmacokinetics and assessing safety and tolerability of peripheral and central intravenous administration of melflufen in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004127-21-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004127-21-HU</a>	Vergleichstherapie

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
131	EUCTR2018-000478-31-CZ	Oncopeptides AB. 2022 Feb 1. WHO ICTRP: Multicenter study to assess Pharmacokinetics of Melphalan During Treatment with Melflufen and Dexamethasone. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000478-31-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000478-31-CZ</a>	Population
132	EUCTR2018-000478-31-PL	Oncopeptides AB. 2022 Feb 7. WHO ICTRP: Multicenter study to assess Pharmacokinetics of Melphalan During Treatment with Melflufen and Dexamethasone. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000478-31-PL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000478-31-PL</a>	Population
133	NCT04115956	Oncopeptides AB. 2022 Feb 21. WHO ICTRP: A Clinical Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) and Dexamethasone for Patients With Immunoglobulin Light Chain (AL) Amyloidosis. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04115956">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04115956</a>	Population
134	NCT03639610	Oncopeptides AB. 2022 Feb 21. WHO ICTRP: A PK Study of Melphalan During Treatment With Melphalan Flufenamide (Melflufen) and Dex in RRMM Pat With Impaired Renal Function. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03639610">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03639610</a>	Population
135	NCT04412707	Oncopeptides AB. 2022 Feb 21. WHO ICTRP: A PK, Safety and Tolerability Study of Peripheral and Central Infusion of Melflufen in RRMM Patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04412707">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04412707</a>	Vergleichstherapie
136	NCT02963493	Oncopeptides AB. 2022 Feb 21. WHO ICTRP: A Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) Plus Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02963493">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02963493</a>	Vergleichstherapie
137	NCT03481556	Oncopeptides AB. 2022 Mrz 14. WHO ICTRP: Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) + Dex With Bortezomib or Daratumumab in Patients With RRMM. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03481556">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03481556</a>	Intervention
138	EUCTR2017-002120-24-PL	Oncopeptides AB. 2022 Mai 23. WHO ICTRP: It is an early clinical trial to assess a new drug (Melflufen) when given together with a steroid (Dexamethasone) and an approved drug (either Bortezomib or Daratumumab) in the treatment of patients with the cancer (MM) which returns after treatment and is not responded to treatment. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002120-24-PL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002120-24-PL</a>	Intervention
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i>			

**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**

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Clinical Trials.GOV</i>			
1	NCT02985879	AbbVie. 2021 Feb 3. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of ABBV-8E12 in Subjects With Progressive Supranuclear Palsy (PSP). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02985879">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02985879</a>	Population
2	NCT00268840	ARCAGY/ GINECO GROUP. 2011 Jun 30. ClinicalTrials.gov: The Efficacy and Safety of Gemcitabine in Combination With Docetaxel to Treat Pancreatic or Biliary Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00268840">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00268840</a>	Population
3	NCT00748644	Assistance Publique - Hôpital de Paris. 2018 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: Efficacy Study of Two Treatments in the Remission of Vasculitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00748644">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00748644</a>	Population
4	NCT03932981	Assistance Publique - Hôpital de Paris. 2021 Sep 10. ClinicalTrials.gov: First-line Chemotherapy With Temozolomide Alone for Non-enhancing Adult Brainstem Gliomas, With a Diffuse Subtype and Showing Clinical and/or Radiological Infiltrative Pattern of Progression. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03932981">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03932981</a>	Population
5	NCT02463110	Assistance Publique - Hôpital de Paris Action Research Group. 2016 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Acute Myocardial Necrosis and Depression: Antiplatelet Effect of Reuptake Inhibition of Serotonin. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02463110">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02463110</a>	Population
6	NCT03735693	Association P. 2022 Feb 16. ClinicalTrials.gov: Diagnosis of Muscular Weakness Syndrome After a Stay in Intensive Care : Measurement by Ultrasound. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03735693">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03735693</a>	Population
7	NCT02469688	Astellas Pharma Inc Immunomic Therapeutics I. 2020 Jan 13. ClinicalTrials.gov: A Study of ASP4070 to Confirm Safety and Immunological Response in Patients With Pollen Allergy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02469688">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02469688</a>	Population
8	NCT02773030	Celgene. 2022 Jun 10. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine Dose, Safety, Tolerability, Drug Levels, and Efficacy of CC-220 Monotherapy, and in Combination With Other Treatments in Participants With Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02773030">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02773030</a>	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
9	NCT04347980	Centre Chirurgical ML. 2021 Aug 12. ClinicalTrials.gov: Dexamethasone Treatment for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Induced by COVID-19. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04347980">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04347980</a>	Population
10	NCT01349387	Centre d'Etudes et de Recherche pour l'Intensification du Traitement du Diabète. 2012 Feb 9. ClinicalTrials.gov: Effect of Treatment With Metformin in Type 2 Diabetes Patients on Alternative Genes Splicing. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01349387">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01349387</a>	Population
11	NCT01391351	Centre FB. 2016 Jul 21. ClinicalTrials.gov: Search for Predictors of Therapeutic Response in Ovarian Carcinoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01391351">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01391351</a>	Population
12	NCT03939377	Centre H. 2021 Jun 23. ClinicalTrials.gov: Osteopathic Procedure on Pain in Palliative Care. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03939377">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03939377</a>	Population
13	NCT03803228	Centre Hospitalier Intercommunal Creteil Laboratoires Genévrier IBSA Institut Biochimique SA. 2021 Dez 3. ClinicalTrials.gov: Dual Ovarian Stimulation (DUOSTIM) for Poor Ovarian Responders. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03803228">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03803228</a>	Population
14	NCT01089465	Centre Hospitalier Univ. 2011 Dez 8. ClinicalTrials.gov: Cimex Lectularius or Bed Bugs : Vector of Infectious Agents and Pathogenic Role. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01089465">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01089465</a>	Population
15	NCT01840007	Centre Hospitalier Univ. 2013 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Pilot Study Evaluating the Efficacy and Safety of Metformin in Melanoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01840007">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01840007</a>	Population
16	NCT03690648	Centre Hospitalier Univ. 2018 Okt 1. ClinicalTrials.gov: Genetic Factors and Immunological Determinism of Persistent Consequences of Chikungunya. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03690648">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03690648</a>	Population
17	NCT02437656	Centre OL. 2017 Okt 25. ClinicalTrials.gov: Combination of Metformin to Neoadjuvant Radiochemotherapy in the Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer (METCAP). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437656">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437656</a>	Population
18	NCT02198001	Cliniques universitaires Saint-Luc- Univ. 2014 Jul 23. ClinicalTrials.gov: Prospective Randomized Study: Assessment of PRF Efficacy in Prevention of Jaw Osteonecrosis After Tooth Extraction. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02198001">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02198001</a>	Population
19	NCT01203072	Daiichi Sankyo Co. LDSI. 2019 Feb 25. ClinicalTrials.gov: A Phase 2b Study of DU-176b, Prevention of Venous Thromboembolism in Patients After Total Knee Arthroplasty. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01203072">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01203072</a>	Population
20	NCT00002878	Eastern Cooperative Oncology Group National Cancer Institute (NCI) Southwest Oncology Group Cancer and Leukemia Group. 2013 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy With or Without PSC 833 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002878">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002878</a>	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
21	NCT03720548	Eli Lilly and Company. 2019 Jun 5. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3372993 in Healthy Participants and Participants With Alzheimer's Disease (AD). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03720548">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03720548</a>	Population
22	NCT03841630	Eli Lilly and Company. 2019 Aug 6. ClinicalTrials.gov: A Safety Study of LY3437943 Given as a Single Injection in Healthy Participants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841630">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841630</a>	Population
23	NCT03715192	Eli Lilly and Company. 2019 Dez 23. ClinicalTrials.gov: A Safety Study of LY3462817 in Healthy Participants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03715192">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03715192</a>	Population
24	NCT03692949	Eli Lilly and Company. 2020 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3451838 in Healthy Participants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03692949">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03692949</a>	Population
25	NCT04178733	Eli Lilly and Company. 2020 Mai 19. ClinicalTrials.gov: A Safety Study of LY3493269 Given as a Single Injection in Healthy Participants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04178733">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04178733</a>	Intervention
26	NCT03955939	Eli Lilly and Company. 2020 Jun 1. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3295668 Erbumine in Participants With Breast Cancer That Has Spread to Other Parts of the Body. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03955939">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03955939</a>	Population
27	NCT04014361	Eli Lilly and Company. 2020 Okt 19. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3154885 in Healthy Participants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04014361">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04014361</a>	Population
28	NCT03764774	Eli Lilly and Company. 2020 Dez 21. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3463251 in Healthy Participants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03764774">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03764774</a>	Population
29	NCT04143802	Eli Lilly and Company. 2021 Jan 20. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3437943 in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04143802">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04143802</a>	Population
30	NCT04498390	Eli Lilly and Company. 2021 Jan 22. ClinicalTrials.gov: A Safety Study of LY3493269 in Healthy Participants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04498390">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04498390</a>	Population
31	NCT04052594	Eli Lilly and Company. 2021 Apr 28. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3475766 in Healthy Participants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04052594">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04052594</a>	Population
32	NCT03936959	Eli Lilly and Company. 2021 Jun 23. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3434172, a PD-1 and PD-L1 Bispecific Antibody, in Advanced Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03936959">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03936959</a>	Population
33	NCT03898791	Eli Lilly and Company. 2021 Aug 5. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3295668 Erbumine in Participants With Extensive-stage Small-Cell Lung Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03898791">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03898791</a>	Population
34	NCT04099277	Eli Lilly and Company. 2021 Aug 31. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3435151 in Participants With Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04099277">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04099277</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
35	NCT03750643	Eli Lilly and Company. 2021 Okt 6. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3454738 in Healthy Participants and Participants With Atopic Dermatitis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03750643">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03750643</a>	Population
36	NCT03752177	Eli Lilly and Company. 2021 Okt 22. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3415244 in Participants With Advanced Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03752177">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03752177</a>	Population
37	NCT03770494	Eli Lilly and Company. 2021 Nov 8. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3405105 in Participants With Advanced Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03770494">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03770494</a>	Population
38	NCT04682106	Eli Lilly and Company. 2021 Nov 19. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3493269 in Healthy Participants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04682106">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04682106</a>	Population
39	NCT04641312	Eli Lilly and Company. 2022 Jan 11. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3457263 in Healthy Participants and Participants With Type 2 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04641312">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04641312</a>	Population
40	NCT04634253	Eli Lilly and Company. 2022 Feb 7. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3462817 in Participants With Rheumatoid Arthritis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04634253">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04634253</a>	Population
41	NCT04867785	Eli Lilly and Company. 2022 Feb 21. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3437943 in Participants With Type 2 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04867785">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04867785</a>	Population
42	NCT04145700	Eli Lilly and Company. 2022 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: CAMPFIRE: A Study of Ramucirumab (LY3009806) in Children and Young Adults With Synovial Sarcoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04145700">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04145700</a>	Population
43	NCT04159701	Eli Lilly and Company. 2022 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3454738 in Adults With Chronic Spontaneous Urticaria. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04159701">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04159701</a>	Population
44	NCT04823208	Eli Lilly and Company. 2022 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3437943 in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04823208">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04823208</a>	Population
45	NCT04515576	Eli Lilly and Company. 2022 Apr 5. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3493269 in Participants With Type 2 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04515576">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04515576</a>	Population
46	NCT04498910	Eli Lilly and Company. 2022 Apr 8. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3451838 in Participants With Migraine. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04498910">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04498910</a>	Population
47	NCT04881760	Eli Lilly and Company. 2022 Mai 11. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3437943 in Participants Who Have Obesity or Are Overweight. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04881760">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04881760</a>	Population
48	NCT04451408	Eli Lilly and Company. 2022 Jun 23. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3372993 in Participants With Alzheimer's Disease (AD) and Healthy Participants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04451408">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04451408</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
49	NCT05377333	Eli Lilly and Company. 2022 Jun 27. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3457263 Alone and in Combination With Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type 2 Diabetes. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05377333">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05377333</a>	Intervention
50	NCT05440136	Eli Lilly and Company. 2022 Jun 30. ClinicalTrials.gov: A Safety Study of LY3462817 in Healthy Japanese and Non-Japanese Participants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05440136">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05440136</a>	Population
51	NCT05440786	Eli Lilly and Company. 2022 Jul 1. ClinicalTrials.gov: CAMPFIRE: A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Ewing's Sarcoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05440786">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05440786</a>	Population
52	NCT05445232	Eli Lilly and Company. 2022 Jul 6. ClinicalTrials.gov: A Drug-Drug Interaction (DDI) Study of LY3437943 in Obese Participants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05445232">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05445232</a>	Population
53	NCT05123586	Eli Lilly and Company. 2022 Jul 7. ClinicalTrials.gov: A IMMA Master Protocol: A Study of LY3361237 in Participants With at Least Moderately Active Systemic Lupus Erythematosus. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05123586">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05123586</a>	Population
54	NCT04998487	Eli Lilly and Company. 2022 Jul 8. ClinicalTrials.gov: A Single-Dose Study of LY3471851 in Healthy Participants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04998487">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04998487</a>	Population
55	NCT04145349	Eli Lilly and Company. 2022 Jul 8. ClinicalTrials.gov: CAMPFIRE: A Study of Ramucirumab (LY3009806) in Children and Young Adults With Desmoplastic Small Round Cell Tumor. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04145349">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04145349</a>	Population
56	NCT04194892	Eli Lilly and Company ARMO BioSciences. 2019 Dez 11. ClinicalTrials.gov: A Crossover Study to Evaluate Pegilodecakin (LY3500518) in Healthy Participants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04194892">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04194892</a>	Population
57	NCT03382912	Eli Lilly and Company ARMO BioSciences. 2020 Sep 11. ClinicalTrials.gov: Study of Pegilodecakin (LY3500518) With Nivolumab Compared to Nivolumab Alone Second-line Tx in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03382912">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03382912</a>	Population
58	NCT02923921	Eli Lilly and Company ARMO BioSciences. 2020 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Study of Pegilodecakin (LY3500518) With FOLFOX Compared to FOLFOX Alone Second-line Tx in Participants With Metastatic Pancreatic Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02923921">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02923921</a>	Population
59	NCT03382899	Eli Lilly and Company ARMO BioSciences. 2021 Jan 20. ClinicalTrials.gov: Study of Pegilodecakin (LY3500518) With Pembrolizumab Compared to Pembrolizumab Alone First-line Tx in Participants With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03382899">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03382899</a>	Population
60	NCT02009449	Eli Lilly and Company ARMO BioSciences. 2021 Sep 5. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study of Pegilodecakin (LY3500518) in Participants With Advanced Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009449">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009449</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
61	NCT03092934	Eli Lilly and Company AurKa Pharma Inc.. 2021 Jul 2. ClinicalTrials.gov: A Study of AK-01 (LY3295668) in Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03092934">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03092934</a>	Population
62	NCT04133116	Eli Lilly and Company Nektar Therapeutics. 2020 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3471851 in Healthy Participants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04133116">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04133116</a>	Population
63	NCT04380324	Eli Lilly and Company Nektar Therapeutics. 2021 Jul 7. ClinicalTrials.gov: A Study of NKTR-358 (LY3471851) in Healthy Participants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04380324">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04380324</a>	Population
64	NCT03556007	Eli Lilly and Company Nektar Therapeutics. 2021 Jul 7. ClinicalTrials.gov: A Study of NKTR-358 (LY3471851) in Participants With Systemic Lupus Erythematosus (SLE). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03556007">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03556007</a>	Population
65	NCT04119557	Eli Lilly and Company Nektar Therapeutics. 2021 Aug 11. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3471851 in Participants With Psoriasis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04119557">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04119557</a>	Population
66	NCT04081350	Eli Lilly and Company Nektar Therapeutics. 2022 Feb 14. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3471851 in Participants With Eczema. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04081350">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04081350</a>	Population
67	NCT04677179	Eli Lilly and Company Nektar Therapeutics. 2022 Jun 10. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3471851 in Adult Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (UC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04677179">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04677179</a>	Population
68	NCT04433585	Eli Lilly and Company Nektar Therapeutics. 2022 Jul 8. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3471851 in Adults With Systemic Lupus Erythematosus (SLE). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04433585">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04433585</a>	Population
69	NCT04106219	Eli Lilly and Company New Approaches to Neuroblastoma Therapy Consortium (NANT) Innovative Therapies for Children with Cancer in Europe (ITCC). 2022 Jun 10. ClinicalTrials.gov: A Study of LY3295668 Erbumine in Participants With Relapsed/Refractory Neuroblastoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04106219">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04106219</a>	Population
70	NCT03584711	Federation Francophone de Cancerologie Digestive Amgen. 2022 Mrz 24. ClinicalTrials.gov: FOLFOX + Panitumumab According to a 'Stop and go' Strategy With a Reintroduction Loop After Progression on Fluoropyrimidine as Maintenance Treatment, as the First Line in Patients With Metastatic Colorectal Adenocarcinoma Without a RAS Mutation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03584711">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03584711</a>	Population
71	NCT00600977	French Innovative Leukemia Org. 2008 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Liposomal Anthracyclin in the Treatment of Elderly ALL. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00600977">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00600977</a>	Population
72	NCT00655499	GERCOR - Multidisciplinary Oncology Cooperative Group. 2021 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Panitumumab and Irinotecan as Third-Line Therapy in Treating Patients With Metastatic Colorectal Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00655499">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00655499</a>	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
73	NCT01718366	Groupe Francophone des Myelodysplasies Novartis. 2018 Jan 10. ClinicalTrials.gov: A Study of Combined Deferasirox, Vitamin D and Azacytidine in High Risk MDS. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718366">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718366</a>	Population
74	NCT03340896	Groupe Oncologie Radiotherapie Tete et Cou. 2022 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: Trial of Laryngeal Preservation Comparing Induced CT Followed by RT vs CT Concomitant to RT. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03340896">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03340896</a>	Population
75	NCT00300586	Hospices Civils dl. 2019 Mai 28. ClinicalTrials.gov: IFCT-GFPC 05.02 A Randomized Phase III Trial Assessing in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00300586">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00300586</a>	Population
76	NCT01876082	Institut B. 2021 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: PAZOPANIB Efficacy and Tolerance in Desmoids Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01876082">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01876082</a>	Population
77	NCT01219790	Institut Cancerologie dl. 2016 Apr 19. ClinicalTrials.gov: ZOLEDRONIC ASSOCIATED With Hight Hypofractionated Radiotherapy Dose in Bone Metastases Vertebral Prostate Adenocarcinoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01219790">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01219790</a>	Population
78	NCT03294252	Institut Cancerologie dl. 2022 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Oxaliplatin in PIPAC for Nonresectable Peritoneal Metastases of Digestive Cancers. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03294252">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03294252</a>	Population
79	NCT03951493	Institut Cancerologie dl. 2022 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Multicentre Medical-economic Study Evaluating the Efficacy of Adding Zoledronic Acid to Stereotaxic Radiotherapy in the Treatment of Vertebral Metastases. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03951493">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03951493</a>	Population
80	NCT00923299	Institut du Cancer de Montpellier - Val d'Aurelle. 2019 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Cetuximab and Trastuzumab in Treating Patients With Metastatic Pancreatic Cancer That Progressed After Previous Treatment With Gemcitabine. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00923299">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00923299</a>	Population
81	NCT01565109	Institut SC. 2012 Dez 21. ClinicalTrials.gov: NESC: Neoadjuvant Treatment Of Gastric Adenocarcinoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565109">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565109</a>	Population
82	NCT02165046	Intech Biopharm Ltd.. 2015 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Bioavailability Study of SYN006, Pulmicort pMDI and Meptin Air in Healthy Adult. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02165046">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02165046</a>	Population
83	NCT02165033	Intech Biopharm Ltd.. 2015 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Multiple-dose Pharmacokinetics Study of 'SYN006 HFA MDI' Administered Orally to Healthy Volunteers. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02165033">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02165033</a>	Population
84	NCT00298415	Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique. 2013 Okt 25. ClinicalTrials.gov: Chemotherapy of Elderly Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00298415">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00298415</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
85	NCT03030131	Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique. 2020 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Immune Neoadjuvant Therapy Study of Durvalumab in Early Stage Non-small Cell Lung Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03030131">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03030131</a>	Population
86	NCT01497990	Nantes University Hospital. 2012 Nov 4. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics of Ertapenem in Burns. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497990">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497990</a>	Population
87	NCT01279694	Nantes University Hospital. 2016 Apr 13. ClinicalTrials.gov: Trial of Carfilzomib Plus Melphalan and Prednisone in Elderly Untreated Patients With Multiple Myeloma (CARMYSAP). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01279694">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01279694</a>	Intervention
88	NCT01426295	Nantes University Hospital Jazz Pharmaceuticals. 2016 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Pharmaco-economic Study of a New Medical Device Performed From the Perspective of the Hospital. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01426295">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01426295</a>	Population
89	NCT01897714	Oncopeptides AB. 2020 Okt 23. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Melflufen and Dexamethasone in Relapsed and/or Relapsed-Refractory Multiple Myeloma Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897714">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897714</a>	Studientyp
90	NCT04534322	Oncopeptides AB. 2021 Mrz 18. ClinicalTrials.gov: Expanded Access Program for Melphalan Flufenamide (Melflufen) in Triple Class Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04534322">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04534322</a>	Studientyp
91	NCT04918511	Oncopeptides AB. 2021 Nov 26. ClinicalTrials.gov: A Study of OPD5 Followed by Autologous Stem Cell Transplant for Patients With Relapsed Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04918511">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04918511</a>	Intervention
92	NCT03639610	Oncopeptides AB. 2022 Feb 3. ClinicalTrials.gov: A PK Study of Melphalan During Treatment With Melphalan Flufenamide (Melflufen) and Dex in RRMM Pat With Impaired Renal Function. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639610">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639610</a>	Population
93	NCT04412707	Oncopeptides AB. 2022 Feb 3. ClinicalTrials.gov: A PK, Safety and Tolerability Study of Peripheral and Central Infusion of Melflufen in RRMM Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04412707">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04412707</a>	Endpunkte
94	NCT03151811	Oncopeptides AB. 2022 Feb 3. ClinicalTrials.gov: A Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen)-Dex or Pomalidomide-dex for RRMM Patients Refractory to Lenalidomide. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03151811">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03151811</a>	Studientyp
95	NCT04649060	Oncopeptides AB. 2022 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) in Combination With Daratumumab in Relapsed Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04649060">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04649060</a>	Intervention
96	NCT03481556	Oncopeptides AB. 2022 Mrz 7. ClinicalTrials.gov: Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) + Dex With Bortezomib or Daratumumab in Patients With RRMM. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03481556">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03481556</a>	Intervention

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
97	NCT04115956	Oncopeptides AB PRA Health Sciences. 2022 Mrz 28. ClinicalTrials.gov: A Clinical Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) and Dexamethasone for Patients With Immunoglobulin Light Chain (AL) Amyloidosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04115956">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04115956</a>	Population
98	NCT00683514	Pierre Fabre Medicament Pierre Fabre Pharma GmbH. 2016 Okt 4. ClinicalTrials.gov: Oral Chemotherapy And Platinum With Radiotherapy Followed Or Not By Consolidation With The Same Chemotherapy In Locally Advanced Non Small Cell Lung Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00683514">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00683514</a>	Population
99	NCT02426021	Takeda. 2016 Okt 27. ClinicalTrials.gov: Phase 1 Single Subcutaneous Dose Study of MLN1202. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02426021">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02426021</a>	Population
100	NCT03104075	The Jackson Laboratory UConn Health University of Alabama at Birmingham. 2021 Dez 7. ClinicalTrials.gov: Genomics and Epigenomics of the Elderly Response to Pneumococcal Vaccines. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03104075">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03104075</a>	Population
101	NCT01254513	UNICANCER. 2021 Jun 10. ClinicalTrials.gov: Feasibility of a Chemotherapy With Docetaxel-Prednisone for Castration-resistant Metastatic Prostate Cancer Elderly Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01254513">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01254513</a>	Population
102	NCT00283985	University Hospital L. 2013 Feb 28. ClinicalTrials.gov: Association of L-asparaginase-Methotrexate-Dexamethasone for Nasal and Nasal-type Natural Killer (NK)-T-cell Lymphoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00283985">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00283985</a>	Population
103	NCT04372082	University Hospital L. 2021 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: Hydroxychloroquine or Diltiazem-Niclosamide for the Treatment of COVID-19. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04372082">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04372082</a>	Population
104	NCT02662504	University Hospital LINDISEdIRMdFUoPRgNdCF. 2018 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Intrapleural Photodynamic Therapy in a Multimodal Treatment for Patients With Malignant Pleural Mesothelioma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02662504">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02662504</a>	Population
105	NCT01282697	University Hospital SFGRCGP. 2019 Dez 9. ClinicalTrials.gov: Clinical Trial of Rapamycin and Irinotecan in Pediatric Patients With Refractory Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01282697">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01282697</a>	Population
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
106	2017-004083-35	Assistance Publique H-Ńpitaux de Marseille. 2018 Mrz 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A double-blind, randomized, multicenter study evaluating 200 mg versus 600 mg of Mifepristone on pain in voluntary abortion by drug prior to 7 SA. DoMy Study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004083-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004083-35</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
107	2016-000860-40	Celgene Corporation. 2016 Aug 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1B/2A Multicenter, Open-Label, Dose-Escalation Study to Determine the Maximum Tolerated Dose, Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of CC-220 as Monotherapy and in .. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000860-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000860-40</a>	Intervention
108	2020-004349-35	Klinisk Forskningsenhet MAHmASLIVS. 2021 Feb 2. ClinicalTrialsRegister.eu: Melphalan flufenamide (melflufen) and Dexamethasone re-induction in Daratumumab-refractory Multiple Myeloma as an Adjunct to Continued Daratumumab (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
109	2005-002901-22	Oncopeptides AB. 2006 Feb 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase I-IIa clinical study on the investigational anticancer drug J1 in patients with advanced cancer. A prospective, single armed, open label, dose-finding phase I-IIa study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002901-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002901-22</a>	Intervention
110	2012-004315-31	Oncopeptides AB. 2013 Apr 10. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label Phase I/IIa Study of the Safety and Efficacy of Melphalan-flufenamide (Melflufen) and Dexamethasone Combination for Patients with Relapsed and/or Relapsed-Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004315-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004315-31</a>	Studientyp
111	2016-003517-95	Oncopeptides AB. 2017 Jan 31. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Controlled, Open-Label, Phase 3 Study of Melflufen/ Dexamethasone Compared with Pomalidomide/Dexamethasone for Patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma who are Refractory to.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003517-95">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003517-95</a>	Studientyp
112	2017-002120-24	Oncopeptides AB. 2017 Dez 14. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label Phase 1/2a Study of the Safety and Efficacy of Melflufen and Dexamethasone in Combination with either Bortezomib or Daratumumab in Patients with Relapsed or Relapsed-Refractory Multip.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002120-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002120-24</a>	Intervention
113	2018-000478-31	Oncopeptides AB. 2018 Jul 9. ClinicalTrialsRegister.eu: A Study of the Pharmacokinetics of Melphalan During Treatment with Melflufen and Dexamethasone in Patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma and Impaired Renal Function. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000478-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000478-31</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
114	2018-002761-19	Oncopeptides AB. 2019 Okt 21. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Phase 1/2 Study of Melflufen and Dexamethasone for Patients with AL Amyloidosis Following at Least One Prior Line of Therapy. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002761-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002761-19</a>	Population
115	2019-004127-21	Oncopeptides AB. 2020 Apr 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, two-period, cross-over, Phase 2 study, comparing the pharmacokinetics, and assessing safety and tolerability of peripheral and central intravenous administration of melflufen in patie.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004127-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004127-21</a>	Endpunkte
116	2019-002161-36	Oncopeptides AB. . ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Controlled, Open-Label Phase 3 Study of Melflufen in combination with Daratumumab Compared with Daratumumab in Patients with Relapsed or Relapsed-Refractory Multiple Myeloma. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002161-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002161-36</a>	Intervention
117	2010-024614-66	Teva Branded Pharmaceutical PR. 2011 Jul 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A 12-Month, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to evaluate the Efficacy and Safety of Reslizumab (3.0 mg/kg) in the reduction of Clinical Asthma Exacerbations in Patients (12-75.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024614-66">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024614-66</a>	Population
118	2010-024006-35	Teva Branded Pharmaceutical Products R. 2011 Mai 5. ClinicalTrialsRegister.eu: A 12-Month, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to evaluate the Efficacy and Safety of Reslizumab (3.0 mg/kg) in the reduction of Clinical Asthma Exacerbations in Patients (12-75.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024006-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024006-35</a>	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
119	EUCTR2020-004349-35-DK	Klinisk Forskningsenhed MAHmASLIVS. 2022 Jan 4. WHO ICTRP: Melflufen with dexamethasone and continued daratumumab in patients with multiple myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004349-35-DK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004349-35-DK</a>	Intervention
120	EUCTR2005-002901-22-SE	Oncopeptides AB. 2013 Mrz 4. WHO ICTRP: A phase I-IIa clinical study on the investigational anticancer drug J1 in patients with advanced cancer. A prospective, single armed, open label, dose-finding phase I-IIa study. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002901-22-SE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002901-22-SE</a>	Intervention
121	EUCTR2012-004315-31-SE	Oncopeptides AB. 2016 Aug 22. WHO ICTRP: A Clinical Trial to study how safe and effective the new drug Melflufen is, when given together with Dexamethasone, in Patients who have a type of blood cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004315-31-SE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004315-31-SE</a>	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
122	EUCTR2017-002120-24-CZ	Oncopeptides AB. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002120-24-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002120-24-CZ</a>	Intervention
123	EUCTR2018-002761-19-CZ	Oncopeptides AB. 2020 Mrz 23. WHO ICTRP: It is an early clinical trial to assess a new drug (Melflufen) when given. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002761-19-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002761-19-CZ</a>	Population
124	NCT01897714	Oncopeptides AB. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Safety and Efficacy of Melflufen and Dexamethasone in Relapsed and/or Relapsed-Refractory Multiple Myeloma Patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01897714">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01897714</a>	Studientyp
125	NCT04534322	Oncopeptides AB. 2021 Mrz 29. WHO ICTRP: Expanded Access Program for Melphalan Flufenamide (Melflufen) in Triple Class Refractory Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04534322">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04534322</a>	Studientyp
126	EUCTR2018-002761-19-ES	Oncopeptides AB. 2021 Aug 10. WHO ICTRP: It is an early clinical trial to assess a new drug (Melflufen) when given. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002761-19-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002761-19-ES</a>	Population
127	EUCTR2016-003517-95-HU	Oncopeptides AB. 2021 Okt 18. WHO ICTRP: Multicenter study to compare the combination of Melflufen/ Dexamethasone vs. Pomalidomide/Dexamethasone in patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003517-95-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003517-95-HU</a>	Studientyp
128	NCT04649060	Oncopeptides AB. 2021 Dez 13. WHO ICTRP: Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) in Combination With Daratumumab in Relapsed Refractory Multiple Myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04649060">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04649060</a>	Intervention
129	EUCTR2019-004127-21-HU	Oncopeptides AB. 2022 Jan 24. WHO ICTRP: A Phase 2 study comparing the pharmacokinetics and assessing safety and tolerability of peripheral and central intravenous administration of melflufen in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004127-21-HU">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004127-21-HU</a>	Endpunkte
130	EUCTR2018-000478-31-CZ	Oncopeptides AB. 2022 Feb 1. WHO ICTRP: Multicenter study to assess Pharmacokinetics of Melphalan During Treatment with Melflufen and Dexamethasone. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000478-31-CZ">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000478-31-CZ</a>	Population
131	EUCTR2018-000478-31-PL	Oncopeptides AB. 2022 Feb 7. WHO ICTRP: Multicenter study to assess Pharmacokinetics of Melphalan During Treatment with Melflufen and Dexamethasone. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000478-31-PL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000478-31-PL</a>	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
132	NCT04115956	Oncopeptides AB. 2022 Feb 21. WHO ICTRP: A Clinical Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) and Dexamethasone for Patients With Immunoglobulin Light Chain (AL) Amyloidosis. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04115956">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04115956</a>	Population
133	NCT03639610	Oncopeptides AB. 2022 Feb 21. WHO ICTRP: A PK Study of Melphalan During Treatment With Melphalan Flufenamide (Melflufen) and Dex in RRMM Pat With Impaired Renal Function. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03639610">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03639610</a>	Population
134	NCT04412707	Oncopeptides AB. 2022 Feb 21. WHO ICTRP: A PK, Safety and Tolerability Study of Peripheral and Central Infusion of Melflufen in RRMM Patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04412707">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04412707</a>	Endpunkte
135	NCT03151811	Oncopeptides AB. 2022 Feb 21. WHO ICTRP: A Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen)-Dex or Pomalidomide-dex for RRMM Patients Refractory to Lenalidomide. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03151811">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03151811</a>	Studientyp
136	NCT03481556	Oncopeptides AB. 2022 Mrz 14. WHO ICTRP: Study of Melphalan Flufenamide (Melflufen) + Dex With Bortezomib or Daratumumab in Patients With RRMM. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03481556">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03481556</a>	Intervention
137	EUCTR2017-002120-24-PL	Oncopeptides AB. 2022 Mai 23. WHO ICTRP: It is an early clinical trial to assess a new drug (Melflufen) when given together with a steroid (Dexamethasone) and an approved drug (either Bortezomib or Daratumamab) in the treatment of patients with the cancer (MM) which returns after treatment and is not responded to treatment. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002120-24-PL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002120-24-PL</a>	Intervention
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i>			

**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 4-153 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 4-153 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-152: Studiendesign und -methodik für Studie OCEAN (OP-103, NCT03151811)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Zielsetzung und Fragestellung</b> Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Melf + Dex und Pom + Dex bei Patienten mit RRMM, die zwei bis vier Vortherapien erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid sind</p> <p><b>Hypothesen für alle inferentiellen Analysen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nullhypothese: kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen</li> <li>• Alternativhypothese: Unterschied zwischen den Behandlungsarmen</li> </ul>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p><b>Allokation:</b> randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1)</p> <p><b>Verblindung:</b> nicht verblindet</p> <p><b>Studienhorizont:</b> ereignisgesteuert</p> <p><b>Design:</b> zweiarmig, parallel, aktiv-kontrolliert</p> <p><b>Studienorganisation:</b> multizentrisch</p> <p><b>Phase:</b> III</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><b>Amendment 4.1 (24.05.2019)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des Einschlusskriterium 4, um Patienten, die Lenalidomid und einen PI in der Erstlinie erhalten haben und die refraktär gegenüber Lenalidomid waren, die Möglichkeit zur Studienteilnahme zu geben.</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>2. Frühere Diagnose eines MM mit dokumentiertem, behandlungsbedürftigem Krankheitsverlauf zum Zeitpunkt des Screenings</li> <li>3. Messbare Erkrankung nach einem der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• M-Protein im Serum <math>\geq 0,5</math> g/dl nach Serumprotein-Elektrophorese</li> <li>• M-Protein im Urin <math>\geq 200</math> mg/24 h nach Urinprotein-Elektrophorese</li> <li>• FLC im Serum <math>\geq 10</math> mg/dl und abnormes Verhältnis der FLC vom Typ Kappa/Lambda</li> </ul> </li> <li>4. 2-4 vorausgegangene Therapielinien inkl. Lenalidomid und einem PI und Refraktärität (rezidiviert und/oder refraktär) gegenüber der letzten Therapielinie und Lenalidomid (<math>\geq 10</math> mg) verabreicht innerhalb der letzten 18 Monate vor Randomisierung.</li> <li>5. Lebenserwartung <math>\geq 6</math> Monate.</li> <li>6. ECOG-PS <math>\leq 2</math></li> <li>7. Schwangerschaftsverhütung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frauen im gebärfähigen Alter nur bei:</li> </ul> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>– Vorlage eines ärztlichen, negativen Serum- oder Urin-Schwangerschaftstest (10 bis 14 Tage vor geplante Behandlungsbeginn)</li> <li>– Abstinenz gegenüber heterosexuellem Geschlechtsverkehr oder Verpflichtung, gleichzeitig zwei anerkannte Verhütungsmethoden (eine hochwirksame + eine weitere effektive Methode) <math>\geq 28</math> Tage vor Behandlungsbeginn und entsprechend der zugewiesenen Behandlung</li> <li>– Durchführung regelmäßiger Schwangerschaftstests</li> <li>• Männer (auch Männer mit Vasektomie) nur bei: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Nutzung eines Kondoms bei sexuellem Kontakt mit einer gebärfähigen Frau von Beginn der Studie an bis 3 Monate nach der letzten Dosis Melflufen oder 28 Tage nach der letzten Dosis Pomalidomid</li> </ul> </li> <li>• Patienten in Arm B mussten die länderspezifischen Sicherheitsvorgaben (Kanada, USA) und die Vorgaben des Pomalidomid-Schwangerschaftsverhütungsprogramms (außerhalb Kanadas und den USA) einhalten</li> </ul> <p>8. Fähigkeit, den Zweck und die Risiken der Studie zu verstehen und eine schriftliche Einverständniserklärung abzugeben</p> <p>9. 12-Kanal-EKG mit korrigiertem QT-Intervall <math>\leq 470</math> msec nach Fridericia Formel</p> <p>10. Folgende Laborwerte mussten während des Screenings (innerhalb von 21 Tagen) und an Tag 1 des 1. Zyklus vorliegen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Neutrophilenzahl <math>\geq 1.000</math> Zellen/mm<sup>3</sup></li> <li>• Thrombozytenzahl <math>\geq 75.000</math> Zellen/mm<sup>3</sup></li> <li>• Hämoglobin <math>\geq 8,0</math> g/dl</li> <li>• Gesamtbilirubin <math>\leq 1,5</math>-facher oberer Normwert</li> <li>• ASAT und ALAT <math>\leq 3,0</math>-facher oberer Normwert</li> <li>• Geschätzte Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault-Formel <math>\geq 45</math> ml/min</li> </ul> <p>11. Fähigkeit, eine Antithromboseprophylaxe einzunehmen</p> <p>12. Vorhandensein oder Akzeptanz eines geeigneten zentralen Portkatheters für die Infusion von Melflufen</p> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Primärrefraktäre Erkrankung</li> <li>2. Schleimhaut- oder innere Blutungen und/oder Refraktärität gegenüber Thrombozytentransfusionen</li> <li>3. Jegliche Erkrankung, die nach Meinung des Prüfarztes ein übermäßiges Risiko für den Patienten darstellen oder seine Teilnahme an dieser Studie beeinträchtigen würden</li> <li>4. Frühere Behandlung mit Pomalidomid</li> <li>5. Bekannte Intoleranz gegenüber IMiDs</li> <li>6. Bekannte akute Infektion, die eine orale oder parenterale Behandlung mit Antiinfektiva erfordert innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung</li> <li>7. Andere Malignität, die innerhalb der letzten 3 Jahre diagnostiziert wurde oder behandelt werden musste, mit Ausnahme von adäquat behandeltem Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom der Haut, Carcinoma in-situ des Gebärmutterhalses oder der Brust und Patienten mit</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Prostatakrebs mit sehr niedrigem und niedrigem Risiko, in aktiver Überwachung</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>8. Schwangere oder stillende Frauen</li> <li>9. Schwere psychiatrische Erkrankung, Alkohol- oder Drogenabhängigkeit, die die Compliance oder Nachuntersuchung behindern oder beeinträchtigen könnten</li> <li>10. Bekannte HIV-Infektion oder aktive Hepatitis C-Infektion</li> <li>11. Aktive Hepatitis B-Infektion</li> <li>12. Gleichzeitiges Vorliegen einer symptomatischen Amyloidose oder Plasmazelleukämie</li> <li>13. POEMS-Syndrom</li> <li>14. Vorherige zytotoxische Therapien innerhalb von 3 Wochen (6 Wochen bei Nitrosoharnstoffen), Lebendimpfstoffe innerhalb 30 Tagen, IMiDs, PI und/oder Kortikosteroide innerhalb von 2 Wochen vor Beginn der Randomisierung. Andere Prüfpräparate innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung. Prednison bis zu 10 mg oral täglich oder dessen Äquivalent zur Symptombehandlung von komorbiden Erkrankungen war erlaubt (stabile Dosis <math>\geq 7</math> Tage vor Therapiebeginn)</li> <li>15. Nebenwirkungen der vorangegangenen Therapie &gt; Grad 1 vor Therapiebeginn</li> <li>16. Periphere SZT innerhalb von 12 Wochen vor Therapiebeginn</li> <li>17. Allogene SZT mit aktiver Graft-versus-Host-Disease</li> <li>18. Größerer chirurgischer Eingriff oder Strahlentherapie innerhalb von 4 Wochen vor Therapiebeginn.</li> <li>19. Bekannte Unverträglichkeit gegenüber einer Steroidtherapie.</li> </ol>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p><b>Studienorganisation</b></p> <p>Oncopeptides AB, Stockholm, Schweden</p> <p><b>Studienzentren</b></p> <p>108 Studienzentren in Österreich, Belgien, Tschechien, Dänemark, Estland, Frankreich, Griechenland, Ungarn, Israel, Italien, Litauen, Niederlande, Norwegen, Polen, Südkorea, Rumänien, Russland, Spanien, Taiwan, UK und USA</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>Arm A: Melf + Dex</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Melflufen 40 mg als 30-minütige Infusion über einen zentralen Portkatheter an Tag 1 eines 28-tägigen Zyklus</li> <li>• Dexamethason 40 mg (&lt; 75 J) oder 20 mg (<math>\geq 75</math> J) oral (oder in USA i. v.) an Tag 1,8,15 und 22 eines 28-tägigen Zyklus</li> </ul> <p><b>Arm B: Pom + Dex</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pomalidomid 4 mg oral an Tag 1-21 eines 28-tägigen Zyklus</li> <li>• Dexamethason 40 mg (&lt; 75 J) oder 20 mg (<math>\geq 75</math> J) oral (oder in USA i. v.) an Tag 1,8,15 und 22 eines 28-tägigen Zyklus</li> </ul>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen,	<p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR</li> <li>• OS</li> <li>• DOR</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CBR</li> <li>• TTR</li> <li>• TTP</li> <li>• DOCB</li> <li>• Bestes Ansprechen nach IMWG-Kriterien</li> </ul> <p><b>Exploratorische Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pharmakokinetische Parameter von Melphalan</li> <li>• MRD</li> <li>• Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-MY20, EQ-5D-3L und EQ-5D-VAS)</li> </ul> <p><b>Verträglichkeit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Häufigkeit und Grad von UE</li> <li>• Häufigkeit und Grad von AESI</li> <li>• Häufigkeit von UE, die zu Dosismodifikationen führten</li> <li>• Häufigkeit von Melflufen-Dosismodifikationen basierend auf der Exposition mit dem Studienmedikament</li> <li>• Dauer der Behandlung mit Melflufen und Pomalidomid</li> <li>• Zeit bis zur Dosismodifikation von Melflufen oder Pomalidomid</li> </ul> <p><b>Definitionen, Erhebungsmethoden und -zeitpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle Endpunkte zum Ansprechen wurden durch ein IRC anhand der IMWG-Kriterien beurteilt</li> <li>• Beurteilung der Erkrankung zum Screening, an Tag 1 jedes 28-tägigen Zyklus und der EOT-Visite</li> <li>• PFS: Zeit ab Randomisierung bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, Erhebung monatlich bis Krankheitsprogression oder Start einer Folgetherapie</li> <li>• OS: Zeit ab Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache, Erhebung alle drei Monate für 24 Monate</li> <li>• DOR: Zeit bis zum ersten bestätigten Ansprechen (sCR, CR, VGPR, PR) bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache (nur für Patienten mit <math>\geq</math> PR)</li> <li>• CBR: Patienten mit <math>\geq</math> MR</li> <li>• TTR: Zeit ab Randomisierung bis zum ersten bestätigten Ansprechen <math>\geq</math> PR</li> <li>• TTP: Zeit ab Randomisierung bis Krankheitsprogression</li> <li>• DOCB: Zeit ab erstem bestätigten Ansprechen (sCR, CR, VGPR, PR, MR) bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursachen (nur für Patienten mit <math>\geq</math> MR)</li> <li>• EORTC-QLQ-C30, -MY20 und EQ-5D-3L: Am ersten Tag jedes 28-tägigen Zyklus, zur EOT-Visite und während des PFS-FU und OS-FU</li> <li>• UE: kontinuierlich bis <math>\geq</math> 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation; Erhebung der UE anhand der CTCAE-Kriterien Version 4.03 und Kodierung der UE anhand der MedDRA Version 23.0</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p><b>Amendment 4.1 (24.05.2019)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufnahme von PRO als explorative Endpunkte, zur Unterstützung der europäischen Kostenerstattung</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Unter der Annahme eines HR von 0,7 (Melf + Dex vs. Pom + Dex) wurde geschätzt, dass 339 PFS-Ereignisse erforderlich sind, um einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Melf + Dex und Pom + Dex nachzuweisen (Teststärke: 90 %, zweiseitiges Signifikanzniveau: 0,05 ).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Zwischenanalysen geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Mittels IRT und Zuordnung einer eindeutigen Patientennummer bei Studieneinschluss.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 1:1 (Melf + Dex vs. Pom + Dex) innerhalb der Strata: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (<math>\geq 75</math> Jahre vs. <math>\leq 75</math> Jahre)</li> <li>• Anzahl an vorherigen Therapielinien (2 vs. 3-4)</li> <li>• ISS Score (1 vs. <math>\geq 2</math>).</li> </ul>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte mittels IRT
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Aufnahme der Teilnehmer durch Studienpersonal in den einzelnen Studienzentren.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nicht verblindet b) Nicht verblindet c) Verblindet (durch IRC): PFS und Ansprechen Nicht verblindet: OS, Lebensqualität, Verträglichkeit
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant, da nicht verblindetes Studiendesign.
12	Statistische Methoden	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>PFS, OS, TTP, DOCB</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schätzung der Überlebensfunktionen durch KM-Methode; Schätzung des HR und des 95 %-KI durch stratifiziertes Cox Proportional Hazard-Regressionsmodell (Signifikanzniveau 0,05); Vergleich der Überlebensfunktionen durch Log Rank-Test</li> <li>• Schätzung des medianen PFS aus der 50 %-Perzentile des KM-Schätzers und Bestimmung des 95 %-KI nach der Brookmeyer-Methode</li> <li>• Nicht-Unterlegenheit von Melf + Dex vs. Pom + Dex: obere Grenze des 95 %-KI &lt; 1,2</li> <li>• Überlegenheit von Melf + Dex vs. Pom + Dex: obere Grenze des 95 %-KI &lt; 1,0</li> </ul> <p><u>ORR, CBR, bestes bestätigtes Ansprechen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleich der Behandlungsgruppen mittels stratifiziertem Cochran Mantel Haenszel-Test und Bestimmung des 95 %-KI nach der Clopper Pearson-Methode</li> </ul> <p><u>DOR, TTP, DOCB</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleich der Behandlungsgruppen mittels stratifiziertem Log Rank-Test</li> </ul> <p><u>Lebensqualität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deskriptive Darstellung der Ergebnisse für die Skalen bzw. Domänen für den EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-MY20, EQ-5D-3L inkl. EQ-5D-VAS</li> </ul>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><b>A priori geplante Subgruppenanalysen für PFS (CSP)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter</li> <li>• Anzahl vorheriger Therapielinien</li> <li>• ISS-Score</li> <li>• Refraktärität gegenüber früheren Therapien</li> <li>• Rasse</li> </ul> <p><b>Sensitivitätsanalysen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS <ul style="list-style-type: none"> <li>– Nicht stratifizierte Analyse</li> <li>– Adjustierte Analyse nach CSP-Version</li> <li>– Beginn einer nicht CSP-konformen Krebstherapie als PFS-Ereignis</li> <li>– Analyse mit Einstufung von Tod oder Krankheitsprogress nach mehr als einer versäumten Beurteilung der Erkrankung als PFS-Ereignis</li> <li>– Analyse mit Einstufung einer nicht-protokollkonformen systemischen Krebstherapie weder als PFS- noch als Zensierungs-Ereignis</li> <li>– Analyse nach geplanten Visiten statt nach tatsächlich durchgeführten Visiten</li> <li>– Per Protocol-Analyse</li> <li>– Beurteilung des Einflusses der COVID 19-Pandemie</li> </ul> </li> <li>• OS <ul style="list-style-type: none"> <li>– Beurteilung des Einflusses der COVID 19-Pandemie</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<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	<b>Melf + Dex-Arm</b> a) 246 b) 228 c) 246 <b>Pom + Dex-Arm</b> a) 249 b) 246 c) 249
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<b>Melf + Dex-Arm</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitsprogression: n = 116 (50,9 %)</li> <li>• UE: n = 38 (16,7 %)</li> <li>• Fehlende Wirksamkeit n = 6 (2,6 %)</li> <li>• Entscheidung des Prüfarztes: n = 17 (7,5 %)</li> <li>• Rücktritt des Patienten: n = 9 (3,9 %)</li> <li>• Lost-to-Follow-Up: n = 0 (0 %)</li> </ul> <b>Pom + Dex-Arm</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitsprogression: n = 141 (57,3 %)</li> <li>• UE: n = 35 (14,2 %)</li> <li>• Fehlende Wirksamkeit n = 8 (3,3 %)</li> <li>• Entscheidung des Prüfarztes: n = 9 (3,7 %)</li> <li>• Rücktritt des Patienten: n = 6 (2,4 %)</li> <li>• Lost-to-Follow-Up: n = 1 (0,4 %)</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: 12.06.2017 – 03.09.2020 Nachbeobachtung: noch nicht abgeschlossen
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie OCEAN ist noch nicht beendet.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b> Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert		

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

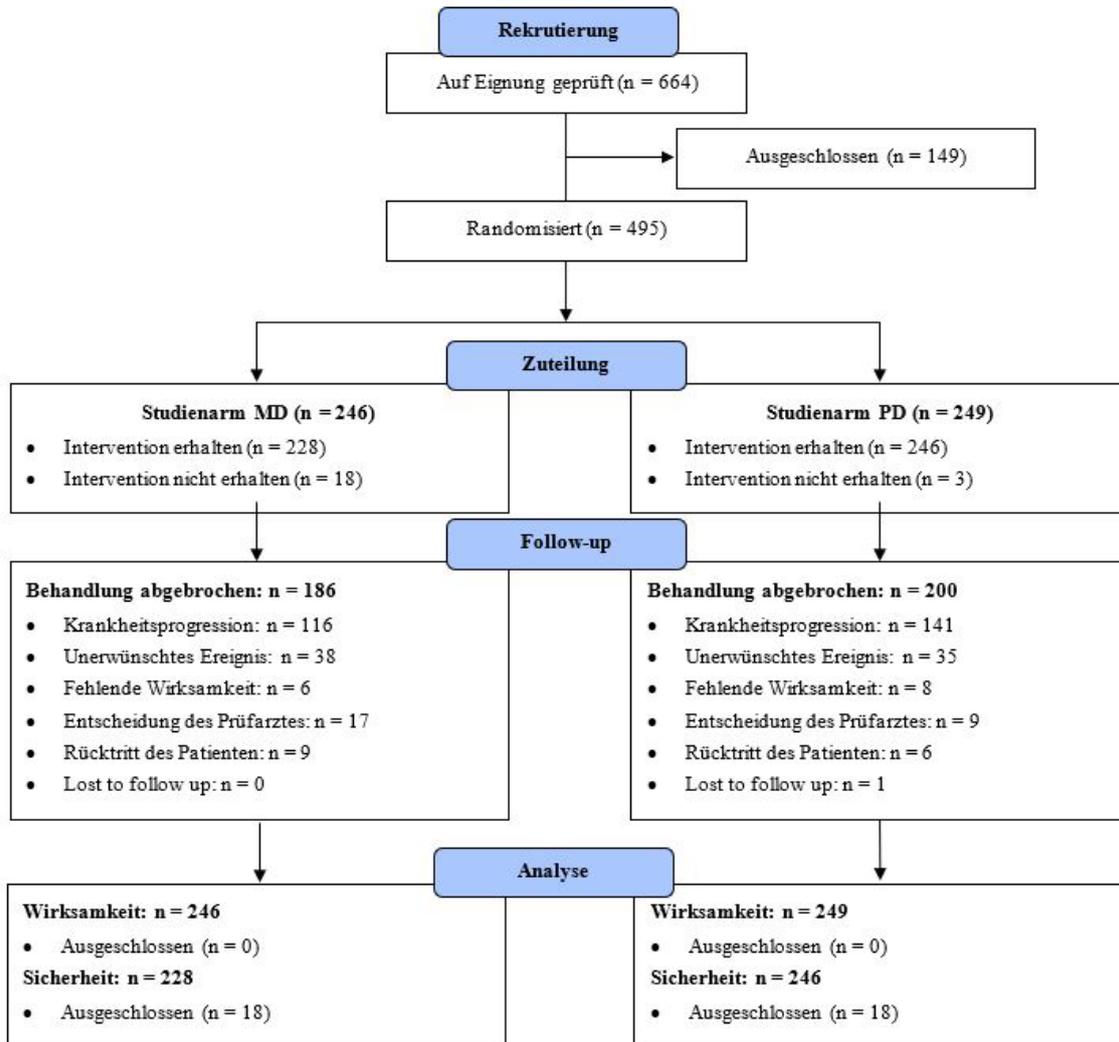


Abbildung 4-37: Patientenfluss der OCEAN-Studie

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.2.3.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-153 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-153 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HORIZON (OP-106, NCT02963493)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
1	Titel, Zusammenfassung	<p><b>Titel:</b> Eine einarmige, nicht verblindete Phase II-Studie mit Melflufen in Kombination mit Dexamethason bei Patienten mit rezidiviertem refraktärem Multiplem Myelom, die auf Pomalidomid und/oder einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind</p> <p><b>Zusammenfassung:</b> Die einarmige, nicht verblindete Phase II-Studie HORIZON untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit von Melf + Dex bei erwachsenen Patienten mit RRMM, die &gt; 2 Vortherapien einschließlich eines IMiDs und eines PIs erhalten haben, und refraktär gegenüber Pomalidomid und/oder einem anti-CD38-mAK sind. Das primäre Ziel war die Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung anhand der ORR.</p>
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationale	<p><b>Wissenschaftlicher Hintergrund</b> Das MM ist eine nicht heilbare, hämatoonkologische Erkrankung, in deren Verlauf die Mehrzahl der Patienten unter Standardtherapien (ASCT, IMiDs, PI, anti-CD38 mAK) ein oder mehrere Rezidive erleidet oder die Erkrankung refraktär gegenüber den Behandlungsstandards wird. Für Patienten mit rezidiviertem, refraktärem Multiplem Myelom sind die therapeutischen Möglichkeiten sehr begrenzt und es besteht ein hoher Bedarf an neuen Therapiemöglichkeiten.</p> <p>Melflufen ist ein innovatives Peptid-Wirkstoff-Konjugat, das in Kombination mit Dexamethason eine vielversprechende neue Behandlungsoption darstellt, wie in initialen klinischen Studien bestätigt wurde.</p> <p><b>Rationale zum Studiendesign</b> Die HORIZON-Studie ist eine einarmige, nicht verblindete, multizentrische Phase II-Studie, welche die Sicherheit und Wirksamkeit von Melf + Dex bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit RRMM, die &gt; 2 Vortherapien, einschließlich eines IMiDs und eines PIs, erhalten haben, und refraktär gegenüber Pomalidomid und/oder einem anti-C38-mAK sind untersucht. Von Interesse ist dabei die Wirksamkeit bei Patienten mit dreiklassenrefraktärer Erkrankung.</p>
<b>Methoden</b>		
3	Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, Sampling Methode (Stichprobenahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>≥ 18 Jahre</li> <li>Frühere Diagnose eines MM mit dokumentierter, behandlungsbedürftiger Krankheitsprogression zum Zeitpunkt des Screenings</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	(Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	<p>3. Erkrankung nach einem der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• M-Protein im Serum <math>\geq 0,5</math> g/dl (<math>\geq 5</math> g/l) nach Serumprotein-Elektrophorese</li> <li>• M-Protein im Urin <math>\geq 200</math> mg/24 h nach Urinprotein-Elektrophorese</li> <li>• FLC im Serum <math>\geq 10</math> mg/dl und abnormes Verhältnis der FLC vom Typ Kappa/Lambda</li> </ul> <p>4. Mindestens zwei vorausgegangene Therapielinien mit einem IMiD und einem PI und Refraktärität gegenüber Pomalidomid und/oder einem anti-CD38-mAK</p> <p>5. Lebenserwartung <math>\geq 6</math> Monate</p> <p>6. ECOG PS <math>\leq 2</math></p> <p>7. Frauen im gebärfähigen Alter und nicht vasktomierte Männer, die zugestimmt hatten, angemessene Methoden zur Empfängnisverhütung anzuwenden</p> <p>8. Fähigkeit, den Zweck und die Risiken der Studie zu verstehen und eine schriftliche Einverständniserklärung abzugeben.</p> <p>9. 12-Kanal-EKG mit korrigiertem QT-Intervall <math>\leq 470</math> msec nach der Fridericia Formel.</p> <p>10. Folgende Laborwerte mussten während des Screenings (innerhalb von 21 Tagen) und an Tag 1 des 1. Zyklus vorliegen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Neutrophilenzahl <math>\geq 1.000</math> Zellen/mm<sup>3</sup></li> <li>• Thrombozytenzahl <math>\geq 75.000</math> Zellen/mm<sup>3</sup></li> <li>• Hämoglobin <math>\geq 8,0</math> g/dl</li> <li>• Gesamtbilirubin <math>\leq 1,5</math>-facher oberer Normwert; oder höherer Wert bei Patienten mit diagnostiziertem Gilberts-Syndrom, nach Überprüfung und Genehmigung durch den medizinischen Leiter</li> <li>• ASAT und ALAT <math>\leq 3,0</math>-facher oberer Normwert</li> <li>• Geschätzte Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault-Formel <math>\geq 45</math> ml/min</li> </ul> <p>11. Vorhandensein oder Akzeptanz eines geeigneten zentralen Portkatheters für die Infusion von Melflufen</p> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Schleimhaut- oder inneren Blutungen und/oder Refraktärität gegenüber Thrombozytentransfusionen</li> <li>2. Jegliche Erkrankung, die nach Ermessen des Prüfarztes ein übermäßiges Risiko für den Patienten darstellen oder seine Teilnahme an der Studie beeinträchtigen würde</li> <li>3. Bekannte akute Infektion mit einer oralen Behandlung mit Antiinfektiva innerhalb von 7 Tagen oder parenteralen Behandlung innerhalb von 14 Tagen vor Therapiebeginn</li> <li>4. Primärrefraktäre Erkrankung</li> <li>5. Andere Malignität, die innerhalb der letzten 3 Jahre diagnostiziert wurde oder behandelt werden musste, mit Ausnahme von adäquat behandeltem Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom der Haut, Carcinoma-in-situ des Gebärmutterhalses oder der Brust und Patienten mit Prostatakarzinom mit sehr niedrigem und niedrigem Risiko in aktiver Überwachung</li> <li>6. Schwangere oder stillende Frauen</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>7. Schwere psychiatrische Erkrankung, Alkohol- oder Drogenabhängigkeit, die die Compliance oder Nachuntersuchung behindern oder beeinträchtigen könnten</p> <p>8. Bekannte HIV-Infektion oder aktive Hepatitis C-Infektion oder aktive Hepatitis B-Infektion</p> <p>9. Gleichzeitiges Vorliegen einer symptomatischen Amyloidose oder Plasmazellleukämie</p> <p>10. POEMS-Syndrom</p> <p>11. Vorherige zytotoxische Therapien innerhalb von 3 Wochen (6 Wochen bei Nitrosoharnstoffen) vor Therapiebeginn. IMiDs, PIs und/oder Kortikosteroide innerhalb von zwei Wochen vor Beginn der Therapie. Prednison bis zu, aber nicht mehr als 10 mg oral täglich oder dessen Äquivalent zur Symptombehandlung von komorbiden Erkrankungen war erlaubt, aber die Dosis sollte mindestens sieben Tage vor Therapiebeginn stabil gewesen sein, andere Prüftherapien und monoklonale Antikörper oder Lebendimpfstoffe innerhalb von vier Wochen vor Therapiebeginn</p> <p>12. Nebenwirkungen der vorangegangenen Therapie &gt; Grad 1 vor Therapiebeginn</p> <p>13. Autologe oder allogene SZT innerhalb von 12 Wochen vor Beginn der Therapie</p> <p>14. Allogene SZT mit aktiver Graft-versus-Host-Disease</p> <p>15. Größerer chirurgischer Eingriff oder Strahlentherapie innerhalb von 4 Wochen vor Therapiebeginn</p> <p>16. Bekannte Unverträglichkeit gegenüber einer Steroidtherapie</p> <p><b>Studienorte</b> Die Studie wurde an 17 Standorten in den Ländern Frankreich, Italien, Spanien und den USA durchgeführt.</p> <p><b>Studienaufbau</b> Screening: Behandlungsphase: Nachbeobachtung:</p>
4	Interventionen (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p><b>Alle Studienteilnehmer</b></p> <p>Melflufen 40 mg wurde als 30-minütige i. v. Infusion an Tag 1 eines jeden 28-tägigen Zyklus verabreicht.</p> <p>Dexamethason 40 mg wurde einmal wöchentlich oral an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden 28-tägigen Zyklus verabreicht. Für Patienten <math>\geq 75</math> Jahre betrug die Dosis 20 mg.</p>
5	Spezifisches Studienziel	Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Melf + Dex bei erwachsenen Patienten mit RRMM, die > 2 Vortherapien einschließlich eines IMiDs und eines PIs erhalten haben, und refraktär gegenüber Pomalidomid und/oder einem anti-CD38-mAK sind. Das primäre Ziel war die Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung anhand der ORR.
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p><b>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</b> ORR</p> <p><b>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DOR</li> <li>• PFS</li> <li>• OS</li> <li>• CBR</li> <li>• Bestes Ansprechen nach IMWG-Kriterien</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• TTR</li> <li>• TTP</li> <li>• Dauer der stabilen Erkrankung</li> <li>• Dauer der Krankheitsstabilisierung</li> <li>• DOCB</li> </ul> <p>Veränderung im Vergleich zu Baseline von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• M-Proteinwerten im Serum und Urin</li> <li>• Thrombozytenzahl und der absoluten Neutrophilenzahl</li> <li>• HRQoL (EORTC-QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, EQ-5D-3L und EQ-5D-VAS)</li> </ul> <p><b>Sicherheitsendpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Häufigkeit und Grad von UE</li> <li>• Häufigkeit und Grad von AESI</li> <li>• Häufigkeit von UE, die zu Dosismodifikationen führten</li> <li>• Häufigkeit von Melflufen-Dosismodifikationen basierend auf der Exposition mit dem Studienmedikament</li> <li>• Einnahmedauer von Melflufen</li> </ul> <p><b>Definitionen, Erhebungsmethoden und -zeitpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle Endpunkte zum Ansprechen wurden durch ein IRC anhand der IMWG-Kriterien beurteilt</li> <li>• Beurteilung der Erkrankung zum Screening, an Tag 1 jedes 28-tägigen Zyklus‘ und der EOT-Visite</li> <li>• PFS: Zeit ab Therapiebeginn bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, Erhebung monatlich bis Krankheitsproppression oder Start einer Folgetherapie</li> <li>• OS: Zeit ab Therapiebeginn bis Tod jeglicher Ursache, Erhebung alle drei Monate für 24 Monate</li> <li>• DOR: Zeit bis zum ersten bestätigten Ansprechen (sCR, CR, VGPR, PR) bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache (nur für Patienten mit <math>\geq</math> PR)</li> <li>• CBR: Patienten mit <math>\geq</math> MR</li> <li>• TTR: Zeit ab Therapiebeginn bis zum ersten bestätigten Ansprechen <math>\geq</math> PR</li> <li>• TTP: Zeit ab Therapiebeginn bis Krankheitsprogression</li> <li>• DOCB: Zeit ab erstem bestätigten Ansprechen (sCR, CR, VGPR, PR, MR) bis Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursachen (nur für Patienten mit <math>\geq</math> MR)</li> <li>• EORTC-QLQ-C30, -MY20 und EQ-5D-3L: Am ersten Tag jedes 28-tägigen Zyklus, zur EOT-Visite und während des PFS-FU und OS-FU</li> <li>• UE: kontinuierlich bis <math>\geq</math> 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation; Erhebung der UE anhand der CTCAE-Kriterien Version 4.03 und Kodierung der UE anhand der MedDRA Version 23.0</li> </ul>
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	<p><b>Fallzahlbestimmung</b></p> <p>Es wurde eine Fallzahl von 150 Patienten berechnet, um 130 Patienten zur Evaluation der Wirksamkeit und 50 Patienten für die EQ-5D-3L-Analyse auswerten zu können.</p> <p>Laut Protokoll wird bei einer Fallzahl von 130 Patienten von einer ORR von 30 % und einem exakten 95 %-KI von 22,3 % bis 38,7 % ausgegangen.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Diese Fallzahl geht davon aus, dass eine ORR von 15 % bis 30 % ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für RRMM-Patienten im Kontext der verfügbaren Behandlungsalternativen gewährleistet.</p> <p>Die errechnete Fallzahl ist sowohl für die gesamte Studienpopulation als auch für die Dreiklassen-refraktäre Population anwendbar.</p> <p><b>Interimsanalyse</b></p> <p>Eine Interimsanalyse fand zu dem Zeitpunkt statt als 19 Patienten in die Studie aufgenommen wurden und deren primärer Endpunkt (ORR) evaluiert werden konnte. Bei dieser Interimsanalyse wurde untersucht, ob eine Therapierefraktärität für Pomalidomid und/oder Daratumumab Auswirkungen auf den Therapieerfolg von Melf + Dex hat. Als Ergebnis wurde festgestellt, dass keine Unterschiede festzustellen waren, sodass keine Änderungen oder Limitierungen für die Zielpopulation stattfanden.</p> <p><b>Abbruchregeln</b></p> <p>Es wurden keine Abbruchregeln festgelegt.</p>
8	<p>Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung)</p> <p>Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)</p>	<p>Es handelt sich um eine nicht verblindete, einarmige Phase II-Studie ohne Randomisierung oder Stratifizierung. Alle Patienten wurden mit der Prüflintervention Melf + Dex behandelt.</p>
9	Verblindung	<p>Offene Studie: Weder die Studienteilnehmer noch die Prüffärzte waren gegenüber der Behandlung verblindet. Ergebnisse zu Endpunkten zu Progression und Ansprechen wurden im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse durch ein verblindetes IRC verifiziert.</p>
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	<p><b>Bezeichnung der kleinsten Einheit</b></p> <p>Studienteilnehmer</p>
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	<p><b>Populationen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ITT-Population: Alle Patienten, die nach Screening in die Studie eingeschlossen wurden</li> <li>• Safety-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Melf + Dex erhalten haben</li> <li>• HRQoL-Population: Alle Patienten, die minimal einen Fragebogen komplett ausgefüllt haben; die HRQoL wurde erst ab Protokollversion 5.0 untersucht.</li> </ul> <p><b>Subpopulationen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dreifachrefraktäre Patienten:</li> <li>• Patienten mit EMD</li> <li>• HRQoL-Subpopulation</li> </ul> <p><b>Statistische Methoden</b></p> <p><u>ORR</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusammenfassung durch zweiseitiges, binomiales 95 %-KI nach Clopper-Pearson-Methode</li> </ul> <p><u>Ansprechen-Raten</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusammenfassung nach IMWG-URC Kriterien (sCR, CR, VGPR, PR, MR, SD, PD, NE)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Änderung des M-Proteins</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zusammenfassung durch Wasserfall-Plots: gestaffelte, beste prozentuale Veränderung zum Baselinewert</li> </ul> <p><u>PFS, DOR, TTR, TTNT, OS, DOCB, Dauer stabile Erkrankung, Dauer bis Krankheitsstabilisierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Verwendung der KM-Methode zur Schätzung der Quartile, des Medians und des 95 %-KI basierend auf der log(-log(Überlebens))-Verteilung</li> <li>KM-Kurve zur Darstellung der geschätzten Verteilung</li> <li>Swim-Plots nach Tag der ersten Dokumentation der verschiedenen Ansprechgrade gestapelt</li> </ul> <p><u>Lebensqualität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deskriptive Darstellung der Ergebnisse für die Skalen bzw. Domänen für den EORTC-QLQ-C30, EQ-5D-3L und EQ-5D-VAS</li> </ul> <p><u>Sicherheit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deskriptive Darstellung der Ergebnisse</li> <li>Klassifizierung nach MedDRA Version 19.1</li> </ul> <p><b>Subgruppenanalysen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Subgruppenanalysen basierten auf der ITT/FAS-Population.</li> <li>Für Subgruppe Patienten mit EMD: ORR, CBR, Krankheitsstabilisierungsrate, bestes bestätigtes Ansprechen, PFS, DOR und OS tabellarisch zusammengefasst</li> <li>Für alle anderen Patienten: PFS, DOR, TTR, TTP, Dauer der SD, DOCB und OS wurden hinsichtlich folgender Kriterien analysiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>Demographische Kriterien</li> <li>Krankheitscharakteristika</li> <li>Vorausgegangene MM-Therapien</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Sensitivitätsanalysen:</b></p> <p><u>IRC</u></p> <p>Ansprechen, bestätigtes Ansprechen und bestätigte Progression wurden ebenfalls nach IMWG-URC durch eine IRC bestimmt.</p> <p><u>EORTC-QLQ-C30:</u> Als Sensitivitätsanalyse diente die Berechnung von Änderungen gegenüber dem Ausgangswert für die Symptomskalen Fatigue und Schmerzen sowie des allgemeinen Gesundheitszustands für Patienten, bei denen nach Zyklus 3 eine UE auftrat, die zum Abbruch der Behandlung mit Melflufen führte und bei denen in Zyklus 4 der EORTC-QLQ-C30 erhoben wurde, sowie für Patienten, die bei Ende der Behandlung nach Zyklus 3 den EORTC-QLQ-C30 ausgefüllt haben.</p> <p><b>Imputationen fehlender Wirksamkeitsdaten:</b></p> <p>Der Umgang mit Dropouts und fehlenden Beurteilungen des Krankheitsstatus für die Wirksamkeitsvariablen ist in deren Definitionen beschrieben. Fehlende Daten wurden für keine der anderen Zusammenfassungen geschätzt oder fortgeschrieben.</p> <p><b>Imputation fehlender Sicherheitsdaten:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>UEs mit fehlender Korrelation: Darstellung als behandlungsbedingt</li> <li>UEs mit fehlendem Schweregrad: Darstellung als UE Grad 3</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• UEs ohne vorherige Einnahme der Studienmedikation: Ausschluss</li> </ul> <p><b>Imputation fehlender Einheiten von Laborparameter und fehlender Datumsangaben:</b></p> <p>Fehlende Einheiten von Parametern oder fehlende Datumsangaben wurden gemäß SAP imputiert.</p> <p><b>Software:</b></p> <p>SAS Software Version 4.2 oder eine aktuellere Version</p>
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	<p>Eingeschlossene Studienteilnehmer: N = 157</p> <p>FAS (ITT-Population): N = 157</p> <p>Dreiklassen-refraktäre Patienten der ITT-Population: N = 119</p> <p>EMD-Population: N = 55</p> <p>HRQoL-Population: N = 64</p> <p>Dreiklassenrefraktäre Patienten der HRQoL-Population: N = 50</p> <p>HRQoL-Subpopulation/Auswertung nach Zyklus 4: N = 36</p> <p>Dreiklassenrefraktäre Patienten der HRQoL-Subpopulation: N = 27</p> <p>Flow-Chart zur Darstellung des Studienteilnehmerflusses am Ende dieser Tabelle.</p>
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erster Patient erhält Studienbehandlung: 28. Dezember 2016</li> <li>• Letzter Patient erhält Studienbehandlung: 14. Oktober 2019</li> <li>• 1. Datenschnitt: 14. Januar 2020</li> <li>• Nachbeobachtung: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PFS: alle 3 Monate für eine Dauer von insgesamt 24 Monaten</li> <li>○ OS: Bestimmung des Gesamtüberlebens nach Ablauf der 24 Monate</li> </ul> </li> <li>• Studie ist noch nicht abgeschlossen</li> </ul>
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Ausgangsmerkmale)	Die Beschreibung der Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn erfolgt in Tabelle 4-109 in Abschnitt 4.3.2.3.1.2.
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	Nicht zutreffend, da es sich um eine einarmige Studie handelt.
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	FAS-(ITT-) Population: N = 157 Sicherheitspopulation: N = 157 HRQoL-Population: N = 64
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	Die Ergebnisse der Zielkriterien werden in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt.
18	Zusätzliche Analysen	Es finden Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen statt (s.Item 11).
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	Tabelle 4-133 in Abschnitt 4.3.2.3.4.1

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Diskussion</b>		
<b>20</b>	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Abschnitt 4.4.1
<b>21</b>	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Die Applikation erfolgt durch den behandelnden Arzt.
<b>22</b>	Bewertung der Evidenz	Aufgrund des nicht verblindeten, einarmigen Studiendesigns und fehlender Randomisierung ist das Evidenzlevel gering (Evidenzlevel IV).
<p><b>a: nach TREND 2004.</b></p> <p>b: Für die vorliegende Nutzenbewertung werden ausschließlich die Ergebnisse für Studienteilnehmer im zu bewertenden AWG von Melflufen präsentiert.</p>		

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

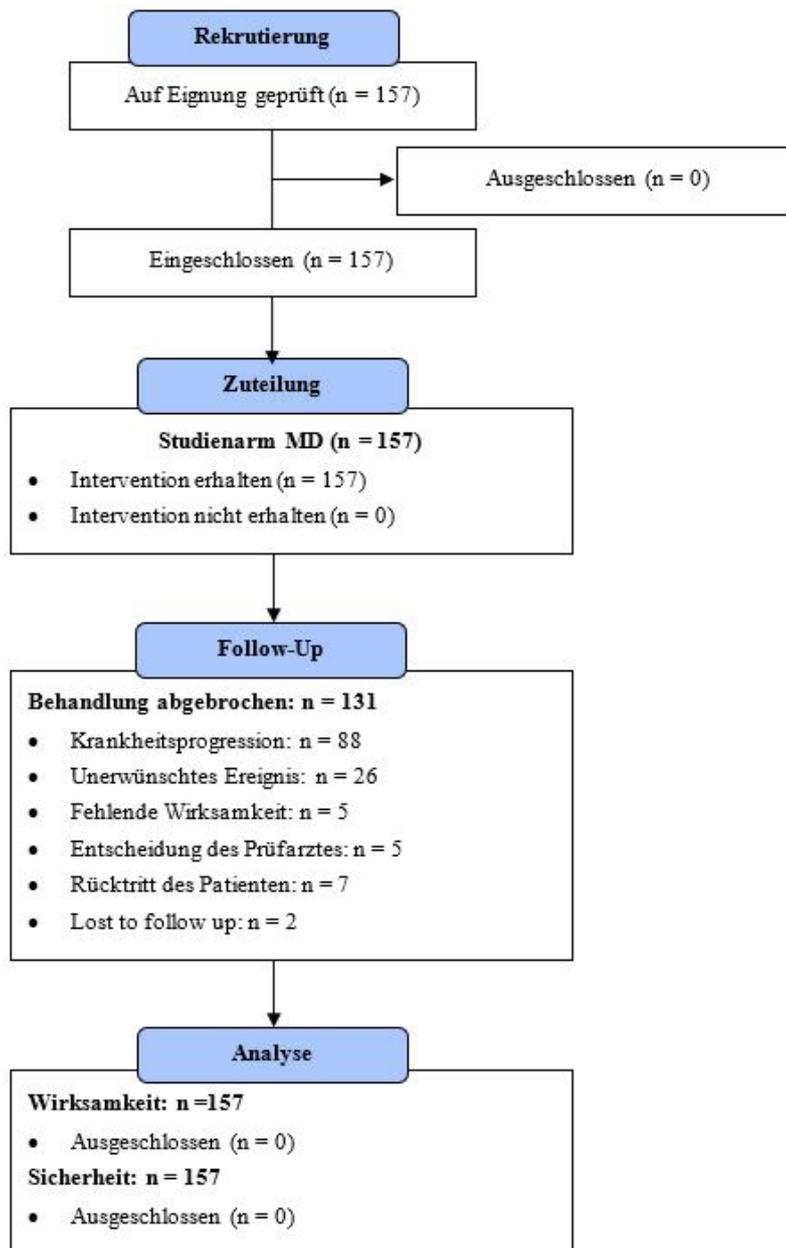


Abbildung 4-38: Patientenfluss der HORIZON-Studie

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

## Tabelle 4-154 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für OCEAN-Studie

Studie: OCEAN

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienunterlagen <ul style="list-style-type: none"> <li>• CSR (22)</li> <li>• CSR PRO Addendum (61)</li> <li>• CSP (21)</li> <li>• SAP (23)</li> <li>• Nachberechnungsdokument für die Zielpopulation (3)</li> </ul>	A
Studienregister <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinicaltrials.gov (NCT03151811) (56)</li> <li>• EU-CTR (2016-003517-95) (57)</li> <li>• ICTRP (NCT03151811, 2016-003517-95) (58)</li> </ul>	B
Publikationen der OCEAN-Studie (54, 55)	C

## 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 StudienAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

---

 Es handelt sich bei der OCEAN (Phase III-Studie) um eine randomisierte, nicht verblindete, zweiarmige, multizentrische Studie. Die Patientenpopulation war dementsprechend randomisiert.
 

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** ja     unklar     nein

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

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

ja       unklar       nein

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

---

Die Randomisierung erfolgte computergestützt durch das IRT System, wobei nach Alter, Anzahl vorheriger Therapielinien und ISS-Stadium stratifiziert wurde.

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

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

---

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

**Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A-C

---

Es handelt sich bei der OCEAN (Phase III-Studie) um eine randomisierte, nicht verblindete, zweiarmige multizentrische Studie. Die Patienten waren dementsprechend nicht verblindet. Aus ethischen Gesichtspunkten wäre aufgrund unterschiedlicher Applikationsweise (i. v. vs. p. o.) eine verblindete Behandlung mittels zentralvenösen Katheters nicht zu vertreten.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A-C

---

Es handelt sich bei der OCEAN (Phase III-Studie) um eine randomisierte, nicht verblindete, zweiarmige multizentrische Studie. Die Patienten waren dementsprechend nicht verblindet. Aus ethischen Gesichtspunkten wäre aufgrund unterschiedlicher Applikationsweise (i. v. vs. p. o.) eine verblindete Behandlung mittels zentralvenösen Katheters nicht zu vertreten.

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:A-C

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:A-C

---

---

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

Begründung für die Einstufung:

A-C

---

Bei der OCEAN-Studie handelt es sich um eine randomisierte, zweiarmige, nicht verblindete, aktiv-kontrollierte Phase III-Studie. Die randomisierte Zuteilung der Studienteilnehmer erfolgte stratifiziert unter Berücksichtigung des Alters ( $\geq 75$  Jahre versus  $< 75$  Jahre), der Anzahl der Vortherapien (zwei Vortherapien versus drei bis vier Vortherapien) und des ISS-Score (1 versus  $\geq 2$ ) im Verhältnis von 1:1 (Melf + Dex versus Pom + Dex) mit Hilfe eines IRT-Systems. Dies erlaubte die Verdeckung der Gruppenzugehörigkeit. Aus ethischen Gründen wurde auf eine Placeboinfusion verzichtet und ein offenes Studiendesign gewählt, bei dem Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet waren. Ein Abgleich der Studiendokumente, der statistischen Nachberechnungen, der klinischen Datenbankeinträge und der Veröffentlichungen zur OCEAN-Studie ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Im CSR sind der Patientenfluss und die Methodik transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. In der Gesamtschau der Aspekte ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig einzustufen.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

---

Es handelt sich bei der OCEAN (Phase III-Studie) um eine randomisierte, nicht verblindete, multizentrische Studie, daher findet keine Verblindung des Patienten und des medizinischen Personals statt. Für die Auswertung des Endpunkts „Gesamtüberleben“ wurde kein IRC eingesetzt.

---

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

ja       unklar       nein

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

A-C

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

A-C

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

ja       nein

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

A-C

---

Der starke Zuschnitt der Studienpopulation auf die Zielpopulation, im Melf + Dex-Arm von 246 Patienten zu zwölf Patienten und im Pom + Dex-Arm von 249 Patienten zu zehn Patienten, kann zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A-C

---

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der OCEAN-Studie auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.1.1). Da es sich beim Tod um ein objektiv feststellbares Ereignis handelt, bedurfte die Erhebung des OS keiner Verblindung. Daher wird in dieser Hinsicht keine Verzerrung erwartet. Ebenso wenig liegen Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Die Analyse des OS erfolgte auf Basis der Zielpopulation. Protokollverletzer und Lost-to-Follow-Up-Patienten wurden pro Gruppe detailliert beschrieben. Da aufgrund des starken Zuschnitts der Studienpopulation auf die Zielpopulation, im Melf + Dex-Arm von 246 Patienten zu zwölf Patienten und im Pom + Dex-Arm

von 249 Patienten zu zehn Patienten, eine Verzerrung jedoch nicht grundlegend ausgeschlossen werden kann (sonstige verzerrende Aspekte), wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS in der Gesamtschau als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: PFS****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

---

Es handelt sich bei der OCEAN (Phase III-Studie) um eine randomisierte, nicht verblindete, multizentrische Studie, daher findet keine Verblindung des Patienten und des medizinischen Personals statt. Für die Auswertung des Endpunkts „PFS“ wurde ein zusätzlich ein verblindetes IRC eingesetzt.

---

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

ja       unklar       nein

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

A-C

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

A-C

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

ja       nein

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

A-C

---

Der starke Zuschnitt der Studienpopulation auf die Zielpopulation, im Melf + Dex-Arm von 246 Patienten zu zwölf Patienten und im Pom + Dex-Arm von 249 Patienten zu zehn Patienten, kann zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A-C

---

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der OCEAN-Studie auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.1.1). Die Feststellung der Krankheitsprogression erfolgte durch ein IRC und die Prüfarzte anhand der definierten und objektiven IMWG-Kriterien. Dem IRC war die Gruppenzuteilung nicht bekannt. Die Analyse des PFS erfolgte auf Basis der Zielpopulation. Protokollverletzer und Lost-to-Follow-Up-Patienten wurden pro Gruppe detailliert beschrieben und es konnte kein Einfluss auf die Studienergebnisse festgestellt werden. Da aufgrund des starken Zuschnitts der Studienpopulation auf die Zielpopulation, im Melf + Dex-Arm von 246 Patienten zu zwölf Patienten und im Pom + Dex-Arm von 249 Patienten zu zehn Patienten, eine Verzerrung

jedoch nicht grundlegend ausgeschlossen werden kann (sonstige verzerrende Aspekte), wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS in der Gesamtschau als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Ansprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

---

Es handelt sich bei der OCEAN (Phase III-Studie) um eine randomisierte, nicht verblindete, multizentrische Studie, daher findet keine Verblindung des Patienten und des medizinischen Personals statt. Für die Auswertung des Endpunkts „Ansprechen“ wurde zusätzlich ein verblindetes IRC eingesetzt.

---

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

ja       unklar       nein

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

A-C

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

A-C

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

ja       nein

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

A-C

---

Der starke Zuschnitt der Studienpopulation auf die Zielpopulation, im Melf + Dex-Arm von 246 Patienten zu zwölf Patienten und im Pom + Dex-Arm von 249 Patienten zu zehn Patienten, kann zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A-C

---

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der OCEAN-Studie auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.1.1). Die Feststellung des Ansprechens erfolgte durch ein IRC und die Prüfarzte anhand der definierten und objektiven IMWG-Kriterien. Dem IRC war die Gruppenzuteilung nicht bekannt. Die Analyse des Ansprechens erfolgte auf Basis der Zielpopulation. Protokollverletzer und Lost-to-Follow-Up-Patienten wurden pro Gruppe detailliert beschrieben. Da aufgrund des starken Zuschnitts der Studienpopulation auf die Zielpopulation, im Melf + Dex-Arm von 246 Patienten zu zwölf Patienten und im Pom + Dex-Arm von 249 Patienten zu zehn Patienten, eine Verzerrung

jedoch nicht grundlegend ausgeschlossen werden kann (sonstige verzerrende Aspekte), wird das Verzerrungspotenzial für das Ansprechen in der Gesamtschau als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Symptomatik (EORTC-QLQ-C30)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

---

Es handelt sich bei der OCEAN (Phase III-Studie) um eine randomisierte, nicht verblindete, multizentrische Studie, daher findet keine Verblindung des Patienten und des medizinischen Personals statt. Für die Auswertung des Endpunkts „Symptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ wurde kein IRC eingesetzt.

---

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

A-C

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

A-C

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

A-C

---

Der starke Zuschnitt der Studienpopulation auf die Zielpopulation, im Melf + Dex-Arm von 246 Patienten zu fünf Patienten und im Pom + Dex-Arm von 249 Patienten zu zwei Patienten, kann zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.

---

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

Begründung für die Einstufung:

A-C

---

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der OCEAN-Studie auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.1.1). Die Patienten bewerteten die Symptomatik selbst. Da die Patienten aufgrund des offenen Studiendesigns nicht verblindet waren, ist eine Verzerrung hierdurch nicht auszuschließen. Die Analyse der Symptomatik (gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30) erfolgte für die Zielpopulation auf Basis des PRO-Analysesets. Protokollverletzer und Lost-to-Follow-Up-Patienten wurden pro Gruppe detailliert beschrieben und es konnte kein Einfluss auf die Studienergebnisse festgestellt werden. Da aufgrund des starken Zuschnitts der Studienpopulation auf die Zielpopulation, im Melf + Dex-Arm von 246 Patienten zu fünf Patienten

und im Pom + Dex-Arm von 249 Patienten zu zwei Patienten, eine Verzerrung jedoch nicht grundlegend ausgeschlossen werden kann (sonstige verzerrende Aspekte), wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt in der Gesamtschau als hoch eingestuft. Des Weiteren erfolgt aufgrund dieser geringen Patientenzahl lediglich eine deskriptive Beschreibung der Ergebnisse für den Endpunkt.

---

**Endpunkt: Symptomatik (EORTC-QLQ-MY20)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

---

Es handelt sich bei der OCEAN (Phase III-Studie) um eine randomisierte, nicht verblindete, multizentrische Studie, daher findet keine Verblindung des Patienten und des medizinischen Personals statt. Für die Auswertung des Endpunkts „Symptomatik (EORTC-QLQ-MY20)“ wurde kein IRC eingesetzt.

---

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

ja       unklar       nein

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

A-C

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

A-C

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

ja       nein

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

A-C

---

Der starke Zuschnitt der Studienpopulation auf die Zielpopulation, im Melf + Dex-Arm von 246 Patienten zu fünf Patienten und im Pom + Dex-Arm von 249 Patienten zu zwei Patienten, kann zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A-C

---

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der OCEAN-Studie auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.1.1). Die Patienten bewerteten die Symptomatik selbst. Da die Patienten aufgrund des offenen Studiendesigns nicht verblindet waren, ist eine Verzerrung hierdurch nicht auszuschließen. Die Analyse der Symptomatik (gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC-QLQ-MY20) erfolgte für die Zielpopulation auf Basis des PRO-Analysesets. Protokollverletzer und Lost-to-Follow-Up-Patienten wurden pro Gruppe detailliert beschrieben und es konnte kein Einfluss auf die Studienergebnisse festgestellt werden. Da aufgrund des starken Zuschnitts der Studienpopulation auf die Zielpopulation, im Melf + Dex-Arm von 246 Patienten zu fünf Patienten

und im Pom + Dex-Arm von 249 Patienten zu zwei Patienten, eine Verzerrung jedoch nicht grundlegend ausgeschlossen werden kann (sonstige verzerrende Aspekte), wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt in der Gesamtschau als hoch eingestuft. Des Weiteren erfolgt aufgrund dieser geringen Patientenzahl lediglich eine deskriptive Beschreibung der Ergebnisse für den Endpunkt.

---

**Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-5D-3L VAS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

---

Es handelt sich bei der OCEAN (Phase III-Studie) um eine randomisierte, nicht verblindete, multizentrische Studie, daher findet keine Verblindung des Patienten und des medizinischen Personals statt. Für die Auswertung des Endpunkts „Gesundheitszustand (EQ-5D-3L VAS)“ wurde kein IRC eingesetzt.

---

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

ja       unklar       nein

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

A-C

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

A-C

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

ja       nein

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

A-C

---

Der starke Zuschnitt der Studienpopulation auf die Zielpopulation, im Melf + Dex-Arm von 246 Patienten zu fünf Patienten und im Pom + Dex-Arm von 249 Patienten zu zwei Patienten, kann zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A-C

---

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der OCEAN-Studie auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.1.1). Die Patienten bewerteten die Symptomatik selbst. Da die Patienten aufgrund des offenen Studiendesigns nicht verblindet waren, ist eine Verzerrung hierdurch nicht auszuschließen. Die Analyse des Gesundheitszustandes (gemessen anhand der EQ-5D-3L VAS) erfolgte für die Zielpopulation auf Basis des HRQoL-Analysesets. Protokollverletzer und Lost-to-Follow-Up-Patienten wurden pro Gruppe detailliert beschrieben und es konnte kein Einfluss auf die Studienergebnisse festgestellt werden.

Da aufgrund des starken Zuschnitts der Studienpopulation auf die Zielpopulation, im Melf + Dex-Arm von 246 Patienten zu fünf Patienten und im Pom + Dex-Arm von 249 Patienten zu zwei Patienten, eine Verzerrung jedoch nicht grundlegend ausgeschlossen werden kann (sonstige verzerrende Aspekte), wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt in der Gesamtschau als hoch eingestuft. Des Weiteren erfolgt aufgrund dieser geringen Patientenzahl lediglich eine deskriptive Beschreibung der Ergebnisse für den Endpunkt.

---

**Endpunkt: HRQoL (EORTC-QLQ-C30)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

---

Es handelt sich bei der OCEAN (Phase III-Studie) um eine randomisierte, nicht verblindete, multizentrische Studie, daher findet keine Verblindung des Patienten und des medizinischen Personals statt. Für die Auswertung des Endpunkts „HRQoL (EORTC-QLQ-C30)“ wurde kein IRC eingesetzt.

---

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

ja       unklar       nein

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

A-C

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

A-C

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

ja       nein

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

A-C

---

Der starke Zuschnitt der Studienpopulation auf die Zielpopulation, im Melf + Dex-Arm von 246 Patienten zu fünf Patienten und im Pom + Dex-Arm von 249 Patienten zu zwei Patienten, kann zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A-C

---

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der OCEAN-Studie auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.1.1). Die Patienten bewerteten die Symptomatik selbst. Da die Patienten aufgrund des offenen Studiendesigns nicht verblindet waren, ist eine Verzerrung hierdurch nicht auszuschließen. Die Analyse des Gesundheitszustandes (gemessen anhand der globalen Skala und der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30) erfolgte für die Zielpopulation auf Basis des PRO-Analysesets. Protokollverletzer und Lost-to-Follow-Up-Patienten wurden pro Gruppe detailliert beschrieben und es konnte kein Einfluss auf die Studienergebnisse festgestellt werden.

Da aufgrund des starken Zuschnitts der Studienpopulation auf die Zielpopulation, im Melf + Dex-Arm von 246 Patienten zu fünf Patienten und im Pom + Dex-Arm von 249 Patienten zu zwei Patienten, eine Verzerrung jedoch nicht grundlegend ausgeschlossen werden kann (sonstige verzerrende Aspekte), wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt in der Gesamtschau als hoch eingestuft. Des Weiteren erfolgt aufgrund dieser geringen Patientenzahl lediglich eine deskriptive Beschreibung der Ergebnisse für den Endpunkt.

---

**Endpunkt: HRQoL (EORTC-QLQ-MY20)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

---

Es handelt sich bei der OCEAN (Phase III-Studie) um eine randomisierte, nicht verblindete, multizentrische Studie, daher findet keine Verblindung des Patienten und des medizinischen Personals statt. Für die Auswertung des Endpunkts „HRQoL (EORTC-QLQ-MY20)“ wurde kein IRC eingesetzt.

---

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

ja       unklar       nein

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

A-C

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

A-C

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

ja       nein

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

A-C

---

Der starke Zuschnitt der Studienpopulation auf die Zielpopulation, im Melf + Dex-Arm von 246 Patienten zu fünf Patienten und im Pom + Dex-Arm von 249 Patienten zu zwei Patienten, kann zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A-C

---

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der OCEAN-Studie auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.1.1). Die Patienten bewerteten die Symptomatik selbst. Da die Patienten aufgrund des offenen Studiendesigns nicht verblindet waren, ist eine Verzerrung hierdurch nicht auszuschließen. Die Analyse des Gesundheitszustandes (gemessen anhand der globalen Skala und der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-MY20) erfolgte für die Zielpopulation auf Basis des PRO-Analysesets. Protokollverletzer und Lost-to-Follow-Up-Patienten wurden pro Gruppe detailliert beschrieben und es konnte kein Einfluss auf die Studienergebnisse festgestellt werden. Da aufgrund des starken Zuschnitts der Studienpopulation auf die Zielpopulation, im Melf + Dex-Arm von 246 Patienten zu fünf Patienten und im Pom + Dex-Arm von 249 Patienten zu zwei

Patienten, eine Verzerrung jedoch nicht grundlegend ausgeschlossen werden kann (sonstige verzerrende Aspekte), wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt in der Gesamtschau als hoch eingestuft. Des Weiteren erfolgt aufgrund dieser geringen Patientenzahl lediglich eine deskriptive Beschreibung der Ergebnisse für den Endpunkt.

---

**Endpunkt: Sicherheit (UE)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

---

Es handelt sich bei der OCEAN (Phase III-Studie) um eine randomisierte, nicht verblindete, multizentrische Studie, daher findet keine Verblindung des Patienten und des medizinischen Personals statt. Für die Auswertung des Endpunkts „Sicherheit“ wurde kein IRC eingesetzt.

---

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

ja       unklar       nein

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

A-C

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

A-C

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

ja       nein

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

A-C

---

Der starke Zuschnitt der Studienpopulation auf die Zielpopulation, im Melf + Dex-Arm von 246 Patienten zu zwölf Patienten und im Pom + Dex-Arm von 249 Patienten zu zehn Patienten, kann zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A-C

---

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der OCEAN-Studie auf Studienebene als niedrig eingestuft (Abschnitt 4.3.1.1.1). Aufgrund des offenen Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Kodierung der UE durch den Prüfarzt erfolgte jedoch anhand der internationalen Standards zur Kodierung nach SOC und PT (MedDRA Version 19.1) und Klassifizierung des Schweregrades (NCI CTCAE Version 4.03). Daher ist auch bei fehlender Verblindung der Endpunkterheber nicht von einer Verzerrung der Ergebnisse auszugehen. Die Analyse der UE erfolgte auf Basis der Zielpopulation. Protokollverletzer und Lost-to-Follow-Up-Patienten wurden pro Gruppe detailliert beschrieben. Da aufgrund des starken Zuschnitts der Studienpopulation auf die Zielpopulation, im Melf + Dex-Arm von 246 Patienten zu zwölf Patienten und im Pom + Dex-Arm

von 249 Patienten zu zehn Patienten, eine Verzerrung jedoch nicht grundlegend ausgeschlossen werden kann (sonstige verzerrende Aspekte), wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt in der Gesamtschau als hoch eingestuft.

---

## Tabelle 4-155 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für HORIZON-Studie

Studie: HORIZON

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienunterlagen <ul style="list-style-type: none"> <li>• CSR (15)</li> <li>• CSR PRO Addendum (42)</li> <li>• CSP (24)</li> <li>• SAP (25)</li> <li>• Nachberechnungsdokument Horizon (26)</li> <li>• Nachberechnungsdokument Horizon PRO (43)</li> </ul>	A
Studienregister <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinicaltrials.gov (NCT02963493)(64)</li> <li>• EU-CTR (2016-000965-21) (65)</li> <li>• ICTRP (NCT02963493, 2016-000965-21-ES, 2016-000965-21-FR) (66)</li> </ul>	B
Publikationen der HORIZON-Studie (62, 63)	C

## 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 StudienAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

---

 Es handelt sich bei der HORIZON (Phase II-Studie) um eine einarmige Studie, daher findet keine Randomisierung statt.
 

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** ja       unklar       nein

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

---

Es handelt sich bei der HORIZON (Phase II-Studie) um eine einarmige Studie, daher erfolgte keine Gruppenzuteilung.

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

ja       unklar       nein

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       unklar       nein

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

---

Es handelt sich bei der HORIZON (Phase II-Studie) um eine einarmige Studie, daher erfolgte keine Gruppenzuteilung.

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A-C

---

Es handelt sich bei der HORIZON (Phase II-Studie) um eine nicht verblindete, einarmige Studie, daher findet keine Verblindung statt.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A-C

---

Es handelt sich bei der HORIZON (Phase II-Studie) um eine nicht verblindete, einarmige Studie, daher findet keine Verblindung statt.

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

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

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

ja       nein

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

A-C

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A-C

---

Es handelt sich bei der HORIZON (Phase II-Studie) um eine nicht verblindete, einarmige Studie ohne Randomisierung, sodass das Verzerrungspotenzial nicht eingestuft wird.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

---

Es handelt sich bei der HORIZON (Phase II-Studie) um eine nicht verblindete, einarmige Studie, daher findet keine Verblindung statt.

---

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

ja       unklar       nein

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

A-C

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

A-C

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

ja       nein

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

A-C

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A-C

---

Es handelt sich bei der HORIZON (Phase II-Studie) um eine nicht verblindete, einarmige Studie ohne Randomisierung, sodass das Verzerrungspotenzial nicht eingestuft wird.

---

**Endpunkt: PFS****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

---

Es handelt sich bei der HORIZON (Phase II-Studie) um eine nicht verblindete, einarmige Studie, daher findet keine Verblindung statt.

---

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

ja       unklar       nein

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

A-C

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

A-C

---

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

ja       nein

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

A-C

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A-C

---

Es handelt sich bei der HORIZON (Phase II-Studie) um eine nicht verblindete, einarmige Studie ohne Randomisierung, sodass das Verzerrungspotenzial nicht eingestuft wird.

---

**Endpunkt: Ansprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

---

Es handelt sich bei der HORIZON (Phase II-Studie) um eine nicht verblindete, einarmige Studie, daher findet keine Verblindung statt.

---

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

ja       unklar       nein

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

A-C

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

A-C

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

ja       nein

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

A-C

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A-C

---

Es handelt sich bei der HORIZON (Phase II-Studie) um eine nicht verblindete, einarmige Studie ohne Randomisierung, sodass das Verzerrungspotenzial nicht eingestuft wird.

---

**Endpunkt: Symptomatik (EORTC-QLQ-C30)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

---

Es handelt sich bei der HORIZON (Phase II-Studie) um eine nicht verblindete, einarmige Studie, daher findet keine Verblindung statt.

---

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

ja       unklar       nein

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

A-C

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

A-C

---

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

ja       nein

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

A-C

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A-C

---

Es handelt sich bei der HORIZON (Phase II-Studie) um eine nicht verblindete, einarmige Studie ohne Randomisierung, sodass das Verzerrungspotenzial nicht eingestuft wird.

---

**Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-5D-3L VAS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

---

Es handelt sich bei der HORIZON (Phase II-Studie) um eine nicht verblindete, einarmige Studie, daher findet keine Verblindung statt.

---

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

ja       unklar       nein

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

A-C

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

A-C

---

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

ja       nein

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

A-C

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A-C

---

Es handelt sich bei der HORIZON (Phase II-Studie) um eine nicht verblindete, einarmige Studie ohne Randomisierung, sodass das Verzerrungspotenzial nicht eingestuft wird.

---

**Endpunkt: HRQoL (EORTC QLQ-C30)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

---

Es handelt sich bei der HORIZON (Phase II-Studie) um eine nicht verblindete, einarmige Studie, daher findet keine Verblindung statt.

---

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

ja       unklar       nein

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

A-C

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

A-C

---

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

ja       nein

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

A-C

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A-C

---

Es handelt sich bei der HORIZON (Phase II-Studie) um eine nicht verblindete, einarmige Studie ohne Randomisierung, sodass das Verzerrungspotenzial nicht eingestuft wird.

---

**Endpunkt: Sicherheit (UE)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A-C

---

Es handelt sich bei der HORIZON (Phase II-Studie) um eine nicht verblindete, einarmige Studie, daher findet keine Verblindung statt.

---

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

ja       unklar       nein

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

A-C

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

A-C

---

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

ja       nein

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

A-C

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A-C

---

Es handelt sich bei der HORIZON (Phase II-Studie) um eine nicht verblindete, einarmige Studie ohne Randomisierung, sodass das Verzerrungspotenzial nicht eingestuft wird.

---

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

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

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

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

###### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

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

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

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

###### Zeitliche Parallelität der Gruppen

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

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

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

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

---

2.

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

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

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

---

---

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

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

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

---

---

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, sichtlich 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.

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

- 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:

---

---