

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Elotuzumab (EMPLICITI®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 4 B

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	11
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	12
4.2 Methodik.....	20
4.2.1 Fragestellung.....	20
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	21
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	23
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	23
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	23
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	24
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	25
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	26
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	28
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	28
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	29
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	36
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	37
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	39
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	42
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	44
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	44
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	45
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	48
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	50
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	59
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	60
4.3.1.3.1 Endpunkte– RCT.....	61
4.3.1.3.1.1 Mortalität - Gesamtüberleben.....	62
4.3.1.3.1.2 Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS.....	69
4.3.1.3.1.3 Morbidität – Gesundheitszustand gemäß MDASI-MM.....	76
4.3.1.3.1.4 Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß MDASI-MM.....	83

4.3.1.3.1.5	Verträglichkeit	89
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	95
4.3.1.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	111
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	114
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	114
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	114
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	114
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	115
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	115
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	117
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	117
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	117
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	118
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	118
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	118
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	120
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	120
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	120
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	120
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	121
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	121
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	121
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	121
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	122
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	122
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	123
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	128
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	129
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	129
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	129
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	129
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	129
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	130
4.7	Referenzliste.....	132
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	135
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	139
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	141
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	142

Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 158
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 169
Anhang 4-G : Ergänzende Analysen für den Endpunkt Verträglichkeit 190

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung – Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung	12
Tabelle 4-2: Zusammenfassung – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	15
Tabelle 4-3: Zusammenfassung – Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	19
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung	22
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-14: Operationalisierung von Mortalität	62
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben	62
Tabelle 4-16: Folgetherapien nach Studienarm in ELOQUENT-3 (ITT-Population)	63
Tabelle 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus ELOQUENT-3 (ITT-Population)	64
Tabelle 4-18: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus ELOQUENT-3 (ITT-Population)	65
Tabelle 4-19: Sensitivitätsanalyse 1 - Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (Monate) aus ELOQUENT-3 (ITT-Population)	66
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtansprechrate (ORR) aus ELOQUENT-3 (ITT-Population)	68
Tabelle 4-21: Anteil der Patienten, die ein bestes Ansprechen zeigten aus ELOQUENT-3 (ITT-Population)	68

Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS.....	69
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-24: Rücklaufquote des EQ-5D nach Erhebungszeitpunkt in ELOQUENT-3 (PRO-Analysepopulation).....	71
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS aus ELOQUENT-3 (PRO-Analysepopulation)	73
Tabelle 4-26: Sensitivitätsanalyse – Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D VAS aus ELOQUENT-3 (PRO-Analysepopulation)	75
Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand gemäß MDASI-MM.....	76
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß MDASI-MM in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-29: Rücklaufquote des MDASI-MM nach Erhebungszeitpunkt in ELOQUENT-3 (PRO-Analysepopulation).....	77
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß MDASI-MM aus ELOQUENT-3 (PRO-Analysepopulation)	79
Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß MDASI-MM.....	83
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß MDASI-MM in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach MDASI-MM aus ELOQUENT-3 (PRO-Analysepopulation).....	85
Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit	89
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus ELOQUENT-3 (ohne Progress) (Behandelte Patienten)	92
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit (UE von besonderem Interesse) aus ELOQUENT-3 (Behandelte Patienten).....	93
Tabelle 4-38: Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus ELOQUENT-3 (inkl. Progress) (Behandelte Patienten)	94
Tabelle 4-39: Übersicht der Interaktions-p-Wert der ausgewerteten Subgruppen für patientenrelevante Endpunkte	97
Tabelle 4-40: Subgruppenanalysen für den Endpunkt core symptom severity gemäß MDASI-MM aus ELOQUENT-3.....	100
Tabelle 4-41: Subgruppenanalysen für den Endpunkt module symptom severity gemäß MDASI-MM aus ELOQUENT-3.....	101
Tabelle 4-42: Subgruppenanalysen für den Endpunkt total symptom severity gemäß MDASI-MM aus ELOQUENT-3.....	102

Tabelle 4-43: Subgruppenanalysen für den Endpunkt symptom interference gemäß MDASI-MM aus ELOQUENT-3.....	104
Tabelle 4-44: Subgruppenanalysen für den Endpunkt activity interference gemäß MDASI-MM aus ELOQUENT-3.....	105
Tabelle 4-45: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Jegliches UE aus ELOQUENT-3 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung	107
Tabelle 4-46: Subgruppenanalysen für den Endpunkt UE Grad 3-4 aus ELOQUENT-3 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung	109
Tabelle 4-47: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	115
Tabelle 4-48: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	115
Tabelle 4-49: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	116
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	116
Tabelle 4-51: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	116
Tabelle 4-52: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	118
Tabelle 4-53: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	119
Tabelle 4-54: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	119
Tabelle 4-55: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	121
Tabelle 4-56: Definitionen der Evidenzstufen nach AM-NutzenV	122
Tabelle 4-57: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	124
Tabelle 4-58: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	128
Tabelle 4-59 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ELOQUENT-3	158
Tabelle 4-60 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA204-125 (ELOQUENT-3)	170
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt häufige UE jeglichen Grades (≥ 5 % in mind. einem Studienarm) aus ELOQUENT-3	190
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt häufige UE Grad 3-4 (≥ 1 % in mind. einem Studienarm) aus ELOQUENT-3	193
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt häufige schwerwiegende UE (≥ 1 % in mind. einem Studienarm) aus ELOQUENT-3	196
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt häufige UE, die zum Therapieabbruch führten (≥ 1 % in mind. einem Studienarm) aus ELOQUENT-3	200

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel E-Pd	47
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts Gesamtüberleben (OS) aus ELOQUENT-3 (Datenschnitt: 11/2018)	65
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts Progressionsfreies Überleben aus ELOQUENT-3 (Datenschnitt: 11/2018)	67
Abbildung 4-4: Zeitlicher Verlauf des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D VAS aus ELOQUENT-3; MID: 7 Punkte (Datenschnitt: 11/2018)	74
Abbildung 4-5: Zeitlicher Verlauf des Gesundheitszustands gemäß MDASI-MM (core symptom severity) aus ELOQUENT-3,	80
Abbildung 4-6: Zeitlicher Verlauf des Gesundheitszustands gemäß MDASI-MM (module symptom severity) aus ELOQUENT-3,	81
Abbildung 4-7: Zeitlicher Verlauf des Gesundheitszustands gemäß MDASI-MM (total symptom severity) aus ELOQUENT-3, MID: 0,4 basierend auf dem Standardfehler für MDASI-MM Subskalen und der Standardabweichung (Datenschnitt: 11/2018)	82
Abbildung 4-8: Zeitlicher Verlauf der Lebensqualität gemäß MDASI-MM (symptom interference) aus ELOQUENT-3, MID: 0,7 basierend auf dem Standardfehler für MDASI-MM Subskalen und der Standardabweichung (Datenschnitt: 11/2018)	86
Abbildung 4-9: Zeitlicher Verlauf der Lebensqualität gemäß MDASI-MM (activity interference) aus ELOQUENT-3,	87
Abbildung 4-10: Zeitlicher Verlauf der Lebensqualität gemäß MDASI-MM (affective interference) aus ELOQUENT-3, MID: 0,8 basierend auf dem Standardfehler für MDASI-MM Subskalen und der Standardabweichung (Datenschnitt: 11/2018)	88
Abbildung 4-11: Flow-Chart für die Studie CA204-125 (ELOQUENT-3) (Datenschnitt: 11/2018)	168

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARR	absolute Risikoreduktion
B-MS	Bristol-Myers Squibb
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel Test
CMMC	<i>circulating multiple myeloma cells</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CR	<i>complete response</i>
CSR	<i>clinical study report</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DFS	<i>disease free survival</i>
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	<i>European medicine agency</i>
E-Pd	Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason
EQ-5D	<i>EuroQol five dimension</i>
FISH	Fluoreszenz in situ Hybridisierung
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IMiD	<i>immunomodulatory drugs</i>
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISS	<i>International Staging System</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
i.v.	intravenös
IVRS	<i>Interactive Voice Response System</i>
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
MDASI-MM	<i>MD Anderson Symptom Inventory for multiple myeloma</i>

MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MGUS	Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz
MID	<i>minimal important difference</i>
MMRM	gemischtes Modell für wiederholte Messungen
MR	<i>minimal response</i>
MTC	Mixed Treatment Comparison
NCI CTCAE	<i>National cancer institute common terminology criteria for adverse events</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
ORR	<i>objective response rate</i>
OS	<i>overall survival</i>
Pd	Pomalidomid + Dexamethason
PFS	<i>progressionfree survival</i>
PO	peroral
PR	<i>partial response</i>
PRO	<i>patient-reported outcome</i>
PT	<i>preferred term</i>
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RR	relatives Risiko
RRR	reversiertes relatives Risiko
sCR	<i>stringent complete response</i>
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SMM	<i>smoldering multiple myeloma</i>
SOC	<i>system organ class</i>
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	unerwünschte Ereignisse

ULN	<i>upper limit of normal</i>
VAS	visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
VGPR	<i>very good partial response</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

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

In diesem Dossier soll gemäß der Zulassungserweiterung des Anwendungsgebietes von Elotuzumab folgende Frage beantwortet werden: Was ist der medizinisch relevante Zusatznutzen bei der Behandlung mit E-Pd gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis von randomisierten klinischen Studien (RCT)?

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

Datenquellen

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

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

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

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

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene wurden die Kategorien hohe, mäßige und geringe qualitative Ergebnissicherheit gemäß dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) herangezogen [1]:

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

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene zur Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit (s.o.) erfolgt die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt gemäß den Vorgaben und Anforderungen im aktuellen Methodenpapier des IQWiG in Beleg, Hinweis, oder Anhaltspunkt [1].

Wenn keine der Anforderungen für Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt erfüllt wird, erfolgt die Klassifizierung bei dem jeweiligen patientenrelevanten Endpunkt als kein nachgewiesener Zusatznutzen.

Methoden zur Synthese von Ergebnissen

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

- Mortalität
 - Gesamtüberleben (*overall survival, OS*)
- Morbidität
 - Gesundheitszustand gemessen anhand des EQ-5D VAS (*EuroQol- 5 dimension visual analogue scale*)
 - Gesundheitszustand gemessen anhand des MDASI-MM (*MD Anderson Symptom Inventory Multiple Myeloma Module*)
- Lebensqualität
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des MDASI-MM
- Verträglichkeit
 - Jegliches unerwünschte Ereignis (UE)
 - UE Grad 3-4
 - Schwerwiegendes UE (SUE)
 - Therapieabbruch aufgrund von UE

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason und die therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung

des Schweregrades des entsprechenden Ereignisses gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV werden für die einzelnen Endpunkte wie folgt bewertet:

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

Endpunkt RCT	E-Pd vs. Pd Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)	HR = 0,540 [0,302; 0,963] 0,0342	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i>	HR = 0,499 [0,325; 0,765] 0,0011	
<i>Objektive Ansprechrate (ORR)</i>	OR = 3,05 [1,39; 6,69] RR = 1,97 [1,20; 3,23] RRR = 0,51 [0,31; 0,83] 0,0051	
Morbidität		
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
EQ-5D-VAS	MWD = 2,1 [-3,2; 7,3] 0,4402 Hedges' g = 0,15 [-0,24; 0,54]	
Gesundheitszustand gemäß MDASI-MM		
Core Symptom Severity	MWD = 0,2 [-0,2; 0,6] 0,3884 Hedges' g = 0,18 [-0,24; 0,60]	
Module Symptom Severity	MWD = 0,3 [-0,1; 0,7] 0,1947 Hedges' g = 0,27 [-0,15; 0,69]	
Total Symptom Severity	MWD = 0,2 [-0,2; 0,6] 0,2334 Hedges' g = 0,25 [-0,17; 0,66]	
Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß MDASI-MM		
Symptom Interference	MWD = 0,2 [-0,5; 0,9] 0,6014 Hedges' g = 0,11 [-0,31; 0,52]	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Activity Interference	MWD = 0,4 [-0,4; 1,1] 0,3660 Hedges' g = 0,19 [-0,23; 0,60]	
Affective Interference	MWD = 0,0 [-0,7; 0,7] 0,9364 Hedges' g = 0,02 [-0,40; 0,43]	

Endpunkt RCT	E-Pd vs. Pd Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Verträglichkeit		
<i>Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung</i>		
Jegliches UE	HR = 0,817 [0,554; 1,204] 0,3851	Zusatznutzen Ausmaß gering; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
UE vom CTCAE-Grad 3-4	HR = 0,624 [0,398; 0,976] 0,0397	
Schwerwiegende UE (SUE)	HR = 0,985 [0,590; 1,646] 0,9579	
Zeit bis zum UE, das zum Therapieabbruch führte (Monate)	HR = 0,628 [0,273; 1,444] 0,2696	
CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; E-Pd: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason; EQ-5D: <i>EuroQol- 5 dimension</i> ; KI: Konfidenzintervall; MDASI-MM: <i>MD Anderson Symptom Inventory Multiple Myeloma Module</i> ; ORR: <i>objective response rate</i> (Gesamtansprechrage); OS: <i>overall survival</i> (Gesamtüberleben); Pd: Pomalidomid + Dexamethason; PFS: <i>progression-free survival</i> (Progressionsfreies Überleben); RCT: <i>randomized controlled trial</i> ; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Verlängerung des Gesamtüberlebens

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von E-Pd mit einem HR von 0,54 (95%-KI: [0,302; 0,963]). Durch die zusätzliche Gabe von Elotuzumab wird das Mortalitätsrisiko gegenüber dem alleinigen Einsatz von Pd um 46 % gesenkt. Hierbei handelt es sich um eine deutliche Verbesserung der Prognose für Patienten in der Rezidivsituation des Multiplen Myeloms, in welcher eine Heilung nicht erreicht werden kann. Dies stellt vor dem Hintergrund der schwierigen Therapiesituation eine klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Das progressionsfreie Überleben (PFS) wird im Multiplen Myelom als ein klinisch relevanter Endpunkt eingestuft. In der Zusatzanalyse zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von E-Pd für den Endpunkt PFS. Durch die zusätzliche Gabe von Elotuzumab wird das Progressionsrisiko um 50,1 % gegenüber der alleinigen Behandlung mit Pd deutlich gesenkt. Das mediane PFS in der E-Pd-Gruppe beträgt 10,22 Monate (95 %-KI: [5,59; 15,31]) und in der Pd-Gruppe 4,67 Monate (95 %-KI: [2,83; 7,16]). Die Patienten in der E-Pd-Gruppe weisen im Median einen progressionsfreien Überlebensvorteil von 5,55 Monaten gegenüber den Patienten in der Pd-Gruppe auf.

Auch in der Zusatzanalyse der Gesamtansprechrage (ORR) zeigt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten der E-Pd-Gruppe (51,7 % vs. 26,3 %). Dies bedeutet, dass das Tumoransprechen durch die zusätzliche Gabe von Elotuzumab gegenüber dem alleinigen Einsatz von Pd deutlich erhöht wurde. Sowohl die Verlängerung des PFS als auch die Verbesserung des Tumoransprechens sind bedeutende Therapieziele in der Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms. Beide Therapieziele unterstützen die positiven Effekte in der Kategorie Mortalität.

In der Gesamtschau ergibt sich in der Kategorie Mortalität ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von E-Pd. Durch die Kombination mit Pd erreicht Elotuzumab eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens, welcher durch die deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pd begründet ist.

Erhaltung des Gesundheitszustandes (Morbidity)

Für den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS und die Krankheitssymptomatik nach MDASI-MM zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen E-Pd und Pd. Diese Ergebnisse sind vor dem Hintergrund der Bewertung einer Dreifachkombination und der progredienten Erkrankung als positiv zu werten.

Zusammenfassend ist für die krankheitsbedingten Symptome und Schmerzen in der Kategorie Morbidity **weder ein Zusatznutzen, noch ein geringerer Nutzen** belegt.

Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Für den patientenberichteten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nach MDASI-MM ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen E-Pd und der zVT Pd. Diese Ergebnisse sind vor dem Hintergrund der Bewertung einer Dreifachkombination und der progredienten Erkrankung als positiv zu werten.

Zusammenfassend ist für die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Kategorie Lebensqualität **weder ein Zusatznutzen, noch ein geringerer Nutzen** belegt.

Verträglichkeit

Elotuzumab ist als Add-On-Therapie zu der bereits kombinierten Basistherapie aus Pomalidomid und Dexamethason indiziert. Die E-Pd-Patienten erhalten zusätzlich zur oralen Applikation von Pomalidomid und Dexamethason eine Elotuzumab-Infusion inklusive einer Prämedikation. Trotzdem zeigen die Ergebnisse der Studie ELOQUENT-3 keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich jeglicher UE, SUE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE, wobei die Effektschätzer zugunsten von E-Pd ausgeprägt sind.

Für die UE Grad 3-4 wird ein signifikanter Unterschied zugunsten von E-Pd festgestellt. Insgesamt ist jede relevante Vermeidung von Nebenwirkungen ein großer Vorteil für die Patienten.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse bezüglich der Verträglichkeit von E-Pd ergibt sich ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen**, der durch eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen begründet ist.

Subgruppenanalysen

Die in ELOQUENT-3 durchgeführten Subgruppenanalysen zeigen bei den betrachteten Endpunkten nur vereinzelt Belege für eine Effektmodifikation (Abschnitt 4.3.1.3.2). Die Ergebnis-

se waren erwartungsgemäß in den meisten Fällen konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Qualitative Interaktionen zeigten sich nur vereinzelt in sehr kleinen Subgruppen und nicht über die Endpunkte hinweg.

Aus vorhandenen Unterschieden bei einzelnen Subgruppen lässt sich daher aufgrund der genannten Limitationen kein Nachweis ableiten, dass bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von einer Dreifachkombination mit E-Pd im Vergleich zu Pd profitieren. Daher werden ausschließlich die Ergebnisse aus der Gesamtpopulation für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid und Dexamethason sind folgende Ergebnisse primär maßgeblich (die Kategorie lt. AM-NutzenV ist in Klammern angegeben) (Tabelle 4-57):

- Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von E-Pd beim Gesamtüberleben, unterstützt durch die Zusatzanalysen beim Progressionsfreien Überleben und der Gesamtansprechrates (Mortalität)
- Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von E-Pd bei den UE Grad 3-4 (Verträglichkeit)
- Zusätzlich zu den Ergebnissen mit signifikanten Unterschieden sind zudem folgende Ergebnisse zu berücksichtigen:
 - Keine klinisch relevante Veränderung des Gesundheitszustands und der Lebensqualität unter der Dreifachkombination E-Pd im Vergleich zur Zweifachkombination Pd
 - Keine Nachteile bei den übrigen UE-Kategorien (jegliches UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten)

Es ergibt sich in zwei von vier in der AM-NutzenV genannten Kategorien ein Zusatznutzen von E-Pd gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pd. Das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben werden durch die Hinzugabe von Elotuzumab deutlich verlängert. Zusammen mit dem unveränderten Gesundheitszustand und der gleichbleibenden Lebensqualität sowie der relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen (Grad 3-4) lässt sich der Zusatznutzen von Elotuzumab wie folgt bewerten:

Es ergibt sich gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von E-Pd, da es sich gegenüber der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens handelt. Diese Ergebnisse gelten für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen.

Tabelle 4-3: Zusammenfassung – Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

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

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

In diesem Dossier soll gemäß der Zulassungserweiterung des Anwendungsgebietes von Elotuzumab folgende Frage beantwortet werden: Was ist der medizinisch relevante Zusatznutzen bei der Behandlung mit E-Pd gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis von randomisierten klinischen Studien (RCT)?

Patientenpopulation

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat im Rahmen des Beratungsgesprächs die zVT wie folgt festgelegt:

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

Bristol-Myers Squibb (B-MS) wählt gemäß § 6 Abs. 2a AM-NutzenV zur Herleitung des Zusatznutzens Pomalidomid + Dexamethason (im Weiteren: Pd) aus. Zur Gewährleistung einer uneingeschränkten Evidenzgenerierung, wird die Suchstrategie nicht auf diese Auswahl eingeschränkt, sondern umfasst alle zVT-Optionen.

Studientyp

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

Endpunkte

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

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

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

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 (Population)	Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mind. 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben	A1 Andere Indikation als E1
E2 (Intervention)	Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason in der zugelassenen Dosierung	A2 Andere Intervention als E2
E3 (Komparator)	<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib + Dexamethason oder • Lenalidomid + Dexamethason oder • Pomalidomid + Dexamethason oder • Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason oder • Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason oder • Carfilzomib + Dexamethason oder • Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason oder • Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason 	A3 Anderer Komparator als E3
E4 (Endpunkte)	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> – Mortalität – Morbidität – Lebensqualität – Verträglichkeit 	A4 Keine Angaben zu mind. einem der in E4 genannten patientenrelevanten Endpunkte
E5 (Studientyp)	Randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT) einschließlich Extensionsphasen	A5 Keine RCT
E6 (Publikationstyp)	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister	A6 Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, keine Studienberichte, Studienregistereinträge ohne Ergebnisberichte; Poster und/oder Konferenz-Abstracts, Review-

		Artikel, Comments, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata; Mehrfachpublikation ohne zusätzliche Informationen
A: Ausschlusskriterien; E: Einschlusskriterien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel E-Pd wurde entsprechend der Vorgaben am 23.07.2019 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

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

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

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel E-Pd wurde entsprechend der Vorgaben am 23.07.2019 in den folgenden Registern durchgeführt:

- [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu)
- Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>)
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>)

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

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die bibliographische Literaturrecherche und die Suche in den Studienregistern werden von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Zur Bewertung und Selektion der Treffer

werden die in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen. Bei abweichenden Ergebnissen der beiden Gutachter werden diese diskutiert und im Konsens geklärt, ggf. wird eine dritte Person zu Rate gezogen.

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als

„niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ausgehend von der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgt die Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene. Hierzu werden folgende Kategorien gemäß IQWiG herangezogen [1]:

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

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene zur Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit (s.o.) erfolgt die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt gemäß den Vorgaben und Anforderungen im aktuellen Methodenpapier des IQWiG in Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt [1].

Wenn keine der Anforderungen für Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt erfüllt wird, erfolgt die Klassifizierung bei dem jeweiligen patientenrelevanten Endpunkt als kein nachgewiesener Zusatznutzen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

² 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.

Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen RCT in Abschnitt 4.3.1.2.1 und dem zugehörigen Anhang (Anhang 4-E) erfolgt auf Basis der Items 2b bis 14 des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements sowie der Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart. Daher werden die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllt.

Das Ziel der Studie, das Studiendesign, die Interventionen, die Zielgrößen und die Studienpopulation (Ein- und Ausschlusskriterien) werden anhand der Items 2b bis 6 beschrieben.

Die angewandten Methoden zur Fallzahlbestimmung, die Durchführung der Randomisierung, insbesondere die Generierung der Randomisierungssequenz und die verdeckte Zuteilung der Patienten zu den Gruppen (*allocation concealment*), die Verblindung von Patienten und Behandlern sowie die adäquate Anwendung der statistischen Analysemethoden zur Bewertung der Zielkriterien und ggf. zur Durchführung von Subgruppenanalysen werden anhand der Items 7 bis 12 beschrieben.

Bei der Bewertung im Hinblick auf die dargestellten Ergebnisse wird – entsprechend den Vorgaben des CONSORT-Statements – v.a. der Patientenfluss berücksichtigt, d.h. die Zahl der tatsächlich eingeschlossenen und randomisierten Patienten, der tatsächlich behandelten Patienten sowie die Zahl der Patienten, die in die Analyse eingehen. Studienabbrüche und ggf. Therapiewechsel sind präzise beschrieben. Angaben zum Zeitraum der Durchführung der Studie und ggf. der Nachbeobachtung sind ebenso präzise beschrieben wie die Tatsache, ob die Studie planmäßig beendet wurde bzw. warum eine vorzeitige Beendigung erfolgte. Zur Beschreibung dieser Aspekte werden die Items 13 und 14 herangezogen.

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

Patientencharakteristika

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

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

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie („race“)
- M-Protein (Serum)
- M-Protein (Urin)
- β -2-Mikroglobulin (Serum)
- Albumin
- LDH
- Kreatinin-Clearance
- Freie Leichtketten (Serum), Kappa
- Freie Leichtketten (Serum), Lambda
- Freie Leichtketten (Serum), Kappa-Lambda

- Freie Leichtketten (Serum), Kappa/Lambda Rate
- Zeitraum von Diagnose bis Randomisierung
- Anzahl lytischer Knochenläsionen
- Plasmozytom
- Myelomtyp
- ISS Stadium (Zeitpunkt der Diagnose)
- ISS Stadium (Zeitpunkt Studieneintritt)

Patientenrelevante Endpunkte

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

- Mortalität
 - Gesamtüberleben (*overall survival, OS*)
- Morbidität
 - Gesundheitszustand gemessen anhand des EQ-5D VAS (*EuroQol- 5 dimension visual analogue scale*)
 - Gesundheitszustand gemessen anhand des MDASI-MM (*MD Anderson Symptom Inventory Multiple Myeloma Module*)
- Lebensqualität
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des MDASI-MM
- Verträglichkeit
 - Jegliches unerwünschte Ereignis (UE)
 - UE Grad 3-4
 - Schwerwiegendes UE (SUE)
 - Therapieabbruch aufgrund von UE

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Patientenrelevanz

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt und herausragendes Therapieziel [2, 3].

Operationalisierung/Validität

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

Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität erfolgt anhand von Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode.

Morbidität

Gesundheitszustand – EQ-5D VAS

Patientenrelevanz

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

Operationalisierung/Validität

Operationalisiert wurde dieser Endpunkt durch die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D. Hierbei beantwortet der Patient die Frage zu seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung anhand einer VAS von 0 bis 100, wobei 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand steht. Der Fragebogen wurde bereits in vielen Nutzenbewertungsverfahren zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen [4].

Gesundheitszustand – MDASI-MM

Patientenrelevanz

Der Gesundheitszustand der Patienten ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der sowohl den allgemeinen als auch den krankheitsspezifischen Gesundheitszustand der Patienten wiedergibt. Der Gesundheitszustand wurde in der eingeschlossenen Studie anhand der „core items“ des MDASI-MM beurteilt.

Operationalisierung/Validität

Der Fragebogen MDASI wurde zunächst für Krebspatienten allgemein, ohne zusätzliche Fragen zu jeweils spezifischen Krebsarten, entwickelt. In der Validierungsstudie des MDASI von Cleeland et al. 2000, wird beschrieben, dass der ursprüngliche Fragebogen aus 26 Fragen bestand. Im Rahmen der Validierung wurden einige Fragen ausgeschlossen, sodass der finale

Fragebogen nun insgesamt 19 Fragen beinhaltet: 13 Fragen bilden die sogenannten „core items“ (Krankheitsschwere) und 6 Fragen die sogenannten „interference items“ (Alltagsbeeinträchtigung). Der Fragebogen erfasst damit die Krankheitsschwere und den Einfluss der Symptome auf den Alltag der Patienten. Die Validierungsstudie von Cleeland et al. 2000 zeigt eine gute interne Konsistenz und Reliabilität. Zudem wurde die Sensitivität des Fragebogens hinsichtlich der Unterscheidung der Krankheitsschwere der Patienten mithilfe des ECOG-Performance Status gezeigt [5].

Der MDASI-MM enthält neben den 19 Fragen des MDASI noch 7 Multiple Myelom-spezifische Fragen, die krankheitsspezifische Symptome adressieren. Für den MDASI-MM liegt eine Validierungsstudie von Jones et al. 2013 vor, bei der eine gute Kriteriums- und Konstruktvalidität gezeigt werden konnte. Die interne Konsistenz ist mit Chronbachs alpha von 0,85 (core Subskala), 0,88 (severity Subskala) und 0,91 (interference Subskala) akzeptabel. Außerdem konnte die Sensitivität gegenüber Veränderungen im ECOG-PS und der jeweiligen Behandlung gezeigt werden [6].

Der G-BA teilt die Ansicht, dass es sich bei dem MDASI-MM grundsätzlich um ein ausreichend validiertes Instrument zur Erfassung der Symptomschwere und Alltagsbeeinträchtigungen handelt [7]. Zur Auswertung des Fragebogens wird ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen (MMRM) und die zugehörige standardisierte Mittelwertdifferenz in Form des Hedges'g verwendet. Es werden Scores für das Core Item Set („Core symptom severity“, 13 Items), die MM-spezifischen Items („Module symptom severity“, 7 Items) und die Krankheitsschwere („Total symptom severity“, 13 Core Items plus 7 MM-spezifische Items) ausgewertet.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – MDASI-MM

Patientenrelevanz

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der die Auswirkungen einer Intervention direkt im Befinden der Patienten widerspiegelt. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der eingeschlossenen Studie anhand der „interference items“ des MDASI-MM beurteilt.

Operationalisierung/Validität

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

Zur Auswertung des Fragebogens wird ein MMRM-Modell und die zugehörige standardisierte Mittelwertdifferenz in Form des Hedges'g verwendet. Hier werden die Scores für die Alltagsbeeinträchtigung („symptom interference“, 6 Items) und nochmal separat für die Aktivitätsbeeinträchtigung („activity interference“, 3 Items) und die affektive Beeinträchtigung („affective interference“, 3 Items) dargestellt.

Verträglichkeit

Patientenrelevanz

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

Operationalisierung

Die Verträglichkeit der Therapie wird in Form von UE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation operationalisiert, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 60 Tage nach Ende der Behandlung auftreten. Die Auswertung der UE erfolgte ohne Erfassung der Progression der Grunderkrankung, d.h. die Analysen wurden um solche Ereignisse bereinigt, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung und nicht einer neu auftretenden Krebserkrankung zuzuordnen sind. Es werden folgende Preferred Terms (PT), die eine Progression des Multiplen Myeloms darstellen, in der Analyse nicht berücksichtigt:

- Malignant neoplasm progression (Progression einer malignen Neoplasie)
- Metastases to bone (Knochenmetastasen)
- Plasma cell leukaemia (Plasmazelleukämie)
- Plasma cell myeloma (Plasmazellmyelom)

Die Darstellung der Ergebnisse bei UE erfolgt zu jeglichem UE, zu UE Grad 3-4, zu SUE sowie zu Therapieabbruch wegen UE. Dabei werden die Ergebnisse zu jeglichen UE lediglich ergänzend dargestellt und nicht zur Bewertung der Verträglichkeit der Therapie herangezogen, da in dieser Kategorie auch Ereignisse erfasst werden, die nicht patientenrelevant sind. Die Hauptanalyse erfolgt auf Basis der Zeit bis zum ersten Ereignis innerhalb einer jeden Kategorie, um die unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten der Verträglichkeit in den Behandlungsgruppen adäquat zu berücksichtigen.

Die Erfassung von UE in der eingeschlossenen Studie folgt den internationalen Standards und ist somit validiert. Die Kodierung der UE wurde gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) vorgenommen, und der Schweregrad der UE wurde nach den *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) des *National Cancer Institute* (NCI) klassifiziert.

Erläuterungen zu verwendeten statistischen Methoden

Time-to-event-Analysen

Zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt eines Ereignisses wurde ein 2-seitiger Log-Rank Test stratifiziert nach Krankheitsstadium und Anzahl der vorangegangenen Therapielinien verwendet. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden mit einem nach Anzahl der vorherigen

Therapielinien und nach Krankheitsstadium zu Studienbeginn stratifizierten Cox-Modell für proportionale Hazards mit Behandlung als alleiniger Kovariate ermittelt. Überlebenszeitkurven sowie die daraus abgeleitete mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses und Überlebensraten zu definierten Zeitpunkten mit zugehörigen 95 %-KI wurden mit der Kaplan-Meier-Methode ermittelt.

Analyse kontinuierlicher Endpunkte

Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wird ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen (MMRM) mit Behandlung und Erhebungszeitpunkte als feste Effekte verwendet. Der Wert zu Studienbeginn und die Stratifizierungsfaktoren (Anzahl der vorherigen Therapielinien und Krankheitsstadium zu Studienbeginn) dienen als Kovariate, der Erhebungszeitpunkt als wiederholte Messung und der Studientag als Zufallseffekt.

Es werden Differenzen der zugehörigen Schätzer (least square means) sowie standardisierte mittlere Differenzen (Hedges' g) inklusive zugehöriger 95 %-KI ermittelt. Hedges' g wird wie folgt berechnet: (Mittlere Änderung unter E-Pd minus mittlere Änderung unter Komparator) geteilt durch die gepoolte Standardabweichung (SD), alles mit dem Korrekturfaktor $f = 1 - [3/(4*(E-Pd + Komparator-2)-1)]$ multipliziert. Je nach Effektrichtung wird eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95 %-KI von Hedges' g (SMD) verwendet, um die Relevanz einer statistisch signifikanten mittleren Differenz zu beurteilen. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein“ angesehen werden kann [1].

Datenschnitte

In der Studie ELOQUENT-3 sind folgende Datenschnitte präspezifiziert:

- PFS-Analyse (primärer Endpunkt): Die Analyse ist ereignisgesteuert und sollte nach Erreichen der Mindestanzahl von 71 Ereignissen (Progress oder Tod) erfolgen. Der Database-Lock dafür erfolgte am 21.02.2018, die erreichte Anzahl betrug 75 Ereignisse.
- OS-Analyse: Der Zeitpunkt der Analyse ist ebenfalls ereignisgesteuert und soll planmäßig erfolgen, sobald mindestens 78 Todesfälle aufgetreten sind.

Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurde auf Nachfrage der EMA ein weiterer Datenschnitt durchgeführt, bei dem auch das OS mit ausgewertet wurde (Database-Lock: 29.11.2018). Da es sich hierbei um den aktuellsten vorliegenden Datenschnitt handelt, werden in diesem Dossier die Auswertungen aus dieser Analyse präsentiert.

Analysierte Patientenpopulation

In der Studie wird zwischen folgenden Analysegruppen unterschieden:

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

- PRO-Analysepopulation: Alle randomisierten Patienten, für welche der Baseline-Wert und mind. ein weiterer Wert zu einem Nachfolgezeitpunkt vorliegt

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

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

Die Auswertungen der Fragebögen zu Symptomen und Lebensqualität beruhen auf der PRO-Analysepopulation.

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 Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

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

⁵ 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 des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

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

Zusatzanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS)

Zusatzanalyse 1: Progressionsfreies Überleben (PFS)

Patientenrelevanz

Die EMA benennt als relevante Endpunkte in onkologischen Studien neben Heilung und Überleben ebenfalls das progressionsfreie bzw. krankheitsfreie Überleben (Disease-Free Survival,

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

DFS). Dabei bezeichnet die EMA PFS als patientenrelevanten Endpunkt: „Prolonged PFS/DFS as such, however, is considered to be of benefit to the patient” [2, 3]. Aus Sicht von B-MS ist der Endpunkt PFS ein klinisch bedeutsamer und patientenrelevanter Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet.

B-MS nimmt allerdings zur Kenntnis, dass wegen der Erhebung von Progression mittels bildgebender Verfahren innerhalb des G-BA unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des Endpunkts bestehen [8].

Operationalisierung/Validität

PFS ist definiert als Zeitraum zwischen Randomisierung und dem Datum der ersten dokumentierten Progression oder dem Datum des Todes wegen jeglicher Ursache, je nachdem, was sich zuerst ereignet. Eine klinische Verschlechterung wird nicht als Progress angesehen. Patienten, die keinen Progress erleiden und nicht sterben, werden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung ihres Tumorstatus zensiert. Patienten, die keine Beurteilung des Tumorstatus während der Studie aufweisen und nicht sterben, werden zum Zeitpunkt ihrer Randomisierung zensiert.

Zusatzanalyse 2: Gesamtansprechrates

Patientenrelevanz

Die Gesamtansprechrates ist ein patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt und ein bedeutsames Therapieziel in der Onkologie. Es ist bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen im weit fortgeschrittenen Stadium ein direktes Ausmaß für das Ansprechen auf die Therapie [9-12]. Die ORR wird von der EMA als überzeugendes Maß für die gegen den Tumor gerichtete Aktivität der medikamentösen Behandlung angesehen, da für die meisten Tumoren eine spontane Regression, die wenigstens die Kriterien eines partiellen Ansprechens erfüllt, ein seltenes Phänomen darstellt [2, 3].

Operationalisierung/Validität

Die Gesamtansprechrates (*objective response rate*, ORR) ist definiert als Anteil der Patienten, mit dem besten stringent vollständigen Ansprechen (*stringent complete response*, sCR), vollständigem Ansprechen (*complete response*, CR), sehr gutem partiellen Ansprechen (*very good partial response*, VGPR) oder partiellem Ansprechen (*partial response*, PR). Dies wurde mit Hilfe der modifizierten IMWG-Kriterien durch den Prüfarzt beurteilt.

Bei der Analyse werden alle randomisierten Patienten berücksichtigt.

Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS

Für den EQ-5D-VAS liegt eine validierte MID von 7 Punkte bis 10 Punkte vor [13, 14]. Daher wird zusätzlich der Behandlungsunterschied der Zeit bis zur ersten Verschlechterung analysiert. Die Analyse erfolgt mit einem nach Anzahl der vorherigen Therapielinien und Krankheitsstadium zu Studienbeginn stratifizierten Cox-Modell mit Baseline-Wert als Kovariate. In diese Analyse gehen alle erhobenen Zeitpunkte inklusive der 2 Follow-Up-Zeitpunkte ein.

Zusatzanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit

Zusatzanalyse 1: Analyse aller erfassten UE (inkl. Progress)

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

Zusatzanalyse 2: Inzidenzen für UE auf Ebene der Preferred Terms (PT)

Aus Gründen der Vollständigkeit werden die häufigsten UE, UE Grad 3-4, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, aufgeschlüsselt der nach MedDRA codierten PT und Systemorganklassen (SOC) im Anhang 4-G dargestellt. Aufgrund der eingeschränkten direkten Patientenrelevanz der jeglichen unerwünschten Ereignisse werden nur solche mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm dargestellt. Für die UE Grad 3-4, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten, werden nur solche mit einer Häufigkeit von mindestens 1 % in mindestens einem Studienarm dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen.

Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für den Studienbericht zu ELOQUENT-3 sind nur Subgruppenanalysen für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben definiert. Um die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den hier relevanten Versorgungskontext besser beurteilen zu können, wurden für die frühe Nutzenbewertung diese Subgruppenanalysen für alle patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt:

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

Darstellung der Ergebnisse

Die Interaktions-p-Werte der jeweiligen Tests der Subgruppenanalysen innerhalb einzelner Studien werden tabellarisch je Endpunkt und Subgruppe dargestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert $< 0,05$ (Effektmodifikation vorhanden) werden in Form von Tabellen analog zu den Ergebnissen für die Gesamtpopulation und einer zusätzlichen Spalte mit den Interaktions-p-Werten des jeweiligen Tests dargestellt, wenn die Anzahl der untersuchten Patienten ≥ 10 und bei Ereigniszeitanalysen die Anzahl der Ereignisse > 10 ist [1].

Die Analysen für die folgenden Subgruppen zu zytogenetischen Abnormalitäten werden nicht dargestellt, da die Anzahl der untersuchten Patienten mit Abnormalität ≤ 10 ist:

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

Interpretation der Ergebnisse

Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG (Version 5.0) liegt bei einem Interaktions-p-Wert von $< 0,05$ eine Effektmodifikation vor [1].

Bei der Interpretation der Ergebnisse der hier durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis der Interaktions-p-Werte ist jedoch eine Reihe von Limitationen zu berücksichtigen [1].

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

Zudem sind die Ergebnisse der Interaktionstests insbesondere dann sehr vorsichtig interpretierbar, wenn die Patientenzahlen zwischen den Behandlungsgruppen in den Kategorisierungen der Subgruppen sehr ungleich verteilt sind, oder wenn bestimmte Kategorien innerhalb der Subgruppen nur sehr geringe Patientenzahlen aufweisen und daher von zufälligen Ergebnissen auszugehen ist.

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

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analyseverfahren dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

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

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

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

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

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

¹² 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.

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

Entfällt, da keine Studien für indirekte Vergleiche herangezogen wurden.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CA204-125	ja	ja	laufend	03/2016 – 01/2018 (aktive Phase), finale Auswertung noch offen	Arm 1: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason Arm 2: Pomalidomid + Dexamethason

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

Die Informationen in Tabelle 4-5 haben den Stand vom 23.07.2019.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

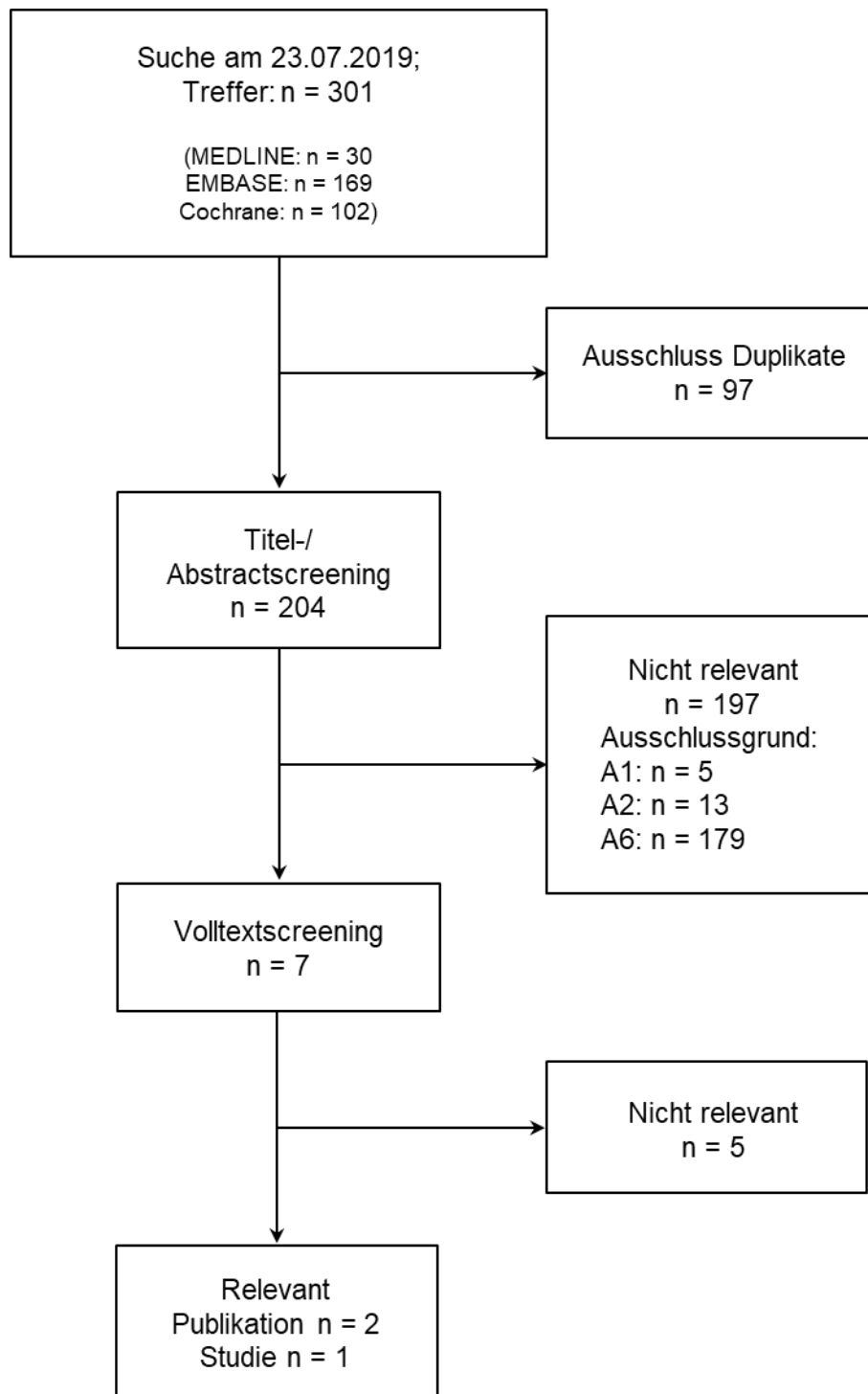


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel E-Pd

Es wurde am 23.07.2019 eine bibliografische Literaturrecherche in den drei Datenbanken MEDLINE, Embase und The Cochrane Library durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 301 Treffer, von denen 97 Duplikate waren. Die verbleibenden 204 Treffer wurden anhand ihrer Titel und Abstracts gescreent. Dabei wurden 197 Titel als nicht relevant ausgeschlossen und 2

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

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
CA204-125	clinicaltrials.gov: Registereintrag [15] ICTRP WHO: Registereintrag [16-18] EU Clinical Trials Register: Registereintrag [19] PharmNet.Bund: Registereintrag [20]	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Die Informationen in Tabelle 4-7 haben den Stand vom 23.07.2019. Die relevante Studie CA204-125 wurde in vier Studienregistern identifiziert.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie: Pomalidomid + Dexamethason						
CA204-125	ja	ja	nein	ja [21-24]	ja [15-20]	ja [25]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

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

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ELOQUENT-3 (CA204-125)	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase-2-Studie	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorhergehende Therapielinien erhalten haben und bei denen die Therapie mit Lenalidomid und einem Proteasom-Inhibitor versagt hat	Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (n=60), Pomalidomid + Dexamethason (n=57)	Ereignisgesteuert (Behandlung bis zur Krankheitsprogression, Tod oder Studienabbruch) Behandlungsdauer E-Pd: ~ 10 Monate Behandlungsdauer Pd: ~ 6,6 Monate	39 Studienzentren in 10 Ländern ⁽¹⁾ : USA, Kanada, Japan, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Italien, Niederlande, Polen, Spanien 03/2016 – 01/2018 Follow-up und OS-Follow-up dauert an Finale PFS-Analyse: 02/2018 von der EMA zusätzlich angeforderte Analyse: 11/2018	Primärer Endpunkt: - PFS Sekundäre Endpunkte: - ORR - OS Patientenrelevante, explorative Endpunkte: - Verträglichkeit - MDASI-MM - EQ-5D
<p>(1) Zunächst wurde geplant, die Studie in 43 Studienzentren in 11 Ländern durchzuführen. In Australien konnten keine geeigneten Patienten eingeschlossen werden, sodass die Studienzentren dort nicht an der Studiendurchführung teilnahmen.</p> <p>E-Pd: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason; EQ-5D: EuroQol- 5 dimensions; MDASI-MM: <i>MD Anderson Symptom Inventory Multiple Myeloma Module</i>; ORR: Objektive Ansprechrates; OS: Gesamtüberleben; Pd: Pomalidomid + Dexamethason; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;</p> <p>Datenschnitt: 11/2018</p>						

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

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

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

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

Studie	ELOQUENT-3	
	E-Pd	Pd
M-Protein im Urin (g/L)		
Mittelwert	0,307	0,628
Median	0,050	0,140
Min; Max	0,00; 3,18	0,00; 5,12
Q1; Q3	0,010; 0,245	0,010; 0,680
Standardabweichung	0,6714	1,1462
β-2-Mikroglobulin		
< 3,5 mg/L	35 (58,3)	32 (56,1)
3,5 mg/L - < 5,5 mg/L	15 (25,0)	16 (28,1)
≥ 5,5 mg/L	9 (15,0)	9 (15,8)
unbekannt	1 (1,7)	0
Albumin		
< 35 g/L	20 (33,3)	20 (35,1)
≥ 35 g/L	40 (66,7)	37 (64,9)
LDH-Wert		
< 300 U/L	43 (71,7)	41 (71,9)
≥ 300 U/L	14 (23,3)	15 (26,3)
unbekannt	3 (5,0)	1 (1,8)
Kreatinin-Clearance		
< 0,5 ml/sec	0	0
0,5 - < 1 ml/sec	14 (23,3)	16 (28,1)
1 - < 1,5 ml/sec	26 (43,3)	23 (40,4)
≥ 1,5 ml/sec	19 (31,7)	17 (29,8)
unbekannt	1 (1,7)	1 (1,8)
Freie Leichtketten, Serum (kappa) (mg/L)		
Mittelwert	886,767	753,846
Median	73,250	36,900
Min; Max	1,15; 23600,00	0,90; 11900,00
Q1; Q3	8,495; 584,000	6,510; 718,000
Standardabweichung	3180,1231	1883,6443

Studie	ELOQUENT-3	
	E-Pd	Pd
Freie Leichtketten, Serum (lambda) (mg/L)		
Mittelwert	315,023	617,608
Median	8,250	10,800
Min; Max	0,50; 9300,00	0,50; 12900,00
Q1; Q3	2,160; 24,600	2,350; 433,000
Standardabweichung	1299,1464	1916,3205
Freie Leichtketten, Serum (kappa-lambda) (mg/L)		
Mittelwert	1189,931	1358,698
Median	193,225	608,510
Min; Max	0,45; 23598,27	4,10; 12899,10
Q1; Q3	56,700; 693,885	154,580; 1326,310
Standardabweichung	3354,5329	2509,6111
Freie Leichtketten, Serum (kappa/lambda-Ratio) (mg/L)		
Mittelwert	681,607	572,632
Median	11,175	7,960
Min; Max	0,00; 13641,62	0,00; 14000,00
Q1; Q3	0,285; 111,675	0,020; 124,280
Standardabweichung	2382,4805	2096,2362
Krankheitsschwere		
Krankheitsstadium bei Diagnose, n (%)		
I	32 (53,3)	19 (33,3)
II	11 (18,3)	21 (36,8)
III	16 (26,7)	16 (28,1)
Nicht berichtet	1 (1,7)	1 (1,8)
Krankheitsstadium bei Studieneintritt, n (%)		
I	32 (53,3)	27 (47,4)
II	21 (35,0)	23 (40,4)
III	7 (11,7)	7 (12,3)
Nicht berichtet	0	0

Studie	ELOQUENT-3	
	E-Pd	Pd
Anzahl lytischer Knochenläsionen, n (%)		
0	11 (18,3)	14 (24,6)
1-3	6 (10,0)	8 (14,0)
>3	43 (71,7)	33 (57,9)
unbekannt	0	1 (1,8)
nicht berichtet	0	1 (1,8)
Plasmozytom, n (%)		
Ja	4 (6,7)	9 (15,8)
Nein	54 (90,0)	47 (82,5)
unbekannt	1 (1,7)	0
nicht berichtet	1 (1,7)	1 (1,8)
Myelomtyp, n (%)		
IgG	35 (58,3)	25 (43,9)
IgA	11 (18,3)	14 (24,6)
IgM	0	0
Leichtkettenkrankheit	12 (20,0)	17 (29,8)
Biklonale Myelome	1 (1,7)	1 (1,8)
Triklonale Myelome	0	0
Nicht klassifiziert	1 (1,7)	0
Zeit von der initialen Diagnose bis zur Randomisierung (Monate)	n = 58	n = 56
Mittelwert (SD)	70,74 (54,191)	62,34 (42,202)
Median	57,69	53,14
Min-Max	5,7 - 262,8	8,0 - 209,7
Q1, Q3	29,01; 94,16	34,38; 79,28
Anzahl und Art der Vorbehandlung		
Anzahl der vorherigen Therapielinien, n (%)		
1	0	0
2	13 (21,7)	18 (31,6)
3	22 (36,7)	18 (31,6)
≥ 4	25 (41,7)	21 (36,8)

Studie	ELOQUENT-3	
	E-Pd	Pd
Refraktärität gegenüber Lenalidomid, n (%)		
Refraktär	54 (90,0)	47 (82,5)
Rezidivierend und refraktär	6 (10,0)	8 (14,0)
Refraktärität gegenüber Proteasom-Inhibitoren, n (%)		
Refraktär	47 (78,3)	47 (82,5)
Rezidivierend und refraktär	13 (21,7)	8 (14,0)
Refraktärität gegenüber Bortezomib, n (%)		
Refraktär	38 (63,3)	38 (66,7)
Rezidivierend und refraktär	17 (28,3)	9 (15,8)
Refraktärität gegenüber Carfilzomib, n (%)		
Refraktär	9 (15,0)	15 (26,3)
Rezidivierend und refraktär	0	1 (1,8)
Refraktärität gegenüber Ixazomib, n (%)		
Refraktär	5 (8,3)	2 (3,5)
Rezidivierend und refraktär	0	0
Refraktärität gegenüber Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid, n (%)		
Refraktär	41 (68,3)	41 (71,9)
Rezidivierend und refraktär	0	4 (7,0)
Refraktär gegenüber einem; rezidivierend und refraktär gegenüber dem anderen	19 (31,7)	8 (14,0)
Datenschnitt: 11/2018		
E-Pd: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason; LDH: Laktatdehydrogenase; n: Anzahl der Patienten; Pd: Pomalidomid + Dexamethason		

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

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

Studiendesign

Die Studie ELOQUENT-3 (CA204-125) ist eine randomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte Phase-II-Studie. An der Studie sind Studienzentren aus den Ländern USA, Kanada, Japan, Frankreich, Deutschland, Griechenland, Italien, Niederlande, Polen und Spanien beteiligt.

Studienziel

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

Studienmedikation

Im E-Pd-Arm der Studie CA204-125 erhalten die Patienten an den Tagen 1, 8, 15 und 22 von Zyklus 1 und 2 Elotuzumab in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht kombiniert mit Dexamethason. Hier beträgt die Dosierung bei Patienten ≤ 75 Jahren 28 mg oral und 8 mg als intravenöse Infusion und bei Patienten > 75 Jahren 8 mg oral und 8 mg intravenös. Pomalidomid wird in den Tagen 1 – 21 täglich in einer Dosierung von 4 mg eingenommen.

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

Die Patienten im Kontrollarm erhalten die Pd-Kombinationstherapie. Dabei wird in jedem Zyklus Pomalidomid an den Tagen 1 – 21 täglich eingenommen. Dexamethason wird an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eingenommen; bei Patienten ≤ 75 Jahren in einer Dosierung von 40 mg und bei Patienten > 75 Jahren in einer Dosierung von 20 mg.

Studiendauer

Die Dauer der Studie ELOQUENT-3 ist ergebnisgesteuert. Die finale Analyse des PFS ist ereignisgesteuert und erfolgte nach Erreichen der Mindestanzahl bei 75 Ereignissen (Februar 2018). Der hier dargestellte Datenschnitt wurde auf Anfrage der EMA durchgeführt und liefert Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten (November 2018). Die finale OS-Analyse ist nach dem Eintreten von 78 Todesfällen geplant.

Patientencharakteristika

Die Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, bei welchen es zu einem Therapieversagen unter Lenalidomid und einem Proteasom-Inhibitor gekommen ist. Die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten ist zwischen 65 und 75 Jahren alt (~ 40 %). Hinsichtlich der Laborparameter ist die Verteilung der Patienten auf die Studienarme ausgewogen.

Randomisierung

Die Patienten wurden im 1:1-Verhältnis den beiden Studienarmen zugewiesen. Die Randomisierung wurde stratifiziert nach der Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2 – 3 vs. ≥ 4) und dem Krankheitsstadium bei Studieneintritt (I – II vs. III).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

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

In der Studie ELOQUENT-3 sind 20,5 % der eingeschlossenen Patienten asiatischer Herkunft. Bezüglich Krankheitssymptomen, zytogenetischem Profil und klinischer Parameter, für die ein Einfluß auf das Überleben beschrieben ist, bestehen keine relevanten Unterschiede zu westlichen Patienten [26].

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

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-12: 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			
CA204-125	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Die Studie ELOQUENT-3 ist geeignet, falls keine endpunktspezifischen Verzerrungsaspekte dagegensprechen, Ergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit zu liefern.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	Mortalität – Gesamtüberleben (OS)	Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS	Morbidität – Gesundheitszustand gemäß MDASI-MM	Lebensqualität gemäß MDASI-MM	Verträglichkeit
CA204-125	ja	ja	ja	ja	ja ⁽¹⁾
(1) Dargestellt als jegliche Unerwünschte Ereignisse (UE), UE Grad 3-4, Schwerwiegende UE (SUE) und Therapieabbruch wegen UE. EQ-5D VAS: <i>EuroQol-5 dimensions visual analog scale</i> ; MDASI-MM: <i>M.D. Anderson Symptom Inventory Multiple Myeloma module</i> ; OS: <i>overall survival</i> (Gesamtüberleben)					

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Mortalität - Gesamtüberleben

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

Tabelle 4-14: Operationalisierung von Mortalität

Studie	Operationalisierung
CA204-125	<p>Mortalität im Sinne von Gesamtüberleben (OS) ist definiert als Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Für Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wird das OS zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren („last known alive date“). Bei Patienten, die randomisiert wurden, allerdings kein Follow-up hatten, wird das OS zum Tag der Randomisierung zensiert.</p> <p>Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen werden Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode und das Hazard Ratio (HR) von E-Pd vs. Pd mittels eines stratifizierten Cox-Modells herangezogen. Der Median und das zweiseitige Konfidenzintervall für das mediane Gesamtüberleben werden je randomisiertem Arm berechnet. Der Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen wird mithilfe eines stratifizierten Log-Rank Test mit einem zweiseitigen Signifikanzlevel von 0,05 berechnet. Die Stratifizierung erfolgt nach der Anzahl der vorherigen Therapielinien (2-3 vs. ≥ 4) und des Krankheitsstadiums nach ISS (I-II vs. III). Die Analyse bezieht alle randomisierten Patienten nach dem Intention-to-treat-Prinzip (ITT) ein.</p> <p>Zusätzliche Analysen zur umfassenden Darstellung der Mortalität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben (PFS, Sensitivitätsanalyse 1) • Gesamtansprechrare (Sensitivitätsanalyse 2)
<p>E-Pd: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: <i>International Staging System</i>; ITT: <i>Intention-to-treat</i>; OS: Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>); Pd: Pomalidomid + Dexamethason</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 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA204-125 – OS	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
OS: <i>Overall survival</i> (Gesamtüberleben)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben wird auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Es handelt sich um einen objektiv bestimmbareren Endpunkt, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene trotz des offenen Studiendesigns als niedrig eingestuft. Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Da Folgetherapien nach Progression der Erkrankung einen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben könnten, wurden diese in beiden Studienarmen erfasst und analysiert (Tabelle 4-16). Die Anzahl der Patienten, die eine systemische Folgetherapie erhalten haben, ist in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Der Großteil der Patienten im E-Pd- und Pd-Arm erhielt eine Therapie mit den Wirkstoffen Dexamethason (45,0 % vs. 56,1 %) und/oder Daratumumab (30,0 % vs. 36,8 %). Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-16: Folgetherapien nach Studienarm in ELOQUENT-3 (ITT-Population)

ELOQUENT-3	E-Pd N = 60	Pd N = 57
Patienten mit Folgetherapien	33 (55,0)	35 (61,4)
Art der systemischen Therapie ⁽¹⁾ :		
Dexamethason	27 (45,0)	32 (56,1)
Daratumumab	18 (30,0)	21 (36,8)
Cyclophosphamid	10 (16,7)	10 (17,5)
Carfilzomib	8 (13,3)	13 (22,8)
Pomalidomid	8 (13,3)	8 (14,0)
Bendamustin	6 (10,0)	6 (10,5)
Bortezomib	6 (10,0)	8 (14,0)
Antineoplastische Prüfpräparate	4 (6,7)	4 (7,0)
Lenalidomid	4 (6,7)	7 (12,3)
Prednison	3 (5,0)	0
Doxorubicin	2 (3,3)	3 (5,3)
antilymphozytische Immunglobuline	1 (1,7)	0
Carmustin	1 (1,7)	0
Etoposide	1 (1,7)	3 (5,3)
Fludarabin	1 (1,7)	0
Melphalan	1 (1,7)	3 (5,3)
Panobinostat	1 (1,7)	1 (1,8)
Salvage Stammzelltransplantation	1 (1,7)	2 (3,5)
Treoosulfan	1 (1,7)	0
Tretinoin	1 (1,7)	0
Vincristin	1 (1,7)	0

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

Cisplatin	0	1 (1,8)
Clarithromycin	0	1 (1,8)
Spender-Lymphozyten-Infusion	0	1 (1,8)
Elotuzumab	0	3 (5,3)
Nivolumab	0	1 (1,8)
Prednisolon	0	1 (1,8)
Thalidomid	0	1 (1,8)
Venetoclax		1 (1,8)

(1) Es ist möglich, dass Patienten mehr als mit einem Wirkstoff behandelt wurden.

Datenschnitt: 11/2018

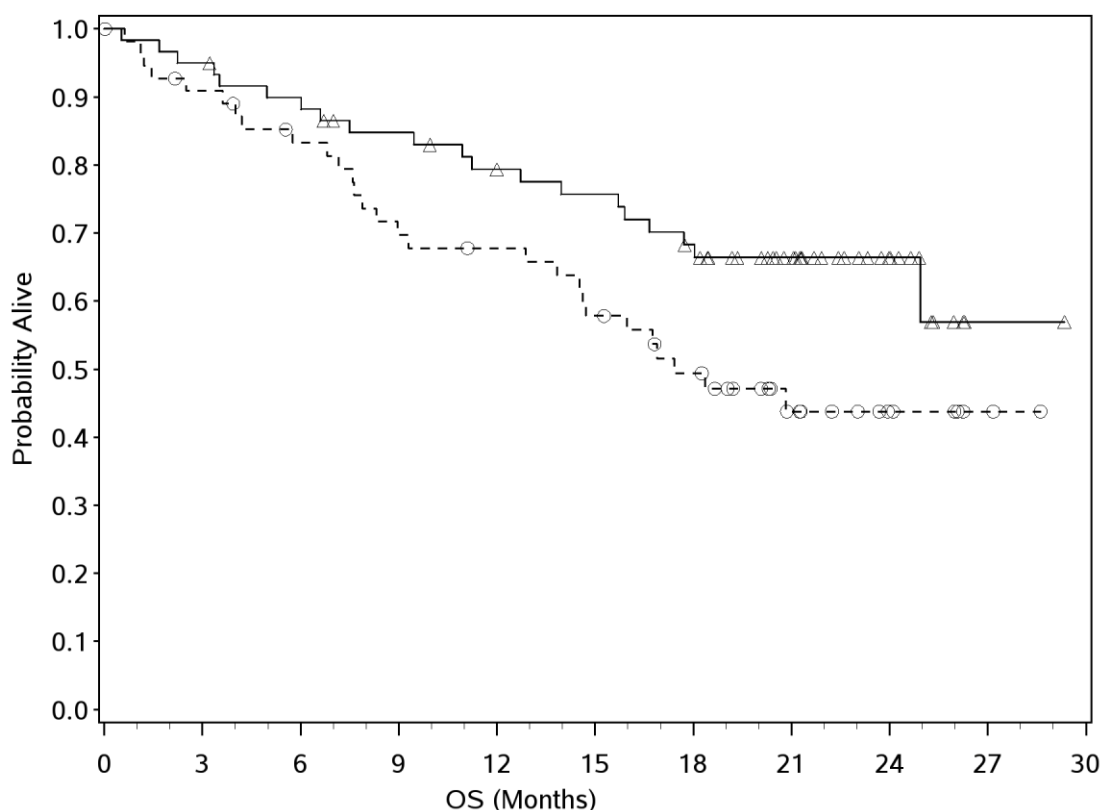
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus ELOQUENT-3 (ITT-Population)

E-Pd (N = 60)			Pd (N = 57)			E-Pd vs. Pd	
Pati- enten mit Ereignis n/N (%)	Zen- sierte Pati- enten n/N (%)	Median [95 % KI] ⁽¹⁾	Pati- enten mit Ereignis n/N (%)	Zen- sierte Pati- enten n/N (%)	Median [95 % KI] ⁽¹⁾	Hazard Ratio [95 % KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾
Gesamtüberleben (Monate)							
20/60 (33,3)	40/60 (66,7)	NE [29,94; NE]	28/57 (49,1)	29/57 (50,9)	17,41 [13,83; NE]	0,540 [0,302; 0,963]	0,0342
<p>(1) Kaplan-Meier-Schätzer. Das 2-seitige 95 %-KI wurde nach Brookmeyer-Crowley berechnet (log-log Transformation).</p> <p>(2) Cox-Modell stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Krankheitsstadium zu Studienbeginn.</p> <p>(3) Log-Rank Test stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Krankheitsstadium zu Studienbeginn.</p>							
Datenschnitt: 11/2018							
E-Pd: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht berechenbar; p-Wert: p-Wert des log-rank Tests; Pd: Pomalidomid + Dexamethason							

Tabelle 4-18: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus ELOQUENT-3 (ITT-Population)

	E-Pd N = 60	Pd N = 57
1-Jahres-Überlebensrate [95 % KI]	79,4 [66,5; 87,7]	67,8 [53,4; 78,6]
Überlebensrate basiert auf Kaplan-Meier-Schätzern		
Datenschnitt: 11/2018		
E-Pd: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; Pd: Pomalidomid + Dexamethason;		



Number of Subjects at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
E-Pd	60	57	53	48	43	41	36	24	11	1	0
Pd	57	49	43	36	34	29	23	12	6	2	0

—△— E-Pd (events : 20/60), median and 95% CI : N.A. (24.94, N.A.)

--○-- Pd (events : 28/57), median and 95% CI : 17.41 (13.83, N.A.)

Hazard Ratio (E-Pd over Pd) and 95% CI: 0.54 (0.30, 0.96)

Stratified log-rank p-value: 0.0342

Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts Gesamtüberleben (OS) aus ELOQUENT-3 (Datenschnitt: 11/2018)

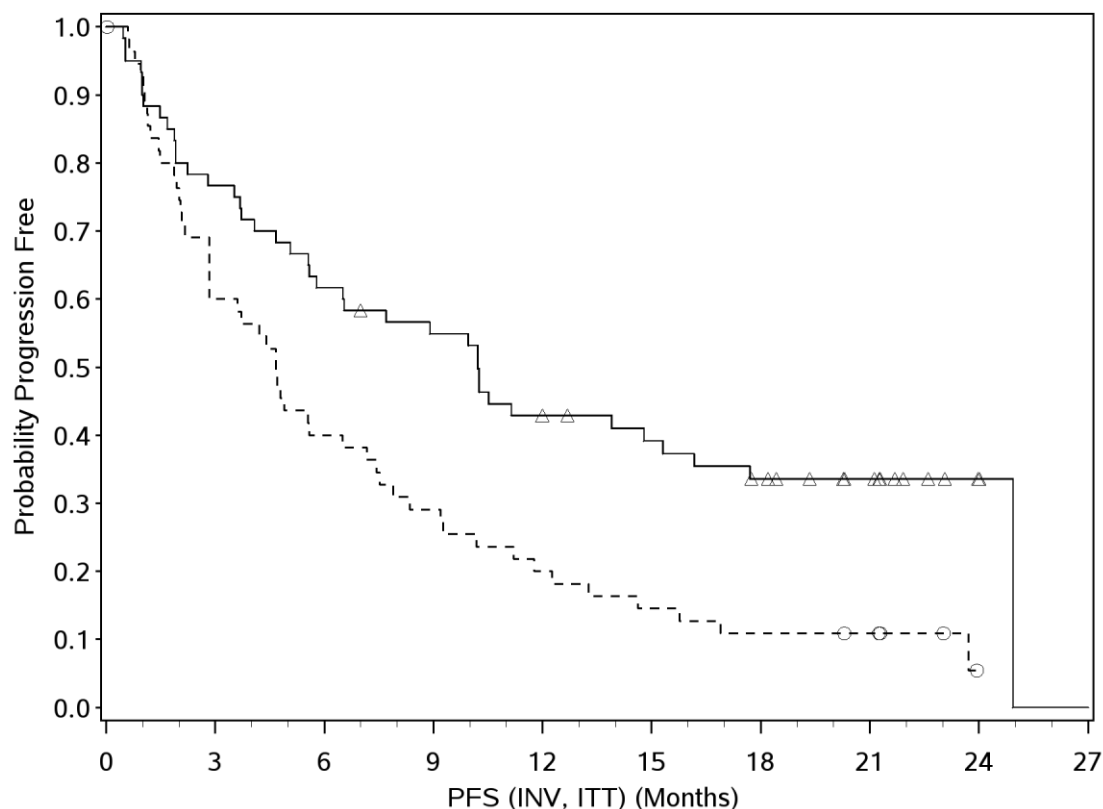
Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie mit Elotuzumab: HR = 0,540; 95 %-KI: [0,302; 0,963]; p = 0,0342 (Tabelle 4-17). Das entspricht einer Reduktion des Mortalitätsrisikos um 46 % durch die zusätzliche Gabe von Elotuzumab gegenüber dem alleinigen Einsatz von Pd.

Entsprechend zeigen sich bei den aus der Kaplan-Meier-Kurve abgeleiteten Überlebensraten numerisch deutliche Vorteile der Kombinationstherapie mit Elotuzumab. Nach einem Jahr liegt die geschätzte Überlebensrate in der E-Pd-Gruppe bei 79,4 % der Patienten, in der Gruppe ohne Elotuzumab waren es hingegen nur 67,8 % (Tabelle 4-18).

Sensitivitätsanalyse 1: Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-19: Sensitivitätsanalyse 1 - Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (Monate) aus ELOQUENT-3 (ITT-Population)

E-Pd (N = 60)			Pd (N = 57)			E-Pd vs. Pd	
Pati- enten mit Ereignis n/N (%)	Zen- sierte Pati- enten n/N (%)	Median [95 % KI] ⁽¹⁾	Pati- enten mit Ereignis n/N (%)	Zen- sierte Pati- enten n/N (%)	Median [95 % KI] ⁽¹⁾	Hazard Ratio [95 % KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾
Progressionsfreies Überleben (Monate)							
40/60 (66,7)	20/60 (33,3)	10,22 [5,59; 15,31]	50/57 (87,7)	7/57 (12,3)	4,67 [2,83; 7,16]	0,499 [0,325; 0,765]	0,0011
<p>(1) Kaplan-Meier-Schätzer. Das 2-seitige 95 %-KI wurde nach Brookmeyer-Crowley berechnet (log-log Transformation).</p> <p>(2) Cox-Modell stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Krankheitsstadium zu Studienbeginn.</p> <p>(3) Log-Rank Test stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Krankheitsstadium zu Studienbeginn.</p> <p>Datenschnitt: 11/2018</p> <p>KI: Konfidenzintervall; p-Wert: p-Wert des Log-Rank Tests; NE: nicht berechenbar</p>							



Number of Subjects at Risk

E-Pd

60 46 37 32 24 21 17 10 2 0

Pd

57 33 22 16 11 8 6 5 0 0

—△— E-Pd (events : 40/60), median and 95% CI : 10.22 (5.59, 15.31)

--○-- Pd (events : 50/57), median and 95% CI : 4.67 (2.83, 7.16)

Hazard Ratio (E-Pd over Pd) and 95% CI: 0.50 (0.32, 0.77)

Stratified log-rank p-value: 0.00115

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve des Endpunkts Progressionsfreies Überleben aus ELOQUENT-3 (Datenschnitt: 11/2018)

Für das PFS zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Elotuzumab: HR = 0,499; 95 %-KI: [0,325; 0,765]; $p = 0,0011$. Dies entspricht einer Reduktion des Progressionsrisikos um 50,1 % durch die zusätzliche Gabe von Elotuzumab gegenüber dem alleinigen Einsatz von Pd. Das mediane progressionsfreie Überleben in der E-Pd-Gruppe beträgt 10,22 Monate (95 %-KI: [5,59; 15,31]) und in der Pd-Gruppe 4,67 Monate (95 %-KI: [2,83; 7,16]). Die Patienten in der E-Pd-Gruppe weisen im Median einen progressionsfreien Überlebensvorteil von 5,55 Monaten gegenüber den Patienten in der Pd-Gruppe auf (Tabelle 4-19).

Entsprechend zeigen sich bei den aus den Kaplan-Meier-Kurven abgeleiteten Progressionsraten deutliche Vorteile der Dreifachkombination E-Pd (Abbildung 4-3). Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse bestätigen somit das Ergebnis der Hauptanalyse zum Gesamtüberleben.

Sensitivitätsanalyse 2: Gesamtansprechrates

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtansprechrates (ORR) aus ELOQUENT-3 (ITT-Population)

E-Pd (N = 60)		Pd (N = 60)		E-Pd vs. Pd				
Pati- enten mit Ereignis n/N (%)	Zen- sierte Pati- enten n/N (%)	Pati- enten mit Ereignis n/N (%)	Zen- sierte Pati- enten n/N (%)	OR [95 % KI] ⁽¹⁾	RR [95 % KI] ⁽¹⁾	RRR [95 % KI]	ARR [95 % KI] ⁽¹⁾	p(CMH) ⁽²⁾
Gesamtansprechrates (ORR), Prüfarzt-beurteilt								
31/60 (51,7)	29/60 (48,3)	15/57 (26,3)	42/57 (73,7)	3,05 [1,39; 6,69]	1,97 [1,20; 3,23]	0,51 [0,31; 0,83]	0,26 [0,08; 0,43]	0,0051
(1) Effektschätzer basieren auf der Cochran-Mantel-Haenszel Methode								
(2) 2-seitiger p-Wert basiert auf dem OR nach der Cochran-Mantel-Haenszel Methode								
Datenschnitt: 11/2018								
ARR: Absolute Risk Reduction; OR: Odds Ratio; ORR: objektive response rate; RR: Relative Risk; RRR: Reversed Relative Risk								

Tabelle 4-21: Anteil der Patienten, die ein bestes Ansprechen zeigten aus ELOQUENT-3 (ITT-Population)

Bestes Ansprechen	E-Pd (N = 60)	Pd (N = 57)
Stringentes komplettes Ansprechen (sCR)	1 (1,7)	0
komplettes Ansprechen (CR)	3 (5,0)	2 (3,5)
sehr gutes partielles Ansprechen (VPGR)	8 (13,3)	3 (5,3)
Partielles Ansprechen (PR)	19 (31,7)	10 (17,5)
Minimales Ansprechen (MR)	5 (8,3)	9 (15,8)
Stabile Erkrankung (SD)	14 (23,3)	14 (24,6)
Progressive Erkrankung (PD)	7 (11,7)	11 (19,3)
Nicht auswertbar	3 (5,0)	7 (12,3)
Nicht berichtet	0	1 (1,8)
Datenschnitt: 11/2018		
CR: complete response; MR: minimal response; PD: progressive disease; PR: partial response; sCR: stringent complete response; SD: stable disease; VPGR: very good partial response		

Für die vom Prüfarzt bestätigte Gesamtansprechrates (ORR) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Kombinationstherapie mit Elotuzumab: RR: 1,97 (95 %-KI: [1,20; 3,23]; p = 0,0051) (Tabelle 4-20).

Die Kombinationstherapie E-Pd zeigt deutlich positive Effekte im Vergleich zur Pd-Therapie. Das Tumoransprechen wird durch die zusätzliche Gabe von Elotuzumab gegenüber dem

alleinigen Einsatz von Pd deutlich erhöht. Während 51,7 % der Elotuzumab-Patienten ein Ansprechen zeigen, ist dies nur für 26,3 % der Pd-Patienten der Fall.

Die ARR ist vorteilhaft für die Kombinationstherapie E-Pd. So beträgt die ARR durch die Kombinationstherapie E-Pd gegenüber Pd 0,26 (95 %-KI: [0,08; 0,43] (Tabelle 4-20).

Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse bestätigen das Ergebnis der Hauptanalyse zum Gesamtüberleben.

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

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

4.3.1.3.1.2 Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
CA204-125	<p>Der EQ-5D ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands von Patienten. Auf der EQ-5D VAS können die Patienten ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtest möglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) bewerten.</p> <p>Der Fragebogen wurde zu folgenden Zeitpunkten ausgefüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline (vor der Randomisierung) • Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus (4-wöchentlich) • Ende der Behandlung oder Austreten aus der Studie • Überlebens-Follow-up nach der Behandlung (telefonisch, alle 12 Wochen) <p>Zur Quantifizierung des Unterschieds der EQ-5D VAS zwischen den Behandlungsgruppen wird die mittlere Veränderung zwischen Baseline und Analysezeitpunkten mittels eines MMRM und standardisierten Mittelwertdifferenzen gemäß Hedges' g ermittelt.</p> <p>Zusätzliche Analyse zur umfassenden Darstellung des Gesundheitszustands:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für den EQ-5D-VAS liegt eine validierte MID von 7 Punkte bis 10 Punkte vor [13, 14]. Daher wird zusätzlich der Behandlungsunterschied der Zeit bis zur ersten Verschlechterung analysiert.

EQ-5D VAS: EuroQol-5 dimensions visual analog scale

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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA204-125	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die Rücklaufquote liegt bis zum Ende der Behandlung in beiden Behandlungsarmen zu fast allen Zeitpunkten bei 100 %.

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

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

Tabelle 4-24: Rücklaufquote des EQ-5D nach Erhebungszeitpunkt in ELOQUENT-3 (PRO-Analysepopulation)

Zyklus	E-Pd		Pd	
	Anzahl der Patienten unter E-Pd zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt	Anzahl/Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt, n (%) ⁽²⁾	Anzahl der Patienten unter Pd zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt	Anzahl/Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt, n (%) ⁽²⁾
Baseline + 1 weiterer Zeitpunkt ⁽¹⁾	60	55 (91,7 %)	56	51 (91,1 %)
Baseline	60	60 (100,0 %)	56	56 (100,0 %)
Zyklus 2	50	50 (100,0 %)	50	50 (100,0 %)
Zyklus 3	50	50 (100,0 %)	43	42 (97,7 %)
Zyklus 4	43	43 (100,0 %)	40	40 (100,0 %)
Zyklus 5	42	42 (100,0 %)	34	34 (100,0 %)
Zyklus 6	40	40 (100,0 %)	27	27 (100,0 %)
Zyklus 7	37	37 (100,0 %)	22	22 (100,0 %)
Zyklus 8	36	36 (100,0 %)	18	18 (100,0 %)
Zyklus 9	30	30 (100,0 %)	17	17 (100,0 %)
Zyklus 10	28	28 (100,0 %)	15	15 (100,0 %)
Zyklus 11	28	28 (100,0 %)	12	12 (100,0 %)
Zyklus 12	28	28 (100,0 %)	11	11 (100,0 %)
Zyklus 13	27	27 (100,0 %)	11	11 (100,0 %)
Zyklus 14	20	20 (100,0 %)	8	7 (87,5 %)
Zyklus 15	20	20 (100,0 %)	7	7 (100,0 %)
Zyklus 16	21	21 (100,0 %)	5	5 (100,0 %)
Zyklus 17	18	18 (100,0 %)	6	6 (100,0 %)
Zyklus 18	18	18 (100,0 %)	6	6 (100,0 %)
Zyklus 19	17	17 (100,0 %)	5	5 (100,0 %)
Zyklus 20	15	15 (100,0 %)	4	4 (100,0 %)
Zyklus 21	12	12 (100,0 %)	4	4 (100,0 %)
Zyklus 22	12	12 (100,0 %)	5	5 (100,0 %)
Zyklus 23	10	10 (100,0 %)	4	4 (100,0 %)
Zyklus 24	7	7 (100,0 %)	4	4 (100,0 %)
Zyklus 25	5	5 (100,0 %)	3	3 (100,0 %)

Zyklus	E-Pd		Pd	
	Anzahl der Patienten unter E-Pd zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt	Anzahl/Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt, n (%) ⁽²⁾	Anzahl der Patienten unter Pd zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt	Anzahl/Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt, n (%) ⁽²⁾
Zyklus 26	3	3 (100,0 %)	1	1 (100,0 %)
Zyklus 27	3	3 (100,0 %)	1	1 (100,0 %)
Zyklus 28	1	1 (100,0 %)	0	0 (0,0 %)
Ende der Behandlung	33	32 (97,0 %)	33	33 (100,0 %)
Follow-up 1	12	8 (66,7 %)	10	8 (80,0 %)
Follow-up 2	8	6 (75,0 %)	7	7 (100,0 %)
Follow-up 3	5	3 (60,0 %)	8	6 (75,0 %)
Follow-up 4	5	3 (60,0 %)	7	6 (85,7 %)
Follow-up 5	4	1 (25,0 %)	6	6 (100,0 %)
Follow-up 6	4	2 (50,0%)	3	3 (100,0 %)
Follow-up 7	2	2 (100,0 %)	1	1 (100,0 %)
Follow-up 8	1	1 (100,0 %)	1	1 (100,0 %)
Follow-up 9	1	1 (100,0 %)	0	0 (0,0 %)

(1) Anzahl der Patienten mit Baseline-Wert und mind. einem post-Baseline-Wert (inklusive Follow-up)
(2) Anteil der Patienten berücksichtigt Patienten, die einen Fragebogen ausgefüllt haben und die Anzahl der Patienten, die noch behandelt werden

Datenschnitt: 11/2018

Der Anteil der ausgefüllten Fragebögen lag in beiden Behandlungsarmen bis zum Ende der Behandlung zu fast allen Zeitpunkten bei 100 % (Tabelle 4-24).

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS aus ELOQUENT-3 (PRO-Analysepopulation)

	E-Pd			Pd			E-Pd vs. Pd	
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g (95 %-KI)
EQ-5D-VAS	54	65,6 (18,6)	-0,1 (2,6)	49	69,2 (20,9)	-2,2 (2,7)	2,1 [-3,2; 7,3]; 0,4402	0,15 [-0,24; 0,54]
<p>(1) MMRM mit Behandlungsunterschied zum Ausgangswert als primäre Variable und Behandlung und Erhebungszeitpunkt als feste Effekte verwendet. Wert zu Studienbeginn und die Stratifizierungsfaktoren (Anzahl der vorherigen Therapielinien und Krankheitsstadium zu Studienbeginn) dienen als Kovariate, der Erhebungszeitpunkt als wiederholte Messung und der Studientag als Zufallseffekt.</p> <p>Datenschnitt: 11/2018</p> <p>EQ-5D: <i>European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions</i>; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte mittlere Differenz; VAS: visueller Analogskalenwert</p>								

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

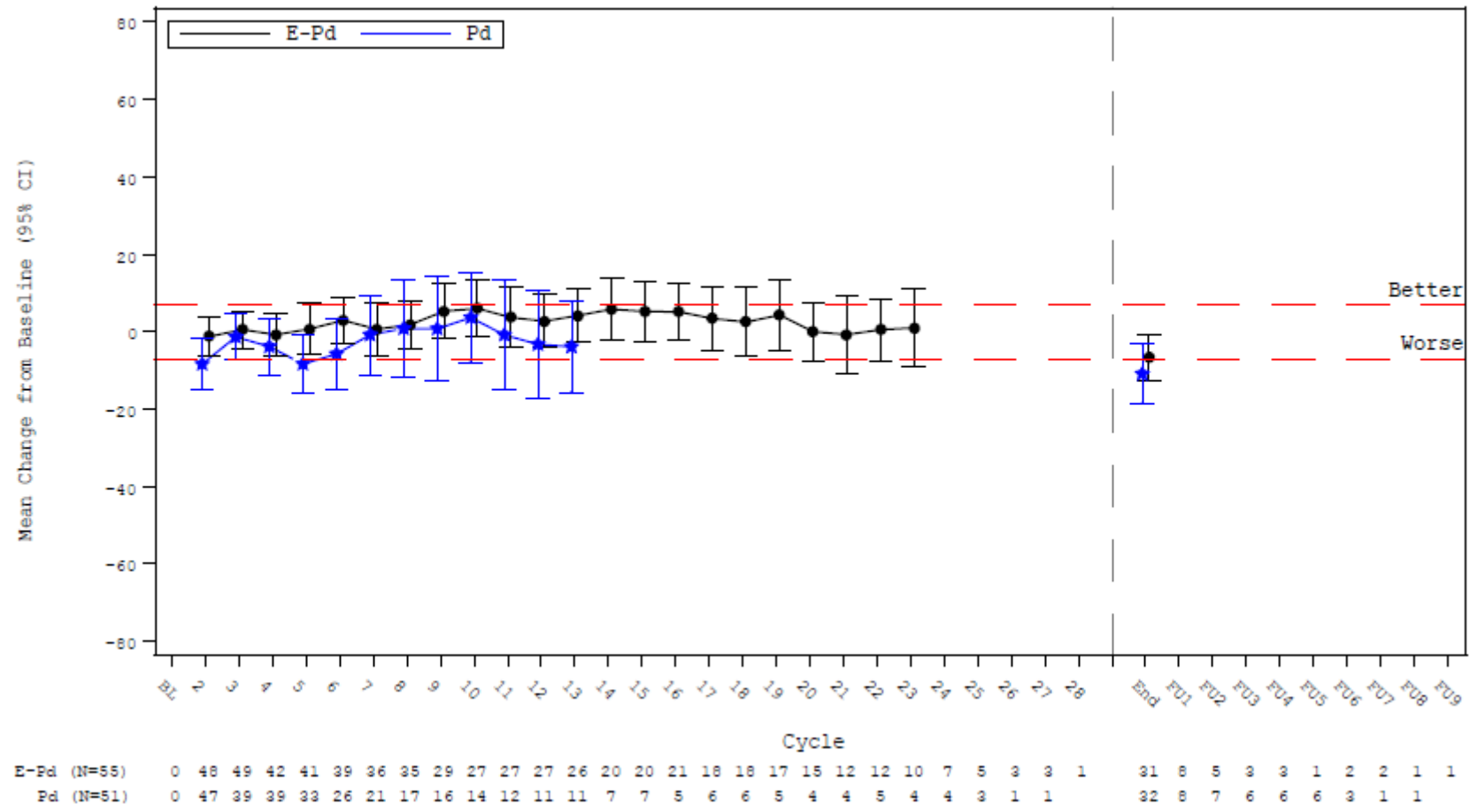


Abbildung 4-4: Zeitlicher Verlauf des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D VAS aus ELOQUENT-3; MID: 7 Punkte (Datenschnitt: 11/2018)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS zeigt die MMRM-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-25).

Der zeitliche Verlauf zeigt, dass unter der Behandlung mit E-Pd der Gesundheitszustand der Patienten stabil bleibt und keine relevanten Verschlechterungen oder Verbesserungen auftreten (Abbildung 4-4).

Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS

Tabelle 4-26: Sensitivitätsanalyse – Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D VAS aus ELOQUENT-3 (PRO-Analysepopulation)

E-Pd (N = 55)			Pd (N = 51)			E-Pd vs. Pd	
Pati- enten mit Ereignis n/N (%)	Zen- sierte Pati- enten n/N (%)	Median [95 % KI] ⁽¹⁾	Pati- enten mit Ereignis n/N (%)	Zen- sierte Pati- enten n/N (%)	Median [95 % KI] ⁽¹⁾	Hazard Ratio [95 % KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾
EQ-5D VAS (MID 7 Punkte)							
38/55 (69,1)	17/55 (30,9)	2,8 [1,9; 5,6]	34/51 (66,7)	17/51 (33,3)	1,1 [1,0; 2,8]	0,80 [0,50; 1,29]	0,3561
EQ-5D VAS (MID 10 Punkte)							
38/55 (69,1)	17/55 (30,9)	2,8 [1,9; 5,6]	33/51 (64,7)	18/51 (35,3)	1,1 [1,0; 2,9]	0,85 [0,53; 1,37]	0,4949
<p>(1) Kaplan-Meier-Schätzer. Das 2-seitige 95 %-KI wurde nach Brookmeyer-Crowley berechnet (log-log Transformation).</p> <p>(2) Cox-Modell stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Krankheitsstadium zu Studienbeginn.</p> <p>(3) Log-Rank Test stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Krankheitsstadium zu Studienbeginn.</p> <p>Datenschnitt: 11/2018</p> <p>EQ-5D VAS: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions visual analog scale KI: Konfidenzintervall; p-Wert: p-Wert des log-rank Tests; MID: <i>minimal important difference</i>; NE: nicht berechenbar</p>							

In der Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 7 Punkte bzw. 10 Punkte als untere bzw. obere Grenze der validierten MID zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen E-Pd und Pd (Tabelle 4-26). Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse bestätigt somit das Ergebnis der Hauptanalyse.

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

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

4.3.1.3.1.3 Morbidität – Gesundheitszustand gemäß MDASI-MM

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand gemäß MDASI-MM

Studie	Operationalisierung
CA204-125	<p>Der MDASI-MM ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Selbstbeurteilung von krebs- und therapiebedingten Symptomen. Verschiedene Kriterien können auf einer numerischen Bewertungsskala von 0 bis 10 bewertet werden. Zudem werden für das Multiple Myelom spezifische Symptome erfragt (Knochenschmerzen, Schwäche in den Muskeln, wunde Stellen in Mund/Rachen, Ausschlag, Konzentrationsschwierigkeiten, Verstopfung, Diarrhö).</p> <p>Der Fragebogen wird zu folgenden Zeitpunkten ausgefüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline (vor der Randomisierung) • Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus (4-wöchentlich) • Ende der Behandlung oder Austreten aus der Studie • Überlebens-Follow-up nach der Behandlung (telefonisch, alle 12 Wochen) <p>Zur Quantifizierung des Unterschieds der MDASI-MM zwischen den Behandlungsgruppen wird die mittlere Veränderung zwischen Baseline und Analysezeitpunkten ermittelt.</p> <p>Die Fragen 1-20 (13 core items + 7 MM-items) werden zur Ermittlung des Gesundheitszustands verwendet.</p>
MDASI-MM: <i>M.D. Anderson Symptom Inventory Multiple Myeloma module</i> ;	

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß MDASI-MM in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA 204-125	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die Rücklaufquote liegt bis zum Ende der Behandlung in beiden Behandlungsarmen zu fast allen Zeitpunkten bei $\geq 70\%$.

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

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

Tabelle 4-29: Rücklaufquote des MDASI-MM nach Erhebungszeitpunkt in ELOQUENT-3 (PRO-Analysepopulation)

Zyklus	E-Pd		Pd	
	Anzahl der Patienten unter E-Pd zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt	Anzahl/Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt, n (%) ⁽²⁾	Anzahl der Patienten unter Pd zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt	Anzahl/Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt, n (%) ⁽²⁾
Baseline + 1 weiterer Zeitpunkt ⁽¹⁾	60	49 (81,7 %)	56	41 (73,2 %)
Baseline	60	53 (88,3 %)	56	47 (83,9 %)
Zyklus 2	50	44 (88,0 %)	50	40 (80,0 %)
Zyklus 3	50	44 (88,0 %)	43	35 (81,4 %)
Zyklus 4	43	38 (88,4 %)	40	32 (80,0 %)
Zyklus 5	42	38 (90,5 %)	34	26 (76,5 %)
Zyklus 6	40	36 (90,0 %)	27	20 (74,1 %)

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

Zyklus	E-Pd		Pd	
	Anzahl der Patienten unter E-Pd zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt	Anzahl/Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt, n (%) ⁽²⁾	Anzahl der Patienten unter Pd zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt	Anzahl/Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt, n (%) ⁽²⁾
Zyklus 7	37	34 (91,9 %)	22	17 (77,3 %)
Zyklus 8	36	33 (91,7 %)	18	15 (83,3 %)
Zyklus 9	30	27 (90,0 %)	17	14 (82,4 %)
Zyklus 10	28	25 (89,3 %)	15	12 (80,0 %)
Zyklus 11	28	25 (89,3 %)	12	10 (83,3 %)
Zyklus 12	28	25 (89,3 %)	11	10 (90,9 %)
Zyklus 13	27	24 (88,9 %)	11	10 (90,9 %)
Zyklus 14	20	17 (85,0 %)	8	7 (87,5 %)
Zyklus 15	20	17 (85,0 %)	7	6 (85,7 %)
Zyklus 16	21	18 (85,7 %)	5	4 (80,0 %)
Zyklus 17	18	15 (83,3 %)	6	5 (83,3 %)
Zyklus 18	18	14 (77,8 %)	6	5 (83,3 %)
Zyklus 19	17	14 (82,4 %)	5	4 (80,0 %)
Zyklus 20	15	14 (93,3 %)	4	3 (75,0 %)
Zyklus 21	12	12 (100,0 %)	4	3 (75,0 %)
Zyklus 22	12	12 (100,0 %)	5	4 (80,0 %)
Zyklus 23	10	10 (100,0 %)	4	3 (75,0 %)
Zyklus 24	7	7 (100,0 %)	4	3 (75,0 %)
Zyklus 25	5	5 (100,0 %)	3	2 (66,7 %)
Zyklus 26	3	3 (100,0 %)	1	1 (100,0 %)
Zyklus 27	3	3 (100,0 %)	1	1 (100,0 %)
Zyklus 28	1	1 (100,0 %)	0	0 (0,0 %)
Ende der Behandlung	33	29 (87,9 %)	33	28 (84,8 %)
Follow-up 1	12	12 (100,0 %)	10	9 (90,0 %)
Follow-up 2	8	8 (100,0 %)	7	7 (100,0 %)
Follow-up 3	5	4 (80,0 %)	8	8 (100,0 %)
Follow-up 4	5	4 (80,0 %)	7	7 (100,0 %)
Follow-up 5	4	4 (100,0 %)	6	5 (83,3 %)
Follow-up 6	4	4 (100,0 %)	3	3 (100,0 %)
Follow-up 7	2	1 (50,0 %)	1	1 (100,0 %)
Follow-up 8	1	1 (100,0 %)	1	1 (100,0 %)

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

Zyklus	E-Pd		Pd	
	Anzahl der Patienten unter E-Pd zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt	Anzahl/Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt, n (%) ⁽²⁾	Anzahl der Patienten unter Pd zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt	Anzahl/Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt, n (%) ⁽²⁾
Follow-up 9	1	1 (100,0 %)	0	0 (0,0 %)

(1) Anzahl der Patienten mit Baseline-Wert und mind. einem post-Baseline-Wert (inklusive Follow-up)
(2) Anteil der Patienten berücksichtigt Patienten, die einen Fragebogen ausgefüllt haben und die Anzahl der Patienten, die noch behandelt werde
Datenschnitt: 11/2018

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß MDASI-MM aus ELOQUENT-3 (PRO-Analysepopulation)

	E-Pd (N = 49)		Pd (N = 41)		E-Pd vs. Pd	
	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g (95 %-KI)
Core Symptom Severity	1,7 (1,5)	0,6 (0,2)	1,7 (1,5)	0,4 (0,2)	0,2 [-0,2; 0,6]; 0,3884	0,18 [-0,24; 0,60]
Module Symptom Severity	1,2 (1,3)	0,8 (0,2)	1,4 (1,4)	0,5 (0,2)	0,3 [-0,1; 0,7]; 0,1947	0,27 [-0,15; 0,69]
Total symptom Severity	1,5 (1,4)	0,6 (0,2)	1,6 (1,4)	0,4 (0,2)	0,2 [-0,2; 0,6]; 0,2334	0,25 [-0,17; 0,66]

(1) MMRM mit Behandlungsunterschied zum Ausgangswert als primäre Variable und Erhebungszeitpunkt und Behandlung als feste Effekte. Wert zu Studienbeginn und die Stratifizierungsfaktoren (Anzahl der vorherigen Therapielinien und Krankheitsstadium zu Studienbeginn) dienen als Kovariate, der Erhebungszeitpunkt als wiederholte Messung und der Studientag als Zufallseffekt.
Datenschnitt: 11/2018
KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte mittlere Differenz; VAS: visueller Analogskalenwert

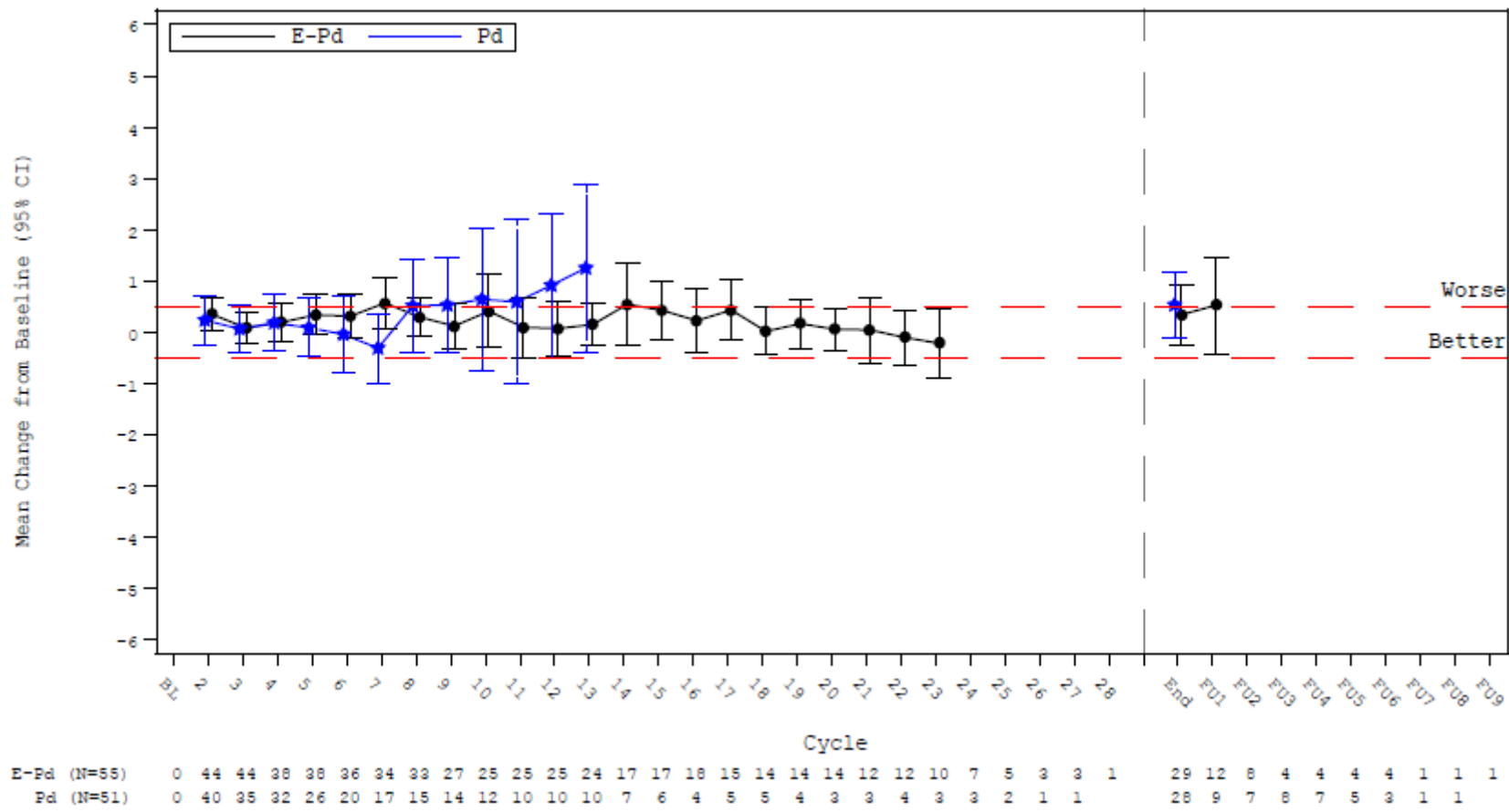


Abbildung 4-5: Zeitlicher Verlauf des Gesundheitszustands gemäß MDASI-MM (core symptom severity) aus ELOQUENT-3, MID: 0,5 basierend auf dem Standardfehler für MDASI-MM Subskalen und der Standardabweichung (Datenschnitt: 11/2018)

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

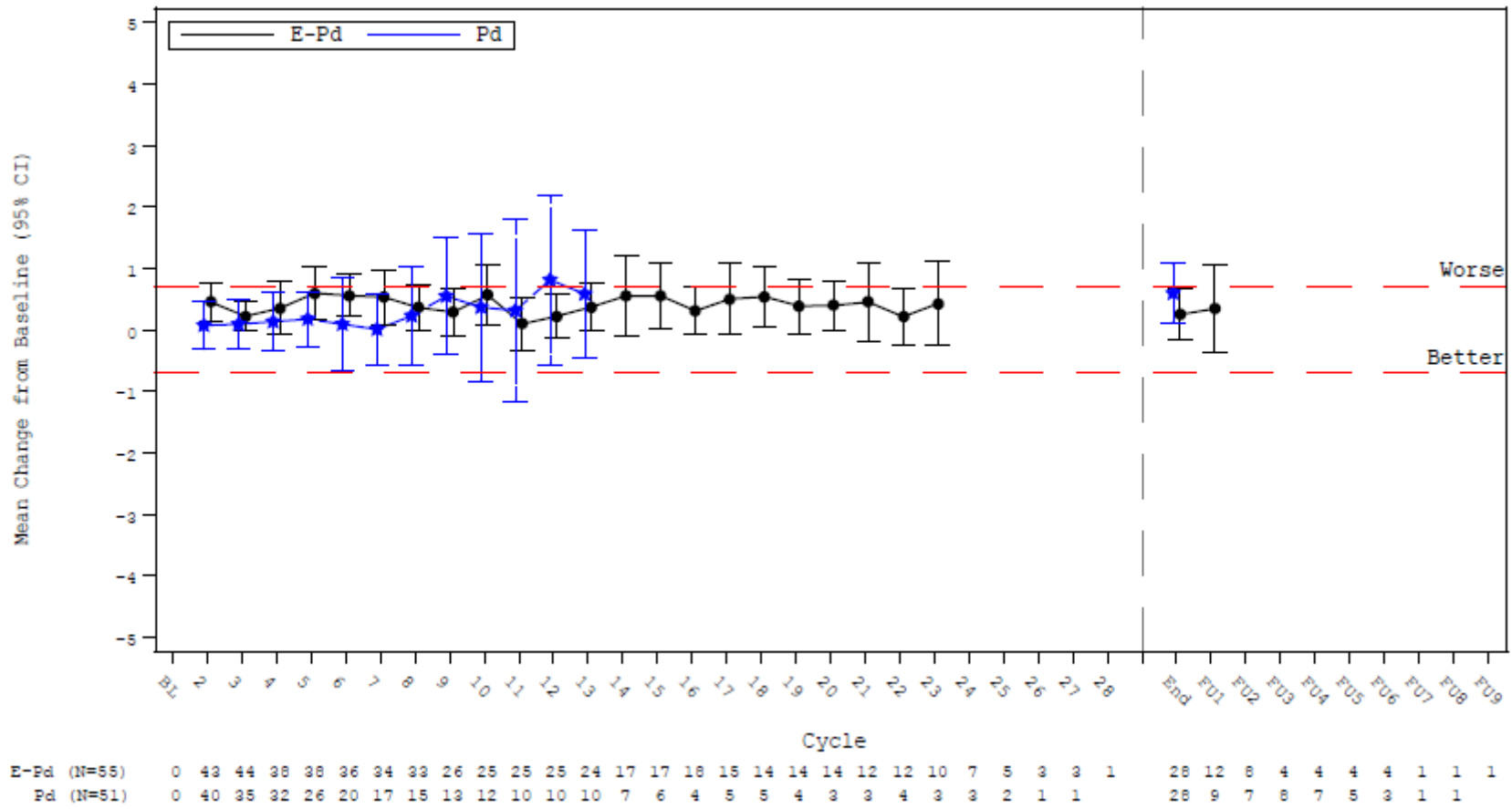


Abbildung 4-6: Zeitlicher Verlauf des Gesundheitszustands gemäß MDASI-MM (module symptom severity) aus ELOQUENT-3, MID: 0,7 basierend auf dem Standardfehler für MDASI-MM Subskalen und der Standardabweichung (Datenschnitt: 11/2018)

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

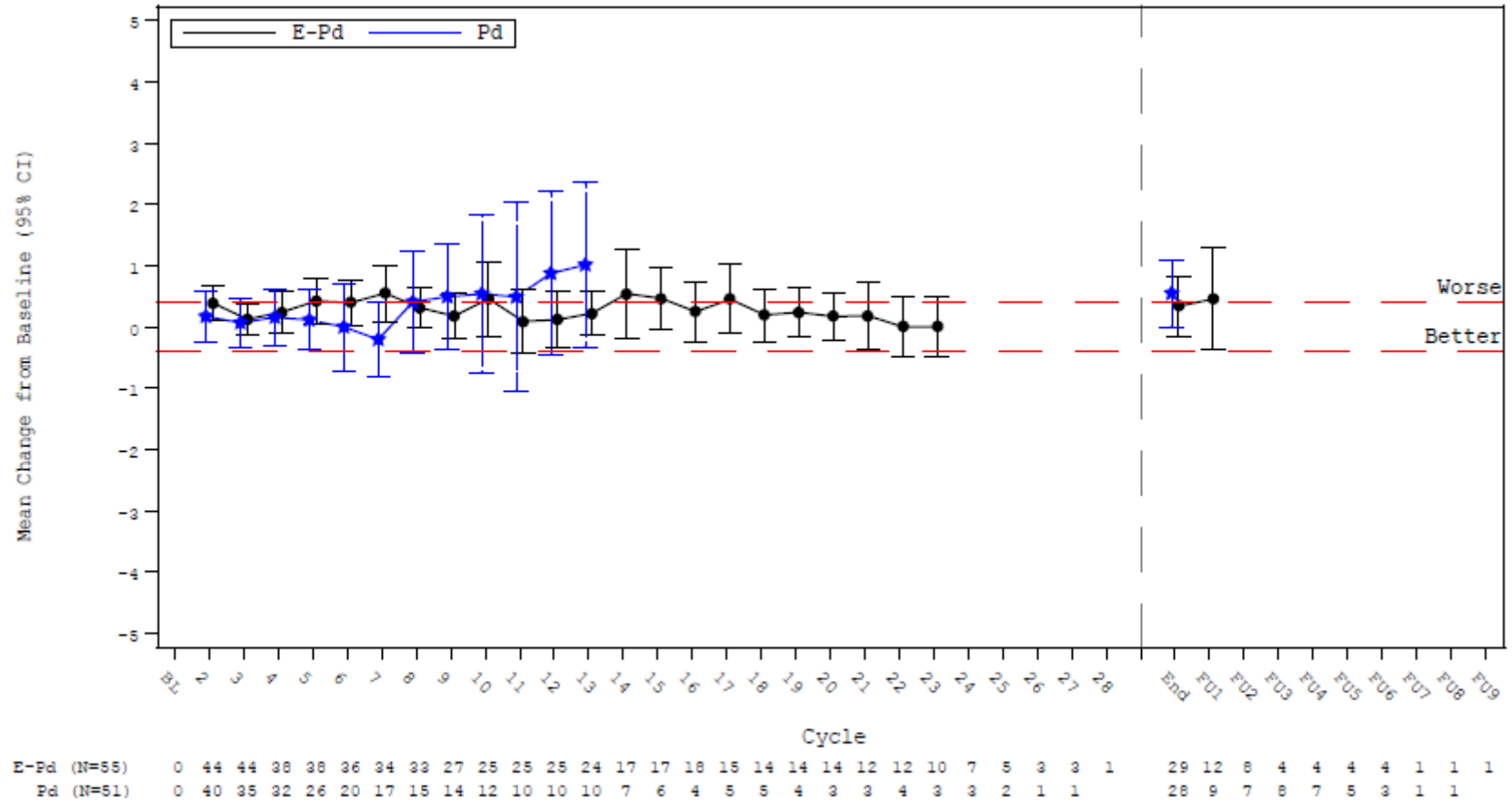


Abbildung 4-7: Zeitlicher Verlauf des Gesundheitszustands gemäß MDASI-MM (total symptom severity) aus ELOQUENT-3, MID: 0,4 basierend auf dem Standardfehler für MDASI-MM Subskalen und der Standardabweichung (Datenschnitt: 11/2018)

Der erste Teil des MDASI-MM erfasst die Krankheitsschwere der Patienten. Die MMRM-Analysen für den allgemeinen Gesundheitszustand (core symptom severity), die Multiples Myelom-spezifische Symptomatik (module symptom severity) und der Krankheitsschwere insgesamt (total symptom severity) zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-30).

Der zeitliche Verlauf zeigt, dass in beiden Behandlungsarmen der Gesundheitszustand der Patienten stabil bleibt und keine relevanten Verschlechterungen oder Verbesserungen auftreten (Abbildung 4-5, Abbildung 4-6, Abbildung 4-7).

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

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

4.3.1.3.1.4 Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß MDASI-MM

Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß MDASI-MM

Studie	Operationalisierung
CA204-125	<p>Der MDASI-MM ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Selbstbeurteilung von krebs- und therapiebedingten Symptomen. Verschiedene Kriterien können auf einer numerischen Bewertungsskala von 0 bis 10 bewertet werden. Zudem werden spezifisch für das Multiple Myelom Symptome erfragt (Knochenschmerzen, Schwäche in den Muskeln, wunde Stellen in Mund/Rachen, Ausschlag, Konzentrationsschwierigkeiten, Verstopfung, Diarrhö).</p> <p>Der Fragebogen wird zu folgenden Zeitpunkten ausgefüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline (vor der Randomisierung) • Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus (4-wöchentlich) • Ende der Behandlung oder Austreten aus der Studie • Überlebens-Follow-up nach der Behandlung (telefonisch, alle 12 Wochen) <p>Zur Quantifizierung des Unterschieds der MDASI-MM zwischen den Behandlungsgruppen wird die mittlere Veränderung zwischen Baseline und Analysezeitpunkten ermittelt.</p> <p>Die Fragen 21-27 werden zur Ermittlung der Lebensqualität verwendet.</p>
MDASI-MM: <i>M.D. Anderson Symptom Inventory Multiple Myeloma module</i> ;	

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß MDASI-MM in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA204-125	niedrig	nein	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Die Rücklaufquote liegt bis zum Ende der Behandlung in beiden Behandlungsarmen zu fast allen Zeitpunkten > 70 %.

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

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

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach MDASI-MM aus ELOQUENT-3 (PRO-Analysepopulation)

	E-Pd (N = 49)		Pd (N = 41)		E-Pd vs. Pd	
	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g (95 %-KI)
Symptom Interference	2,5 (2,7)	0,9 (0,3)	2,1 (2,0)	0,7 (0,4)	0,2 [-0,5; 0,9]; 0,6014	0,11 [-0,31; 0,52]
Activity Interference	2,6 (2,8)	1,2 (0,4)	2,8 (2,7)	0,8 (0,4)	0,4 [-0,4; 1,1]; 0,3660	0,19 [-0,23; 0,60]
Affective Interference	2,3 (2,7)	0,6 (0,3)	1,5 (1,6)	0,6 (0,3)	0,0 [-0,7; 0,7]; 0,9364	0,02 [-0,40; 0,43]

(1) MMRM mit Behandlungsunterschied zum Ausgangswert als primäre Variable und Erhebungszeitpunkt und Behandlung als feste Effekte verwendet. Wert zu Studienbeginn und die Stratifizierungsfaktoren (Anzahl der vorherigen Therapielinien und Krankheitsstadium zu Studienbeginn) dienen als Kovariate, der Erhebungszeitpunkt als wiederholte Messung und der Studientag als Zufallseffekt.

Datenschnitt: 11/2018

KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte mittlere Differenz; VAS: visueller Analogskalenwert

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

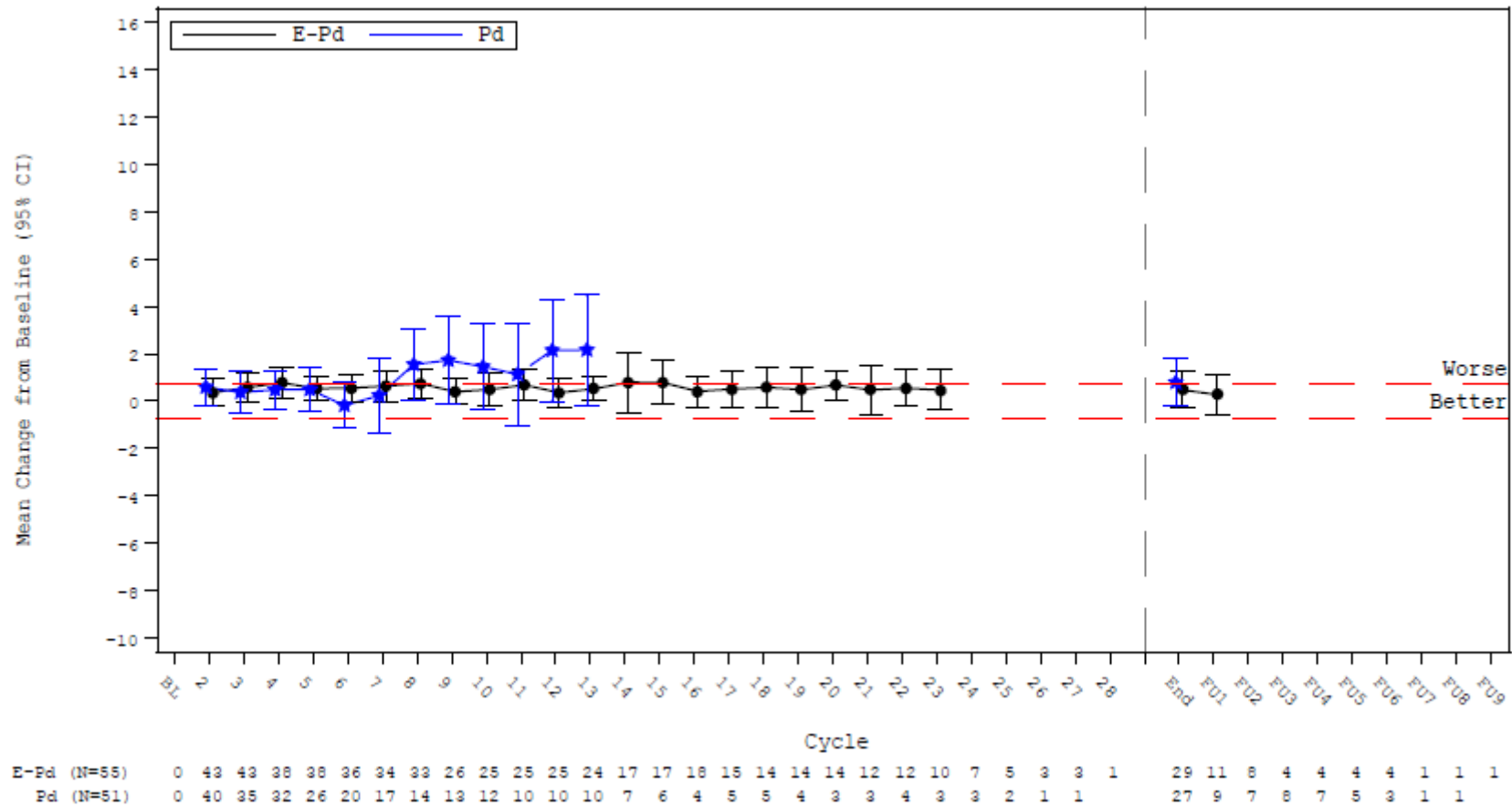


Abbildung 4-8: Zeitlicher Verlauf der Lebensqualität gemäß MDASI-MM (symptom interference) aus ELOQUENT-3, MID: 0,7 basierend auf dem Standardfehler für MDASI-MM Subskalen und der Standardabweichung (Datenschnitt: 11/2018)

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

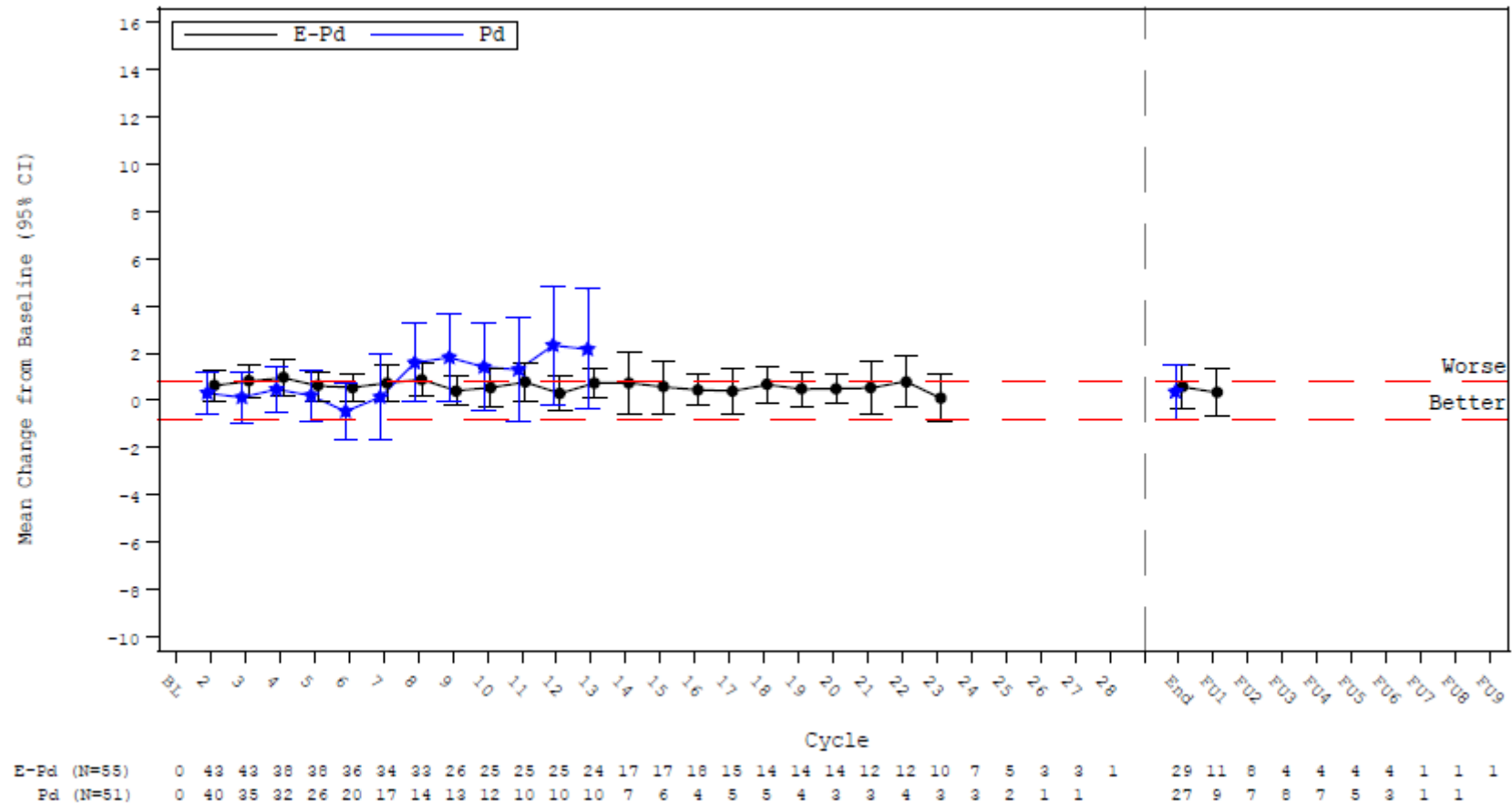


Abbildung 4-9: Zeitlicher Verlauf der Lebensqualität gemäß MDASI-MM (activity interference) aus ELOQUENT-3, MID: 0,8 basierend auf dem Standardfehler für MDASI-MM Subskalen und der Standardabweichung (Datenschnitt: 11/2018)

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

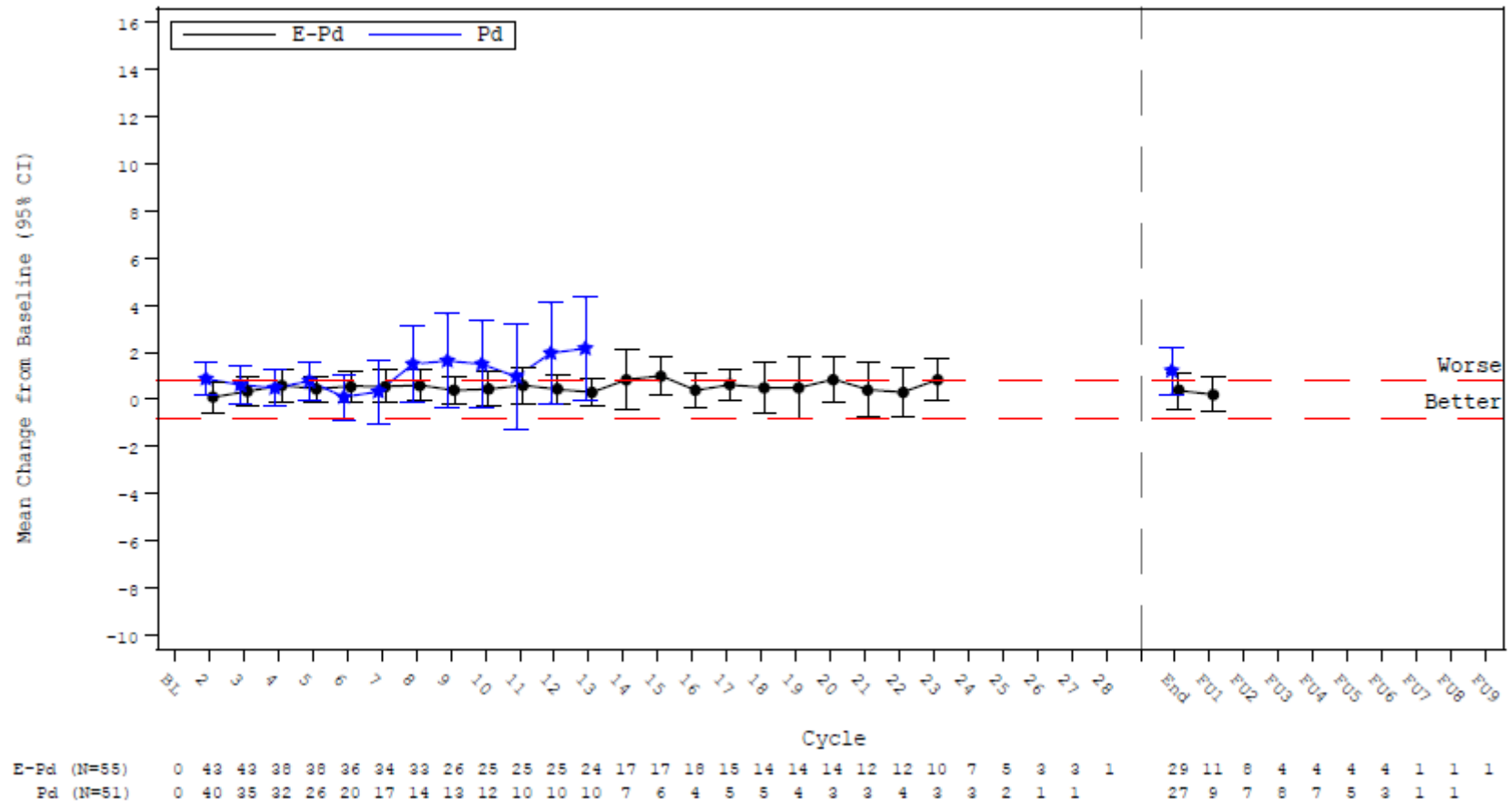


Abbildung 4-10: Zeitlicher Verlauf der Lebensqualität gemäß MDASI-MM (affective interference) aus ELOQUENT-3, MID: 0,8 basierend auf dem Standardfehler für MDASI-MM Subskalen und der Standardabweichung (Datenschnitt: 11/2018)

Der zweite Teil des MDASI-MM erfasst die krankheitsbedingte Alltagsbeeinträchtigung der Patienten. Die MMRM-Analysen für die Symptom-bedingte Beeinträchtigung (symptom interference), die Beeinträchtigung der Aktivität (activity interference) und die affektive Beeinträchtigung zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen E-Pd und Pd (Tabelle 4-33).

Der zeitliche Verlauf zeigt, dass in beiden Behandlungsarmen der Gesundheitszustand der Patienten stabil bleibt und keine relevanten Verschlechterungen oder Verbesserungen auftreten (Abbildung 4-8, Abbildung 4-9, Abbildung 4-10).

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

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

4.3.1.3.1.5 Verträglichkeit

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
CA204-125	<p>Bei der Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des unerwünschten Ereignisses (UE) werden alle UE berücksichtigt, die ab Beginn der Behandlung bis 60 Tage nach Erhalt der letzten Studienmedikation auftraten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analyse beruht auf den behandelten Patienten • Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 20.1 • UE auf PT-Ebene (kodiert nach MedDRA) werden bei einer Häufigkeit von $\geq 5\%$ (jegliche UE) bzw. $\geq 1\%$ (UE Grad 3-4, SUE, Therapieabbrüche wegen UE) in mindestens einer der Behandlungsgruppen dargestellt <p>Es werden die Ergebnisse zu folgenden UE dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Jegliches UE</u>: Ein UE war definiert als jegliche neu auftretende unerwünschte medizinische Ereignisse oder als Verschlechterung einer bestehenden Vorerkrankung unter Studienmedikation, und zwar unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation. • <u>UE mit einem Schweregrad von 3 bis 4</u> nach CTCAE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation <ul style="list-style-type: none"> ○ Der Schweregrad der UE wurde nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 3.0, des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert.

- Schwerwiegendes UE (SUE) unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation
 - Ein SUE war definiert als unerwünschtes medizinisches Ereignis, das unabhängig von der Dosis
 - zum Tod führte
 - lebensbedrohlich war (definiert durch das Risiko, dass das Ereignis zum Zeitpunkt seines Eintretens zum Tod führen konnte; die Definition schließt nicht das hypothetische Risiko ein, dass ein schwerwiegenderer Verlauf des Ereignisses zum Tode hätte führen können)
 - eine Krankenhausaufnahme erforderlich machte oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts verursachte (bestimmte Ausnahmen waren im Protokoll definiert)
 - in anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Invalidität resultierte
 - eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler war
 - ein wesentliches (unerwünschtes) medizinisches Ereignis war (definiert als medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich war oder zu Tod oder Krankenhauseinweisung geführt hat und das, gestützt auf medizinische und wissenschaftliche Beurteilung, den Studienteilnehmer/Patienten gefährdet hat oder eine Intervention erforderte [z.B. Medikation, chirurgischer Eingriff], um eine der hier aufgeführten schwerwiegenden Ereignisse zu vermeiden. Beispiele solcher Ereignisse schließen ein (sind aber nicht vollständig): die Behandlung auf einer Intensivstation oder die häusliche Behandlung eines allergischen Bronchospasmus; (relevante) Blutbildveränderungen oder Krampfanfälle, die nicht zu einer Hospitalisierung führen), potentiell durch das Arzneimittel hervorgerufene Leberinsuffizienz.
 - Vermutete Übertragung eines Infektionserregers (pathogen oder nicht pathogen) via Studienmedikation war ebenfalls ein SUE.
 - Nach Vorgabe des Sponsors (B-MS) war auch das Eintreten einer Schwangerschaft, Überdosierung, Krebserkrankung oder arzneimittelinduzierter Leberschaden als SUE anzusehen.
 - Nach Vorliegen der schriftlichen Einwilligung zur Studienteilnahme durch den Patienten mussten alle SUE erfasst werden, eingeschlossen solche, von denen ein Zusammenhang mit Protokoll-spezifischen Maßnahmen/Abläufen (Prozeduren) angenommen wurde. Ein SUE-Bericht war auch in dem Fall zu erstellen, in dem es Zweifel am Schweregrad (schwerwiegendes UE oder nicht) gab.
 - SUE mussten unabhängig davon, ob sie mit der Einnahme der Prüfsubstanz in Zusammenhang gebracht wurden oder nicht, dokumentiert und innerhalb 24 Stunden an BMS oder dessen Beauftragten berichtet werden, um die Erfüllung regulatorischer Anforderungen sicherzustellen.
- UE, das zum Abbruch der Behandlung führte (Therapieabbruch wegen UE) unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation

Folgende Preferred Terms, die eine Progression des Multiplen Myeloms darstellen, wurden in der Analyse nicht berücksichtigt:

- Malignant neoplasm progression (Progression einer malignen Neoplasie)
- Metastases to bone (Knochenmetastasen)
- Plasma cell leukaemia (Plasmazelleukämie)
- Plasma cell myeloma (Plasmazellmyelom)

Zusätzliche Analysen zur umfassenden Darstellung der Verträglichkeit:

- Inzidenzen von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse
 - Infusionsreaktionen (nach Einschätzung des Prüfarztes im kausalen Zusammenhang mit der Infusion von Elotuzumab stehendes UE)

<ul style="list-style-type: none"> ○ In zeitlichem Zusammenhang mit der Infusion auftretende, prädefinierte UE (prädefinierte UE, welche innerhalb von 24 Stunden nach Infusion beginnen; unabhängig vom kausalen Zusammenhang zur Infusion von Elotuzumab) ○ Opportunistische Infektionen
<p>CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; HR: Hazard Ratio; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; NCI: <i>National Cancer Institute</i>; PT: Bevorzugte Begriffe (<i>Preferred Terms</i>); UE: Unerwünschtes Ereignis; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); SUE: Schwerwiegende UE</p>

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA204-125 – jegliches UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
CA204-125 – UE Grad 3-4	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
CA204-125 – SUE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
CA204-125 – UE, das zum Therapieabbruch führte	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse;						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die fehlende Verblindung des Endpunkterhebers aufgrund des offenen Studiendesigns der ELOQUENT-3 Studie beeinflusst die Bewertung des Verzerrungspotentials der Endpunkte zur Verträglichkeit. Während die UE Grad 3-4 und SUE nach definierten Regeln/Kriterien objektiv erhoben wurden, kann die subjektive Beeinflussung bei jeglichen UE und Therapieabbrüchen wegen

UE aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten. Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, sodass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Abschließend wird das Verzerrungspotenzial für die UE Grad 3-4 und SUE als niedrig, das Verzerrungspotenzial für jegliche UE und Therapieabbruch wegen UE als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus ELOQUENT-3 (ohne Progress) (Behandelte Patienten)

E-Pd			Pd			E-Pd vs. Pd	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI] ⁽¹⁾	p(Ir) ⁽²⁾
Jegliches UE							
58/60 (96,7)	2/60 (3,3)	0,23 [0,10; 0,26]	53/55 (96,4)	2/55 (3,6)	0,10 [0,03; 0,26]	0,817 [0,554; 1,204]	0,3851
UE vom CTCAE-Grad 3-4							
39/60 (65,0)	21/60 (35,0)	5,22 [0,76; 10,15]	43/55 (78,2)	12/55 (21,8)	0,72 [0,69; 1,87]	0,624 [0,398; 0,976]	0,0397
Schwerwiegende UE (SUE)							
37/60 (61,7)	23/60 (38,3)	9,20 [3,35; 17,31]	28/55 (50,9)	27/55 (49,1)	7,23 [3,32; NE]	0,985 [0,590; 1,646]	0,9579
Therapieabbruch wegen UE							
11/60 (18,3)	49/60 (81,7)	NE [NE; NE]	12/55 (21,8)	43/55 (78,2)	NE [NE; NE]	0,628 [0,273; 1,444]	0,2696
<p>(1) Kaplan-Meier-Schätzer. Das 2-seitige 95 %-KI wurde nach Brookmeyer-Crowley berechnet (log-log Transformation). (2) Cox-Modell stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Krankheitsstadium zu Studienbeginn. (3) Log-Rank Test stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Krankheitsstadium zu Studienbeginn.</p> <p>Datenschnitt: 11/2018 CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; KI: Konfidenzintervall; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; NE: nicht berechenbar;</p>							

Für die Hauptanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung zeigen sich gegenüber der Therapie ohne Elotuzumab für die UE-Kategorien jegliches UE, SUE und Therapieabbruch wegen UE keine statistisch signifikanten Ergebnisse zugunsten der Kombinationstherapie E-Pd (Tabelle 4-36).

Für die UE vom CTCAE-Grad 3-4 zeigen sich statistisch signifikante Vorteile der Kombinationstherapie E-Pd gegenüber der Pd-Therapie: HR = 0,624; 95 %-KI: [0,398; 0,976]; p = 0,0397 (Tabelle 4-36). Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten im E-Pd-Arm beträgt 5,22 Monate (95 %-KI: [0,76; 10,15]), während im Pd-Arm die mediane Zeit bei 0,72 Monate (95 %-KI: [0,69; 1,87]) liegt.

UE von besonderem Interesse

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit (UE von besonderem Interesse) aus ELOQUENT-3 (Behandelte Patienten)

E-Pd (N = 60)			Pd (N = 55)			E-Pd vs. Pd	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI] ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI] ⁽¹⁾	Hazard Ratio [95 % KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾
Zeit bis zum UE von besonderem Interesse (Monate)							
8/60 (13,3)	52/60 (86,7)	NE [NE; NE]	5/55 (9,1)	50/55 (90,9)	NE [NE; NE]	1,605 [0,479; 5,374]	0,4390
Zeit bis zum UE „Infusionsreaktion“							
2/60 (3,3)	58/60 (96,7)	NE [NE; NE]	0/55 (0)	55/55 (100)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	0,1607
Zeit bis zum UE „opportunistische Infektionen“							
6/60 (10,0)	54/60 (60,0)	NE [NE; NE]	5/55 (9,1)	50/55 (90,9)	NE [NE; NE]	0,982 [0,293; 3,289]	0,9768
<p>(1) Kaplan-Meier-Schätzer. Das 2-seitige 95 %-KI wurde nach Brookmeyer-Crowley berechnet (log-log Transformation). (2) Cox-Modell stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Krankheitsstadium zu Studienbeginn. (3) Log-Rank Test stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Krankheitsstadium zu Studienbeginn.</p> <p>Datenschnitt: 11/2018 KI: Konfidenzintervall; p-Wert: p-Wert des log-rank Tests; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; NE: nicht berechenbar; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i></p>							

Die Analyse der UE von besonderem Interesse zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen E-Pd und Pd (Tabelle 4-37). Insgesamt zeigten nur wenige Patienten ein UE von besonderem Interesse (13,3 % vs. 9,1 %). Für die UE Infusionsreaktion von CTCAE Grad 3-4, schwerwiegende Infusionsreaktionen, Opportunistische Infektionen von CTCAE Grad 3-4 und schwerwiegende opportunistische Infektionen sind weder unter E-Pd noch unter Pd Ereignisse aufgetreten.

Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Verträglichkeit

Tabelle 4-38: Sensitivitätsanalyse - Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus ELOQUENT-3 (inkl. Progress) (Behandelte Patienten)

E-Pd (N = 60)			Pd (N = 57)			E-Pd vs. Pd	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI] ⁽¹⁾	Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI] ⁽¹⁾	Hazard Ratio [95 % KI] ⁽²⁾	p-Wert ⁽³⁾
Jegliches UE							
58/60 (96,7)	2/60 (3,3)	0,23 [0,10; 0,26]	53/55 (96,4)	2/55 (3,6)	0,10 [0,03; 0,26]	0,817 [0,554; 1,204]	0,3851
UE vom CTCAE-Grad 3-4							
39/60 (65,0)	21/60 (35,0)	5,22 [0,76; 10,15]	43/55 (78,2)	12/55 (21,8)	0,72 [0,69; 1,87]	0,624 [0,398; 0,976]	0,0397
SUE							
38/60 (63,3)	22/60 (36,7)	9,20 [3,12; 15,21]	32/55 (58,2)	23/55 (41,8)	5,09 [2,43; 18,60]	0,869 [0,531; 1,423]	0,5785
Therapieabbruch wegen UE							
11/60 (18,3)	49/60 (81,7)	NE [NE; NE]	14/55 (25,5)	41/55 (74,5)	NE [NE; NE]	0,545 [0,244; 1,216]	0,1325
<p>(1) Kaplan-Meier-Schätzer. Das 2-seitige 95 %-KI wurde nach Brookmeyer-Crowley berechnet (log-log Transformation).</p> <p>(2) Cox-Modell stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Krankheitsstadium zu Studienbeginn.</p> <p>(3) Log-Rank Test stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Krankheitsstadium zu Studienbeginn.</p> <p>Datenschnitt: 11/2018</p> <p>KI: Konfidenzintervall; p-Wert: p-Wert des log-rank Tests; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; NE: nicht berechenbar; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i></p>							

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse unterstützen die Ergebnisse der Hauptanalyse. Auch hier ist ein signifikanter Vorteil von E-Pd für die Zeit bis zum UE vom CTCAE-Grad 3-4 zu beobachten: HR = 0,624; 95 %-KI: [0,398; 0,976]; p = 0,0397 (Tabelle 4-38).

Die Zusatzanalysen bezüglich der Inzidenzen für häufige UE, UE Grad 3-4, SUE und Therapieabbruch wegen UE auf Ebene der SOC und PT werden im Anhang 4-G dargestellt.

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

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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

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

Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von quantitativen Merkmalen

Altersgruppe

Die Trennpunkte bei Altersgruppe I (< 75 Jahre vs. \geq 75 Jahre) orientieren sich an der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)-Leitlinie zur Berücksichtigung von geriatrischen Patienten in klinischen Studien [27]. Der Trennpunkt bei Altersgruppe II (< 65 Jahre vs. \geq 65 Jahre) orientiert sich an sozialrechtlichen Gegebenheiten [1]. Die Trennpunkte bei Altersgruppe III (< 65 Jahre vs. \geq 65 Jahre und < 75 Jahre vs. \geq 75 Jahre) fassen die Trennpunkte bei Altersgruppe I und II in eine Operationalisierung zusammen und wurden im Vorfeld festgelegt.

Ethnie und Region

Bei ELOQUENT-3 handelt es sich um eine internationale multizentrische Studie. Die Trennpunkte bei Ethnie wurden im Vorfeld festgelegt.

Baseline Laborwerte

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

Krankheitsschwere

Bei den Subgruppenmerkmalen der Krankheitsschwere ECOG-PS, Krankheitsstadium, Myelom Risikogruppe und zytogenetische Abnormalitäten wurden die Trennpunkte im Vorfeld definiert und orientieren sich an den medizinisch etablierten Einteilungen im Anwendungsgebiet.

Darstellung der Subgruppenanalysen

Für alle relevanten Endpunkte werden die Interaktions-p-Werte aller Tests der Subgruppenanalysen dargestellt. Ausschließlich die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert von $< 0,05$ werden anschließend wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben tabellarisch dargestellt.

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

Übersicht über die ausgewerteten Subgruppen

Tabelle 4-39: Übersicht der Interaktions-p-Wert der ausgewerteten Subgruppen für patientenrelevante Endpunkte

Subgruppen/ Endpunkte	OS	EQ-5D VAS	MDASI-MM: Core symptom severity	MDASI-MM: modul symptom	MDASI-MM: total symptom severity	MDASI-MM: symptom interference	MDASI-MM: activity interference	MDASI-MM: affective interference	UE	UE Grad 3-4	SUE	Abbruch wegen UE
Demographische Charakteristika												
Altersgruppe I (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	0,2766	0,4876	0,1084	0,0015	0,0215	0,3926	0,6485	0,2345	0,0431	0,5240	0,6742	0,4792
Altersgruppe II (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,7529	0,1997	0,9500	0,8281	0,9978	0,4479	0,4710	0,4845	0,0188	0,2170	0,3677	0,0860
Altersgruppe III (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre und < 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)	0,4083	0,4387	0,1769	0,0018	0,0311	0,6229	0,7625	0,4768	0,0318	0,4643	0,6629	0,2269
Ethnie (weiß vs. afroamerikanisch vs. asiatisch vs. andere)	0,9842	0,1031 ⁽¹⁾	0,6729 ⁽¹⁾	0,9724 ⁽¹⁾	0,7612 ⁽¹⁾	0,7566 ⁽¹⁾	0,9682 ⁽¹⁾	0,5754 ⁽¹⁾	0,1088	0,9855	0,8628	0,8065
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,7578	0,6642	0,6869	0,4507	0,8615	0,1131	0,1335	0,1592	0,0981	0,2739	0,3964	0,7905
Region (Nordamerika vs. Europa vs. Japan vs. Australien)	0,1669	0,0954 ⁽²⁾	0,6200 ⁽²⁾	0,8053 ⁽²⁾	0,6403 ⁽²⁾	0,4388 ⁽²⁾	0,4886 ⁽²⁾	0,4389 ⁽²⁾	0,1156	0,7648	0,7633	0,9932

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

Subgruppen/ Endpunkte	OS	EQ-5D VAS	MDASI-MM: Core symptom severity	MDASI-MM: modul symptom	MDASI-MM: total symptom severity	MDASI-MM: symptom interference	MDASI-MM: activity interference	MDASI-MM: affective interference	UE	UE Grad 3-4	SUE	Abbruch wegen UE
Krankheitsschwere / Prognosefaktoren												
ECOG-PS I (0-1 vs. 2)	0,6968	0,5108	0,4872	0,9479	0,4189	0,0628	0,0245	0,3022	0,9014	0,8239	0,1201	0,1872
ECOG-PS II (0 vs. ≥ 1)	0,4455	0,2357	0,1212	0,1677	0,0877	0,0452	0,0177	0,1878	0,3629	0,5518	0,5818	0,1985
Krankheitsstadium zu Studienbeginn (I-II vs. III)	0,7988	0,5771	0,2229	0,1138	0,1350	0,0145	0,0076	0,0725	0,1835	0,3765	0,5436	0,8339
β-2-Mikroglobulin zu Baseline (< 3,5 mg/L vs. ≥ 3,5 mg/L)	0,1646	0,9874	0,2349	0,3026	0,1784	0,2989	0,1746	0,6002	0,0941	0,8291	0,9023	0,0910
LDH zu Baseline (< 300 IU/L vs. ≥ 300 IU/L)	0,6282	0,7744	0,9596	0,4719	0,7132	0,3460	0,3934	0,4243	0,2919	0,8198	0,1723	0,5629
Kreatinin-Clearance zu Baseline (< 60 ml/min vs. ≥ 60 ml/min)	0,4206	0,8362	0,1355	0,0158	0,0449	0,1807	0,1663	0,3467	0,0237	0,0062	0,7546	0,8887
Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2-3 vs. ≥ 4)	0,2950	0,6204	0,0036	0,0136	0,0045	0,3008	0,1091	0,6637	0,4396	0,0082	0,5207	0,4286

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

Subgruppen/ Endpunkte	OS	EQ-5D VAS	MDASI-MM: Core symptom severity	MDASI-MM: modul symptom	MDASI-MM: total symptom severity	MDASI-MM: symptom interference	MDASI-MM: activity interference	MDASI-MM: affective interference	UE	UE Grad 3-4	SUE	Abbruch wegen UE
Vorangegangene Stammzelltherapie (ja vs. nein)	0,2244	0,7364	0,9991	0,3769	0,7369	0,9087	0,6941	0,7702	0,0914	0,6620	0,9018	0,7368
Myelom-Risikokategorie (hoch vs. niedrig vs. Standard vs. nicht ermittelbar)	0,6184	0,4582	0,5669	0,3842	0,5002	0,0684	0,0773	0,1014	0,6722	0,9924	0,6618	0,4035
Zytogenetische Abnormalitäten, FISH-Analyse T(4; 14) (ja vs. nein)	0,3113	0,1440	0,4340	0,5532	0,4270	0,0212	0,0119	0,0773	0,4292	0,5290	0,2633	0,9925
Zytogenetische Abnormalitäten, FISH-Analyse 1Q21 (ja vs. nein)	0,3588	0,9270	0,1929	0,4725	0,2293	0,9682	0,8044	0,7806	0,6288	0,2855	0,5730	0,7021
<p>p-Werte < 0,05 werden fett markiert (Effektmodifikation vorhanden).</p> <p>(1) Für diesen Interaktionstest wurden nur die Subgruppen weiß vs. asiatisch herangezogen.</p> <p>(2) Für diesen Interaktionstest wurden nur die Subgruppen Europa vs. Japan herangezogen.</p> <p>Datenschnitt: 11/2018</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D: EuroQol-five dimensions; MDASI-MM: MD Anderson Symptom Inventory for multiple myeloma; LDH: Laktatdehydrogenase; OS: overall survival; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>												

Subgruppenanalysen Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) liegen keine Hinweise für eine Effektmodifikation vor.

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

Subgruppenanalysen Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS liegen keine Hinweise für eine Effektmodifikation vor.

Subgruppenanalysen Gesundheitszustand gemäß MDASI-MM

Tabelle 4-40: Subgruppenanalysen für den Endpunkt core symptom severity gemäß MDASI-MM aus ELOQUENT-3

MDASI-MM Core symptom severity Subgruppen	E-Pd			Pd			E-Pd vs. Pd		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g (95 %-KI)	p-Wert des Interaktions-tests
Alle Patienten	49	1,7 (1,5)	0,6 (0,2)	41	1,7 (1,5)	0,4 (0,2)	0,2 [-0,2; 0,6]; 0,3884	0,18 [-0,24; 0,60]	
Anzahl der vorangegangenen Therapielinien									0,0036
2-3	27	1,7 (1,6)	0,6 (0,2)	27	1,8 (1,5)	-0,1 (0,2)	0,7 [0,2; 1,2] 0,0108	0,69 [0,14; 1,24]	
≥ 4	22	1,6 (1,3)	-0,1 (0,2)	14	1,7 (1,3)	0,5 (0,3)	-0,6 [-1,3; 0,1] 0,0842	-0,58 [-1,26; 0,11]	
<p>(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. (2) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).</p> <p>Datenschnitt: 11/2018</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MDASI-MM: <i>MD Anderson Symptom Inventory for multiple myeloma</i>; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte mittlere Differenz</p>									

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

Tabelle 4-41: Subgruppenanalysen für den Endpunkt module symptom severity gemäß MDASI-MM aus ELOQUENT-3

	E-Pd			Pd			E-Pd vs. Pd		
MDASI-MM Module symptom severity Subgruppen	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g (95 %-KI)	p-Wert des Interaktions- tests
Alle Patienten	49	1,2 (1,3)	0,8 (0,2)	41	1,4 (1,4)	0,5 (0,2)	0,3 [-0,1; 0,7]; 0,1947	0,27 [-0,15; 0,69]	
Altersgruppe I									0,0015
< 75 Jahre	36	1,2 (1,3)	0,4 (0,2)	31	1,0 (1,1)	0,4 (0,2)	-0,1 [-0,5; 0,4]; 0,7392	-0,08 [-0,56; 0,40]	
≥ 75 Jahre	13	1,0 (1,1)	0,7 (0,3)	10	2,5 (1,4)	-0,8 (0,3)	1,5 [0,7; 2,3]; 0,0005	1,44 [0,51; 2,36]	
Altersgruppe III									0,0018
< 65 Jahre	15	1,1 (1,4)	0,3 (0,2)	15	1,3 (1,2)	0,1 (0,2)	0,2 [-0,4; 0,9]; 0,4804	0,25 [-0,47; 0,97]	
≥ 65 Jahre und < 75 Jahre	21	1,4 (1,3)	0,4 (0,2)	16	0,7 (1,0)	0,8 (0,2)	-0,4 [-1,0; 0,2]; 0,1997	-0,41 [-1,07; 0,24]	
≥ 75 Jahre	13	1,0 (1,1)	0,7 (0,3)	10	2,5 (1,4)	-0,8 (0,3)	1,5 [0,7; 2,3]; 0,0003	1,50 [0,57; 2,43]	
Kreatinin-Clearance zu Baseline									0,0158
< 60 ml/min	13	1,3 (1,3)	0,8 (0,3)	13	2,5 (1,6)	-0,3 (0,3)	1,1 [0,3; 1,9] 0,0053	1,07 [0,25; 1,89]	
≥ 60 ml/min	35	1,2 (1,3)	0,3 (0,2)	28	0,8 (0,8)	0,4 (0,2)	0,0 [-0,5; 0,5] 0,9010	-0,03 [-0,53; 0,47]	
Anzahl der vorangegangenen Therapielinien									0,0136
2-3	27	1,3 (1,5)	0,7 (0,2)	27	1,3 (1,3)	0,0 (0,2)	0,7 [0,2; 1,2] 0,0094	0,70 [0,15; 1,25]	
≥ 4	22	1,0 (0,9)	0,2 (0,2)	14	1,4 (1,5)	0,6 (0,3)	-0,4 [-1,0; 0,3] 0,2721	-0,36 [-1,04; 0,31]	
(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. (2) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden).									

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

	E-Pd			Pd			E-Pd vs. Pd		
MDASI-MM Module symptom severity Subgruppen	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g (95 %-KI)	p-Wert des Interaktions- tests
Datenschnitt: 11/2018									
KI: Konfidenzintervall; MDASI-MM: <i>MD Anderson Symptom Inventory for multiple myeloma</i> ; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte mittlere Differenz									

Tabelle 4-42: Subgruppenanalysen für den Endpunkt total symptom severity gemäß MDASI-MM aus ELOQUENT-3

	E-Pd			Pd			E-Pd vs. Pd		
MDASI-MM total symptom severity Subgruppen	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g (95 %-KI)	p-Wert des Interaktions- tests
Alle Patienten	49	1,5 (1,4)	0,6 (0,2)	41	1,6 (1,4)	0,4 (0,2)	0,2 [-0,2; 0,6]; 0,2334	0,25 [-0,17; 0,66]	
Altersgruppe I									0,0215
< 75 Jahre	36	1,5 (1,4)	0,3 (0,2)	31	1,3 (1,2)	0,3 (0,2)	0,0 [-0,5; 0,4]; 0,9561	-0,01 [-0,49; 0,47]	
≥ 75 Jahre	13	1,4 (1,2)	0,5 (0,3)	10	2,5 (1,4)	-0,5 (0,3)	1,1 [0,3; 1,9]; 0,0091	1,07 [0,19; 1,95]	
Altersgruppe III									0,0311
< 65 Jahre	15	1,3 (1,5)	0,3 (0,2)	15	1,5 (1,2)	0,0 (0,2)	0,3 [-0,4; 0,9]; 0,4464	0,27 [-0,45; 0,99]	
≥ 65 Jahre und < 75 Jahre	21	1,8 (1,4)	0,4 (0,2)	16	1,1 (1,2)	0,7 (0,2)	-0,3 [-0,9; 0,3]; 0,3594	-0,29 [-0,95; 0,36]	

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

MDASI-MM total symptom severity Subgruppen	E-Pd			Pd			E-Pd vs. Pd		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g (95 %-KI)	p-Wert des Interaktions-tests
≥ 75 Jahre	13	1,4 (1,2)	0,5 (0,3)	10	2,5 (1,4)	-0,5 (0,3)	1,1 [0,3; 1,9]; 0,0075	1,09 [0,21; 1,98]	
Kreatinin-Clearance zu Baseline									0,0449
< 60 ml/min	13	1,7 (1,3)	0,6 (0,3)	13	2,7 (1,4)	-0,3 (0,3)	0,9 [0,2; 1,7]; 0,0184	0,90 [0,09; 1,71]	
≥ 60 ml/min	35	1,5 (1,4)	0,3 (0,2)	28	1,1 (1,0)	0,3 (0,2)	0,0 [-0,5; 0,5]; 0,9660	-0,01 [-0,51; 0,49]	
Anzahl der vorangegangenen Therapielinien									0,0045
2-3	27	1,6 (1,6)	0,6 (0,2)	27	1,6 (1,4)	-0,1 (0,2)	0,7 [0,2; 1,2]; 0,0058	0,75 [0,20; 1,30]	
≥ 4	22	1,4 (1,1)	0,1 (0,2)	14	1,6 (1,3)	0,5 (0,2)	-0,5 [-1,1; 0,2]; 0,1444	-0,49 [-1,16; 0,19]	
(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. (2) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden). Datenschnitt: 11/2018 KI: Konfidenzintervall; MDASI-MM: <i>MD Anderson Symptom Inventory for multiple myeloma</i> ; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte mittlere Differenz									

Fazit Endpunkt Gesundheitszustand gemäß MDASI-MM

Für die Subgruppenanalysen „Altersgruppe I“, „Altersgruppe II“ und „Kreatinin-Clearance zu Baseline“ liegt mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 eine Effektmodifikation für die Skalen module symptom severity und total symptom severity vor. Für die Subgruppenanalyse „Anzahl der vorangegangenen Therapielinien“ liegt mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 eine Effektmodifikation für die Skalen core symptom severity, module symptom severity und total symptom severity vor.

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

Für die Subskala core symptom severity zeigt sich in den Subgruppen „Anzahl der vorangegangenen Therapielinien“ analog zur Gesamtpopulation kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Subskala module symptom severity zeigen die Subgruppen „Alter ≥ 75 Jahre“ und „Kreatinin-Clearance < 60 ml/min“ klinisch relevante Effekte zuungunsten der E-Pd-Dreifachkombination. Die Anzahl der Patienten in den beiden Subgruppen ist allerdings sehr klein, sodass die Interaktion nicht adäquat interpretierbar ist. Daher wird der Zusatznutzen nicht separat nach diesen Subgruppen abgeleitet. Die übrigen Subgruppen zeigen analog zur Gesamtpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Subskala total symptom severity zeigt die Subgruppe „Alter ≥ 75 Jahre“ bei der Altersgruppe III einen klinisch relevanten Effekt zuungunsten der E-Pd-Kombinationstherapie. Auch hier ist die Interaktion aufgrund der geringen Patientenzahl nicht adäquat interpretierbar, und in der Altersgruppe I mit nur zwei Kategorien zeigt die Subgruppe keinen klinisch relevanten Effekt bei der standardisierten Mittelwertsdifferenz nach Hedges‘ g. Daher wird der Zusatznutzen nicht separat nach diesen Subgruppen abgeleitet. Die übrigen Subgruppen zeigen analog zur Gesamtpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

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

Subgruppenanalysen Lebensqualität gemäß MDASI-MM

Tabelle 4-43: Subgruppenanalysen für den Endpunkt symptom interference gemäß MDASI-MM aus ELOQUENT-3

MDASI-MM symptom interference Subgruppen	E-Pd			Pd			E-Pd vs. Pd		
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges‘ g (95 %-KI)	p-Wert des Interaktions-tests
Alle Patienten	49	2,5 (2,7)	0,9 (0,3)	41	2,1 (2,0)	0,7 (0,4)	0,2 [-0,5; 0,9]; 0,6014	0,11 [-0,31; 0,52]	
Krankheitsstadium zu Studienbeginn									0,0145
I-II	43	2,5 (2,8)	0,5 (0,3)	36	1,9 (1,8)	0,6 (0,3)	-0,1 [-0,8; 0,6]; 0,7627	-0,07 [-0,51; 0,38]	
III	6	2,3 (1,7)	2,0 (0,7)	5	4,0 (2,5)	-0,6 (0,8)	2,6 [0,6; 4,6]; 0,0124	1,39 [0,07; 2,72]	

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

	E-Pd			Pd			E-Pd vs. Pd		
MDASI-MM symptom interference Subgruppen	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g (95 %-KI)	p-Wert des Interaktions-tests
ECOG-PS II									0,0452
0	25	1,7 (2,4)	0,1 (0,3)	20	1,4 (1,4)	0,6 (0,4)	-0,4 [-1,4; 0,5]; 0,3638	-0,27 [-0,86; 0,33]	
≥1	24	3,2 (2,7)	1,4 (0,3)	21	2,8 (2,3)	0,5 (0,4)	0,9 [0,0; 1,9]; 0,0534	0,57 [-0,03; 1,16]	
Zytogenetische Abnormalitäten, FISH-Analyse T(4; 14)									0,0212
Ja	6	2,9 (4,2)	-0,8 (0,7)	6	2,0 (2,6)	1,3 (0,7)	-2,1 [-4,0; -0,2]; 0,0309	-1,15 [-2,38; 0,07]	
Nein	35	2,6 (2,5)	1,0 (0,3)	28	2,1 (1,9)	0,6 (0,3)	0,3 [-0,5; 1,2]; 0,4091	0,20 [-0,29; 0,70]	
(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. (2) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden). Datenschnitt: 11/2018 KI: Konfidenzintervall; MDASI-MM: <i>MD Anderson Symptom Inventory for multiple myeloma</i> ; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte mittlere Differenz									

Tabelle 4-44: Subgruppenanalysen für den Endpunkt activity interference gemäß MDASI-MM aus ELOQUENT-3

	E-Pd			Pd			E-Pd vs. Pd		
MDASI-MM activity interference Subgruppen	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g (95 %-KI)	p-Wert des Interaktions-tests
Alle Patienten	49	2,6 (2,8)	1,2 (0,4)	41	2,8 (2,7)	0,8 (0,4)	0,4 [-0,4; 1,1]; 0,3660	0,19 [-0,23; 0,60]	

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

	E-Pd			Pd			E-Pd vs. Pd		
MDASI-MM activity interference Subgruppen	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (SE) ⁽¹⁾	Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert ⁽¹⁾	SMD als Hedges' g (95 %-KI)	p-Wert des Interaktions-tests
Krankheitsstadium zu Studienbeginn									0,0076
I-II	43	2,6 (2,9)	0,6 (0,3)	36	2,4 (2,5)	0,6 (0,3)	0,0 [-0,8; 0,8]; 0,9532	0,01 [-0,43; 0,46]	
III	6	2,4 (2,5)	2,6 (0,7)	5	5,3 (3,3)	-0,7 (0,9)	3,3 [1,1; 5,6]; 0,0044	1,59 [0,23; 2,95]	
ECOG-PS I									0,0245
0-1	45	2,5 (2,8)	0,7 (0,3)	36	2,3 (2,4)	0,6 (0,3)	0,1 [-0,7; 0,9]; 0,7449	0,07 [-0,37; 0,51]	
2	4	4,1 (2,8)	2,7 (1,0)	5	6,3 (2,8)	-0,5 (0,9)	3,2 [0,7; 5,8]; 0,0139	1,47 [-0,01; 2,96]	
ECOG-PS II									0,0177
0	25	1,8 (2,4)	0,1 (0,4)	20	1,7 (1,8)	0,6 (0,4)	-0,5 [-1,6; 0,6]; 0,3591	-0,27 [-0,86; 0,32]	
≥1	24	3,5 (3,0)	1,7 (0,4)	21	3,8 (3,1)	0,4 (0,4)	1,3 [0,3; 2,4]; 0,0144	0,72 [0,12; 1,33]	
Zytogenetische Abnormalitäten, FISH-Analyse T(4; 14)									0,0119
Ja	6	2,8 (4,2)	-0,7 (0,7)	6	2,4 (3,2)	1,7 (0,8)	-2,4 [-4,5; -0,3]; 0,0255	-1,20 [-2,42; 0,03]	
Nein	35	2,8 (2,8)	1,1 (0,3)	28	2,7 (2,5)	0,6 (0,4)	0,6 [-0,4; 1,5]; 0,2252	0,30 [-0,20; 0,80]	
(1) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt, Subgruppenmerkmal und Interaktion von Behandlung und Subgruppenmerkmal als feste Effekte. (2) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden). Datenschnitt: 11/2018 KI: Konfidenzintervall; MDASI-MM: <i>MD Anderson Symptom Inventory for multiple myeloma</i> ; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte mittlere Differenz									

Fazit Endpunkt Lebensqualität gemäß MDASI-MM

Für die Subgruppenanalysen „Krankheitsstadium zu Studienbeginn“, „ECOG-PS II“ und „Zytogenetische Abnormalitäten FISH-Analyse T(4;14)“ liegt mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ eine Effektmodifikation für die Skala symptom interference vor. Die einzelnen Subgruppen zeigen analog zur Gesamtpopulation jedoch keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Subgruppenanalysen „Krankheitsstadium zu Studienbeginn“, „ECOG-PS I“, „ECOG-PS II“ und „Zytogenetische Abnormalitäten FISH-Analyse T(4;14)“ liegt mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ eine Effektmodifikation für die Skala activity interference vor.

Die Subgruppe „Krankheitsstadium III“ zeigt einen klinisch relevanten Effekt zuungunsten der E-Pd-Dreifachkombination. Die Anzahl der Patienten in dieser Subgruppe ist allerdings sehr klein, sodass die Interaktion nicht adäquat interpretierbar ist. Daher wird der Zusatznutzen nicht separat nach diesen Subgruppen abgeleitet. Die übrigen Subgruppen zeigen analog zur gesamten PRO-Population keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

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

Subgruppenanalysen Verträglichkeit

Tabelle 4-45: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Jegliches UE aus ELOQUENT-3 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

Jegliches UE Subgruppen	E-Pd			Pd			E-Pd vs. Pd	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR (95 %-KI) ^{(1) (2)} p-Wert	p-Wert des Interaktionstests ⁽³⁾⁽⁴⁾
Alle Patienten	60	58 (96,7)	0,23 [0,10; 0,26]	55	53 (96,4)	0,10 [0,03; 0,26]	0,866 [0,596; 1,259]; 0,5266	
Altersgruppe I								0,0431
< 75 Jahre	47	45 (95,7)	0,23 [0,10; 0,43]	43	42 (97,7)	0,07 [0,03; 0,20]	0,692 [0,451; 1,061]; 0,1144	

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

Jegliches UE Subgruppen	E-Pd			Pd			E-Pd vs. Pd	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR (95 %-KI) ^{(1) (2)} p-Wert	p-Wert des Interaktions-tests ⁽³⁾⁽⁴⁾
≥ 75 Jahre	13	13 (100,0)	0,23 [0,03; 0,26]	12	11 (91,7)	0,34 [0,03; 0,69]	1,915 [0,826; 4,439]; 0,1262	
Altersgruppe II								0,0188
< 65 Jahre	22	21 (95,5)	0,34 [0,03; 0,66]	21	21 (100,0)	0,07 [0,03; 0,10]	0,508 [0,269; 0,961]; 0,0370	
≥ 65 Jahre	38	37 (97,4)	0,23 [0,10; 0,26]	34	32 (94,1)	0,26 [0,03; 0,43]	1,260 [0,778; 2,038]; 0,2806	
Altersgruppe III								0,0318
< 65 Jahre	22	21 (95,5)	0,34 [0,03; 0,66]	21	21 (100,0)	0,07 [0,03; 0,10]	0,508 [0,269; 0,961]; 0,0370	
≥ 65 Jahre und < 75 Jahre	25	24 (96,0)	0,23 [0,10; 0,33]	22	21 (95,5)	0,13 [0,03; 0,33]	1,011 [0,558; 1,833]; 0,8457	
≥ 75 Jahre	13	13 (100,0)	0,23 [0,03; 0,26]	12	11 (91,7)	0,34 [0,03; 0,69]	1,915 [0,826; 4,439]; 0,1262	
Kreatinin-Clearance zu Baseline								0,0237
< 60 ml/min	14	14 (100,0)	0,08 [0,03; 0,26]	16	15 (93,8)	0,26 [0,03; 0,62]	2,113 (0,957; 4,666); 0,0559	
≥ 60 ml/min	45	43 (95,6)	0,23 [0,10; 0,46]	39	38 (97,4)	0,07 [0,03; 0,26]	0,683 (0,438; 1,065); 0,1190	
UE (ohne Progress) (1) Unstratifiziertes Cox-Modell. (2) Unstratifizierter Log-rank Test. (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. (4) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden). Datenschnitt: 11/2018 HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; UE: Unerwünschtes Ereignis								

Tabelle 4-46: Subgruppenanalysen für den Endpunkt UE Grad 3-4 aus ELOQUENT-3 – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

UE Grad 3-4 Subgruppen	E-Pd			Pd			E-Pd vs. Pd	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten [95 %-KI]	HR (95 %-KI) ^{(1) (2)} p-Wert	p-Wert des Interaktionstests ⁽³⁾⁽⁴⁾
Alle Patienten	60	39 (65,0)	5,22 [0,76; 10,15]	55	43 (78,2)	0,72 [0,69; 2,00]	0,633 [0,409; 0,982]; 0,0429	
Kreatinin-Clearance zu Baseline								0,0062
< 60 ml/min	14	11 (78,6)	0,59 [0,23; 0,76]	16	11 (68,8)	0,72 [0,62; NE]	1,628 [0,701; 3,781]; 0,2309	
≥ 60 ml/min	45	27 (60,0)	9,20 [2,96; 17,31]	39	32 (82,1)	1,18 [0,49; 2,40]	0,458 [0,271; 0,772]; 0,0030	
Anzahl der vorangegangenen Therapielinien								0,0082
2-3	35	20 (57,1)	7,89 [1,54; NE]	35	31 (88,6)	0,72 [0,62; 1,41]	0,389 [0,219; 0,692]; 0,0010	
≥ 4	25	19 (76,0)	1,22 [0,53; 10,12]	20	12 (60,0)	2,40 [0,49; NE]	1,332 [0,645; 2,751]; 0,4328	
UE (ohne Progress) (1) Unstratifiziertes Cox-Modell. (2) Unstratifizierter Log-rank Test. (3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. (4) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert (Effektmodifikation vorhanden). Datenschnitt: 11/2018 HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der ausgewerteten Patienten; UE: Unerwünschtes Ereignis								

Fazit Endpunkt Verträglichkeit

Für die Subgruppenanalyse „Altersgruppe I“, „Altersgruppe II“, „Altersgruppe III“ und „Kreatinin-Clearance zu Baseline“ liegt mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05 eine Effektmodifikation für den Endpunkt jegliches UE vor. Die Subgruppe < 65 Jahre zeigt ein

statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten der Kombinationstherapie E-Pd. Die übrigen Subgruppen zeigen analog zur Gesamtpopulation keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Subgruppen „Kreatinin-Clearance zu Baseline“ und „Anzahl der vorangegangene Therapielinien“ liegen mit einem p-Wert für den Interaktionsterm von $< 0,05$ Effektmodifikationen für den Endpunkt UE Grad 3-4 vor. Die beiden Subgruppen „Kreatinin-Clearance ≥ 60 ml/min“ und „2-3 vorangegangene Therapielinien“ zeigen analog zur Gesamtpopulation jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von E-Pd. Die Subgruppen „Kreatinin-Clearance < 60 ml/min“ und „ ≥ 4 vorangegangene Therapielinien“ zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Patientenzahlen sind jedoch recht klein, sodass die Interaktionen schwer zu interpretieren sind. Daher wird der Zusatznutzen nicht separat nach diesen Subgruppen abgeleitet.

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

4.3.1.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Für die Nutzenbewertung der Dreifachkombination E-Pd zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom wird im vorliegenden Dossier die Zulassungsstudie ELOQUENT-3 herangezogen.

In der randomisierten, multizentrischen, aktiv-kontrollierten Phase-II-Studie wird der klinische Nutzen und die Verträglichkeit von E-Pd im Vergleich zu Pd bei Patienten untersucht, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie einen Progress gezeigt haben. In dem Dossier wird der zu diesem Zeitpunkt vorliegende letzte Datenschnitt präsentiert, der im Rahmen des Zulassungsverfahrens auf Nachfrage der EMA erhoben wurde.

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie mit Elotuzumab: HR = 0,540 (95 %-KI: [0,302; 0,963]; p = 0,0342). Dies bedeutet, dass das Mortalitätsrisiko durch die zusätzliche Gabe von Elotuzumab gegenüber dem alleinigen Einsatz von Pd um 46 % gesenkt wird. Hierbei handelt es sich um eine therapeutisch relevante Verbesserung der Prognose für Patienten in der Rezidivsituation des Multiplen Myeloms.

Auch die aus der Kaplan-Meier-Kurve abgeleiteten Überlebensraten zeigen deutliche Trends zugunsten der Kombinationstherapie mit Elotuzumab. Nach einem Jahr leben in der E-Pd-Gruppe noch 79,4 % der Patienten, in der Gruppe ohne Elotuzumab sind es hingegen nur 67,8 %.

Die Sensitivitätsanalysen bestätigen ebenfalls den Vorteil von E-Pd beim Gesamtüberleben.

Für das Progressionsfreie Überleben zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Elotuzumab: HR = 0,499; 95 %-KI: [0,325; 0,765]; p = 0,0011. Das Progressionsrisiko wird durch die E-Pd-Kombinationstherapie somit um 50,1 % gegenüber der alleinigen Behandlung mit Pd gesenkt wird. Das mediane progressionsfreie Überleben in der E-Pd-Gruppe beträgt 10,22 Monate (95 %-KI: [5,59; 15,31]) und in der Pd-Gruppe 4,67 Monate (95 %-KI: [2,83; 7,16]).

Für die vom Prüfarzt bestätigte Gesamtansprechrates (ORR) zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie mit Elotuzumab: RR: 1,97 (95 %-KI: [1,20; 3,23]; $p = 0,0051$). Das Tumorsprechen wird durch die zusätzliche Gabe von Elotuzumab gegenüber dem alleinigen Einsatz von Pd deutlich erhöht. Dies ist bei 31 der 60 E-Pd-Patienten (51,7 %) der Fall, während nur 15 der 57 Pd-Patienten (26,3 %) ein Ansprechen zeigen.

Morbidität

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS zeigt die MMRM-Analyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen E-Pd und Pd. Der zeitliche Verlauf zeigt, dass unter der Behandlung mit E-Pd der Gesundheitszustand der Patienten stabil bleibt und keine relevanten Schwankungen auftreten. Auch in der Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur Verschlechterung ist in keiner der Skalen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen.

Gesundheitszustand gemäß MDASI-MM

Der erste Teil des MDASI-MM (Fragen 1-20) erfasst die Krankheitssymptomatik der Patienten und wird daher unter der Endpunktkategorie Morbidität gewertet. Die MMRM-Analysen für den allgemeinen Gesundheitszustand (core symptom severity), die Multiples Myelom-spezifische Symptomatik (module symptom severity) und die Krankheitssymptomatik insgesamt (total symptom severity) zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Vor dem Hintergrund der Bewertung einer Dreifachkombination und einer progredienten Erkrankung sind die Ergebnisse bezüglich des Gesundheitszustands als positiv zu werten; trotz der Hinzugabe von Elotuzumab zur Kombination von Pomalidomid und Dexamethason finden sich keine Hinweise auf eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß MDASI-MM

Die MMRM-Analysen für die Symptom-bedingte Beeinträchtigung (symptom interference), die Beeinträchtigung der Aktivität (activity interference) und die affektive Beeinträchtigung (affective interference) zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen E-Pd und Pd.

Vor dem Hintergrund der Bewertung einer Dreifachkombination und einer progredienten Erkrankung sind die Ergebnisse bezüglich der Lebensqualität als positiv zu werten; trotz der Hinzugabe von Elotuzumab zur Kombination von Pomalidomid und Dexamethason finden sich keine Hinweise auf eine Verschlechterung der Lebensqualität.

Verträglichkeit

Die Ergebnisdarstellung der UE-Kategorien (jegliche UE, UE Grad 3-4, SUE und Therapieabbruch wegen UE) beruht auf einer zeitadjustierten Analyse (Zeit bis zum ersten Auftreten des UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung).

Für die UE-Kategorien jegliches UE, SUE und Therapieabbruch wegen UE zeigen sich numerische Vorteile zugunsten der E-Pd-Dreifachkombination.

Für die UE vom CTCAE-Grad 3-4 zeigen sich statistisch signifikante Vorteile der Kombinationstherapie E-Pd gegenüber der Pd-Therapie: HR = 0,624; 95 %-KI: [0,398; 0,976]; $p = 0,0397$. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten im E-Pd-Arm beträgt 5,22 Monate (95 %-KI: [0,76; 10,15]), während im Pd-Arm die mediane Zeit bei 0,72 Monate (95 %-KI: [0,69; 1,87]) liegt.

Diese Ergebnisse werden durch die Sensitivitätsanalyse (Analyse aller erfassten UE, inkl. Progress) bestätigt. Auch hier zeigt sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der UE Grad 3-4 zugunsten von E-Pd.

Die Ergebnisse der Studie ELOQUENT-3 zeigen, dass trotz der Hinzugabe von Elotuzumab zur Kombination von Pomalidomid und Dexamethason keine Verschlechterung der Verträglichkeit zu verzeichnen ist, sondern sogar eine Verbesserung beobachtet wird. Insbesondere die UE Grad 3-4 stellen für die Patienten eine große Belastung dar.

Subgruppenanalyse

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf Studienebene muss eine Reihe von Limitationen berücksichtigt werden. So können die Ergebnisse aufgrund der Vielzahl der Interaktionstests nicht konfirmatorisch interpretiert werden, da eine hohe Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art (falsch positive Ergebnisse) vorliegt. Ein p-Wert von 0,05 ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % behaftet. Dies bedeutet, dass bei 5 % der pro Studie durchgeführten Interaktionstests falsch positive Ergebnisse zu erwarten sind (Nullhypothese, dass kein Beleg für eine Interaktion besteht, wird fälschlicherweise abgelehnt). Bei den insgesamt 204 durchgeführten Interaktionstests (jeweils 17 Subgruppen bei Gesamtüberleben und den 4 Verträglichkeitsendpunkten, sowie bei den 7 PRO-Endpunkten) sind demnach 10 falsch positive Ergebnisse zu erwarten.

Die durchgeführten Subgruppenanalysen (Abschnitt 4.3.1.3.2) zeigen bei den betrachteten Endpunkten nur vereinzelt Effektmodifikationen auf. Aus vorhandenen Unterschieden bei einzelnen Subgruppen lässt sich daher aufgrund der oben genannten Limitationen kein Nachweis ableiten, dass bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von einer Kombinationstherapie mit E-Pd im Vergleich zu Pd profitieren. Daher werden ausschließlich die Ergebnisse aus der Gesamtpopulation für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

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

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Entfällt, da keine Studien für indirekte Vergleiche herangezogen wurden.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-47: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-48: 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.

Entfällt, da keine Studien für indirekte Vergleiche herangezogen wurden.

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Entfällt, da keine Studien für indirekte Vergleiche herangezogen wurden.

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Entfällt, da keine Studien für indirekte Vergleiche herangezogen wurden.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Entfällt, da keine Studien für indirekte Vergleiche herangezogen wurden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Entfällt, da keine Studien für indirekte Vergleiche herangezogen wurden.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*

- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

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

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-52: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten	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.

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-53: 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 4-54: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Entfällt, da keine Informationsbeschaffung für weitere Untersuchungen durchgeführt wurde.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Entfällt, da keine weiteren Unterlagen herangezogen wurden.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

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

Nach der § 5 Abs. 6 Satz 3 AM-NutzenV werden die im Dossier eingereichten Unterlagen nach Evidenzstufen von Ia bis V definiert (Tabelle 4-56).

Tabelle 4-56: Definitionen der Evidenzstufen nach AM-NutzenV

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

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

In der Studie ELOQUENT-3 sind 20,5 % der eingeschlossenen Patienten asiatischer Herkunft. Bezüglich der Krankheitssymptome, zytogenetischem Profil und klinischer Parameter, für die ein Einfluss auf das Überleben beschrieben ist, bestehen keine relevanten Unterschiede zu westlichen Patienten [26].

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

- Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität:
 - Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS
 - Gesundheitszustand gemäß MDASI-MM
- Lebensqualität
 - Lebensqualität gemäß MDASI-MM
- Verträglichkeit
 - Jegliches UE
 - UE Grad 3-4
 - SUE
 - Therapieabbruch wegen UE

Bei den hier genannten Endpunkten handelt es sich ausnahmslos um patientenrelevante, valide Endpunkte. Mortalität, Krankheitssymptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse sind grundsätzlich patientenrelevant. Alle betrachteten Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene sowie für die Endpunkte Gesamtüberleben, UE Grad 3-4, und SUE wird als niedrig eingestuft. Nur für die Endpunkte Jegliches UE, Therapieabbruch wegen UE, Morbidität (EQ-5D VAS und MDASI-MM) sowie Lebensqualität (MDASI-MM) wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

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

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- erheblicher Zusatznutzen
- beträchtlicher Zusatznutzen
- geringer Zusatznutzen
- nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
- kein Zusatznutzen belegbar
- der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

In Tabelle 4-57 werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Pd gegenüber der zVT Pd für die betrachteten Endpunkte im Detail dargestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des Schweregrades des entsprechenden Ereignisses gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV werden für die einzelnen Endpunkte wie folgt bewertet:

Tabelle 4-57: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt RCT	E-Pd vs. Pd Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)	HR = 0,540 [0,302; 0,963] 0,0342	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Progressionsfreies Überleben (PFS)	HR = 0,499 [0,325; 0,765] 0,0011	
Objektive Ansprechrates (ORR)	OR = 3,05 [1,39; 6,69] RR = 1,97 [1,20; 3,23] RRR = 0,51 [0,31; 0,83] 0,0051	
Morbidität		
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
EQ-5D-VAS	MWD = 2,1 [-3,2; 7,3] 0,4402 Hedges' g = 0,15 [-0,24; 0,54]	

Endpunkt RCT	E-Pd vs. Pd Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Gesundheitszustand gemäß MDASI-MM		
Core Symptom Severity	MWD = 0,2 [-0,2; 0,6] 0,3884 Hedges' g = 0,18 [-0,24; 0,60]	
Module Symptom Severity	MWD = 0,3 [-0,1; 0,7] 0,1947 Hedges' g = 0,27 [-0,15; 0,69]	
Total Symptom Severity	MWD = 0,2 [-0,2; 0,6] 0,2334 Hedges' g = 0,25 [-0,17; 0,66]	
Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß MDASI-MM		
Symptom Interference	MWD = 0,2 [-0,5; 0,9] 0,6014 Hedges' g = 0,11 [-0,31; 0,52]	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Activity Interference	MWD = 0,4 [-0,4; 1,1] 0,3660 Hedges' g = 0,19 [-0,23; 0,60]	
Affective Interference	MWD = 0,0 [-0,7; 0,7] 0,9364 Hedges' g = 0,02 [-0,40; 0,43]	
Verträglichkeit		
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung		
Jegliches UE	HR = 0,817 [0,554; 1,204] 0,3851	Zusatznutzen Ausmaß gering; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
UE vom CTCAE-Grad 3-4	HR = 0,624 [0,398; 0,976] 0,0397	
Schwerwiegende UE (SUE)	HR = 0,985 [0,590; 1,646] 0,9579	
Zeit bis zum UE, das zum Therapieabbruch führte (Monate)	HR = 0,628 [0,273; 1,444] 0,2696	
<small>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; E-Pd: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason; EQ-5D: EuroQol- 5 dimension; KI: Konfidenzintervall; MDASI-MM: MD Anderson Symptom Inventory Multiple Myeloma Module; ORR: objective response rate (Gesamtansprechrate); OS: overall survival (Gesamtüberleben); Pd: Pomalidomid + Dexamethason; PFS: progression-free survival (Progressionsfreies Überleben); RCT: randomized controlled trial; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</small>		

Verlängerung des Gesamtüberlebens

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von E-Pd mit einem HR von 0,54 (95%-KI: [0,302; 0,963]). Durch die zusätzliche Gabe von Elotuzumab wird das Mortalitätsrisiko gegenüber dem alleinigen Einsatz von Pd um 46 % gesenkt. Hierbei handelt es sich um eine deutliche Verbesserung der Prognose für Patienten in der Rezidivsituation des Multiplen Myeloms, in welcher eine Heilung nicht erreicht werden kann. Dies stellt vor dem Hintergrund der schwierigen Therapiesituation eine klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Das progressionsfreie Überleben (PFS) wird im Multiplen Myelom als ein klinisch relevanter Endpunkt eingestuft. In der Zusatzanalyse zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten

von E-Pd für den Endpunkt PFS. Durch die zusätzliche Gabe von Elotuzumab wird das Progressionsrisiko um 50,1 % gegenüber der alleinigen Behandlung mit Pd deutlich gesenkt. Das mediane PFS in der E-Pd-Gruppe beträgt 10,22 Monate (95 %-KI: [5,59; 15,31]) und in der Pd-Gruppe 4,67 Monate (95 %-KI: [2,83; 7,16]). Die Patienten in der E-Pd-Gruppe weisen im Median einen progressionsfreien Überlebensvorteil von 5,55 Monaten gegenüber den Patienten in der Pd-Gruppe auf.

Auch in der Zusatzanalyse der Gesamtansprechrates (ORR) zeigt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten der E-Pd-Gruppe (51,7 % vs. 26,3 %). Dies bedeutet, dass das Tumoransprechen durch die zusätzliche Gabe von Elotuzumab gegenüber dem alleinigen Einsatz von Pd deutlich erhöht wurde. Sowohl die Verlängerung des PFS als auch die Verbesserung des Tumoransprechens sind bedeutende Therapieziele in der Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms. Beide Therapieziele unterstützen die positiven Effekte in der Kategorie Mortalität.

In der Gesamtschau ergibt sich in der Kategorie Mortalität ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von E-Pd. Durch die Kombination mit Pd erreicht Elotuzumab eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, welcher durch die deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pd begründet ist.

Erhaltung des Gesundheitszustandes (Morbidität)

Für den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS und die Krankheitssymptomatik nach MDASI-MM zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen E-Pd und Pd. Diese Ergebnisse sind vor dem Hintergrund der Bewertung einer Dreifachkombination und der progredienten Erkrankung als positiv zu werten.

Zusammenfassend ist für die krankheitsbedingten Symptome und Schmerzen in der Kategorie Morbidität **weder ein Zusatznutzen, noch ein geringerer Nutzen** belegt.

Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Für den patientenberichteten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nach MDASI-MM ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen E-Pd und der zVT Pd. Diese Ergebnisse sind vor dem Hintergrund der Bewertung einer Dreifachkombination und der progredienten Erkrankung als positiv zu werten.

Zusammenfassend ist für die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Kategorie Lebensqualität **weder ein Zusatznutzen, noch ein geringerer Nutzen** belegt.

Verträglichkeit

Elotuzumab ist als Add-On-Therapie zu der bereits kombinierten Basistherapie aus Pomalidomid und Dexamethason indiziert. Die E-Pd-Patienten erhalten zusätzlich zur oralen Applikation von Pomalidomid und Dexamethason eine Elotuzumab-Infusion inklusive einer Prämedikation. Trotzdem zeigen die Ergebnisse der Studie ELOQUENT-3 keinen statistisch

signifikanten Unterschied bezüglich jeglicher UE, SUE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE, wobei die Effektschätzer zugunsten von E-Pd ausgeprägt sind.

Für die UE Grad 3-4 wird ein signifikanter Unterschied zugunsten von E-Pd festgestellt. Insgesamt ist jede relevante Vermeidung von Nebenwirkungen ein großer Vorteil für die Patienten.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse bezüglich der Verträglichkeit von E-Pd ergibt sich ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen**, der durch eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen begründet ist.

Subgruppenanalysen

Die in ELOQUENT-3 durchgeführten Subgruppenanalysen zeigen bei den betrachteten Endpunkten nur vereinzelt Belege für eine Effektmodifikation (Abschnitt 4.3.1.3.2). Die Ergebnisse waren erwartungsgemäß in den meisten Fällen konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Qualitative Interaktionen zeigten sich nur vereinzelt in sehr kleinen Subgruppen und nicht über die Endpunkte hinweg.

Aus vorhandenen Unterschieden bei einzelnen Subgruppen lässt sich daher aufgrund der genannten Limitationen kein Nachweis ableiten, dass bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von einer Dreifachkombination mit E-Pd im Vergleich zu Pd profitieren. Daher werden ausschließlich die Ergebnisse aus der Gesamtpopulation für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Übertragbarkeit der Ergebnisse

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid und Dexamethason sind folgende Ergebnisse primär maßgeblich (die Kategorie lt. AM-NutzenV ist in Klammern angegeben) (Tabelle 4-57):

- Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von E-Pd beim Gesamtüberleben, unterstützt durch die Zusatzanalysen beim Progressionsfreien Überleben und der Gesamtansprechrte (Mortalität)
- Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von E-Pd bei den UE Grad 3-4 (Verträglichkeit)
- Zusätzlich zu den Ergebnissen mit signifikanten Unterschieden sind zudem folgende Ergebnisse zu berücksichtigen:
 - Keine klinisch relevante Veränderung des Gesundheitszustands und der Lebensqualität unter der Dreifachkombination E-Pd im Vergleich zur Zweifachkombination Pd

- Keine Nachteile bei den übrigen UE-Kategorien (jegliches UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten)

Es ergibt sich in zwei von vier in der AM-NutzenV genannten Kategorien ein Zusatznutzen von E-Pd gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pd. Das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben werden durch die Hinzugabe von Elotuzumab deutlich verlängert. Zusammen mit dem unveränderten Gesundheitszustand und der gleichbleibenden Lebensqualität sowie der relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen (Grad 3-4) lässt sich der Zusatznutzen von Elotuzumab wie folgt bewerten:

Es ergibt sich gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von E-Pd, da es sich gegenüber der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens handelt. Diese Ergebnisse gelten für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-58: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

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

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Entfällt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Entfällt.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Entfällt.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) 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 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Entfällt.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie CA204-125 (ELOQUENT-3)

- Studienberichte [21-24]

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- Studienregistereinträge [15-20]
- Publikationen [25]

4.7 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. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): Allgemeine Methoden, Version 5.0. [Zugriff: 08.10.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
2. European Medicines Agency (EMA) (2017): Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [Zugriff: 06.04.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA) (2012): Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. [Zugriff: 24.04.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bosutinib (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostizierte Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase). [Zugriff: 04.04.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5449/2018-11-22_AM-RL-XII_Bosutinib_D-355_TrG.pdf.
5. Cleeland CS, Mendoza TR, Wang XS, Chou C, Harle MT, Morrissey M, et al. (2000): Assessing symptom distress in cancer patients: the M.D. Anderson Symptom Inventory. *Cancer*; 89(7):1634-46.
6. Jones D, Vichaya EG, Wang XS, Williams LA, Shah ND, Thomas SK, et al. (2013): Validation of the M. D. Anderson Symptom Inventory multiple myeloma module. *Journal of hematology & oncology*; 6:13.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-217, Elotuzumab.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2013): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib. [Zugriff: 24.04.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2301/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_TrG.pdf.
9. Pazdur R (2008): Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *The oncologist*; 13 Suppl 2:19-21.
10. Modi S, Panageas KS, Duck ET, Bach A, Weinstock N, Dougherty J, et al. (2002): Prospective exploratory analysis of the association between tumor response, quality of life, and expenditures among patients receiving paclitaxel monotherapy for refractory metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 20(17):3665-73.
11. Shin DB, Bang SM, Park SH, Kang HG, Jue JI, Han SH, et al. (2008): Correlation of quality of life with tumor response in patients receiving palliative chemotherapy for

- advanced gastrointestinal tumors. Medical oncology (Northwood, London, England); 25(1):81-7.
12. Victorson D, Soni M, Cella D (2006): Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes. Cancer; 106(3):494-504.
 13. Pickard AS, Neary MP, Cella D (2007): Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health and quality of life outcomes; 5:70.
 14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bosutinib (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostizierte Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase). [Zugriff: 24.04.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5449/2018-11-22_AM-RL-XII_Bosutinib_D-355_TrG.pdf.
 15. Bristol-Myers Squibb (2015): CA204-125 2014-003282-19 (EudraCT Number) - An Open Label, Randomized Phase 2 Trial of Pomalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (ELOQUENT-3) - ClinicalTrials.gov (NCT02654132). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02654132>
 16. Bristol-Myers Squibb (2015): 2014-003282-19 CA204-125 - An Open Label, Randomized Phase 2 Trial of Pomalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (ELOQUENT-3) - WHO ICTRP (NCT02654132). Stand des Eintrags: 01.06.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02654132>
 17. Bristol-Myers Squibb (2016): 2014-003282-19 CA204-125 NCT02654132 - An Open Label, Randomized Phase 2 Trial of Pomalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma - WHO ICTRP (DRKS00010601). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010601>
 18. Bristol-Myers Squibb K.K (2016): An Open Label, Randomized Phase 2 Trial of Pomalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in relapsed and refractory Multiple Myeloma - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-163245). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163245>
 19. Bristol-Myers Squibb International Corporation (2016): CA204-125 - An Open Label, Randomized Phase 2 Trial of Pomalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in relapsed and refractory Multiple Myeloma. - EU-CTR (2014-003282-19). [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003282-19
 20. Bristol-Myers Squibb International Corporation (2014): An Open Label, Randomized Phase 2 Trial of Pomalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in relapsed and refractory Multiple Myeloma. - PharmNet.Bund (2014-003282-19). [Zugriff: 23.07.2019]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>
 21. Bristol-Myers Squibb (2018): Elotuzumab - Final clinical study report for study CA204125; An open label, randomized phase 2 trial of pomalidomide/dexamethasone with or without elotuzumab in relapsed and refractory multiple myeloma.

22. Bristol-Myers Squibb (2018): Elotuzumab - Addendum 01 for Study CA204125; An open label, randomized phase 2 trial of pomalidomide/dexamethasone with or without elotuzumab in relapsed and refractory multiple myeloma.
23. Bristol-Myers Squibb (2018): Elotuzumab - Addendum 02 to Final Clinical Study Report for Study CA204125; An open label, randomized phase 2 trial of pomalidomide/dexamethasone with or without elotuzumab in relapsed and refractory multiple myeloma.
24. Bristol-Myers Squibb (2018): Elotuzumab - Erratum to Final Clinical Study Report for Study CA204125; An open label, randomized phase 2 trial of pomalidomide/dexamethasone with or without elotuzumab in relapsed and refractory multiple myeloma.
25. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M, et al. (2018): Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*; 379(19):1811-22.
26. Kim K, Lee JH, Kim JS, Min CK, Yoon SS, Shimizu K, et al. (2014): Clinical profiles of multiple myeloma in Asia-An Asian Myeloma Network study. *American journal of hematology*; 89(7):751-6.
27. International Conference on Harmonisation (ICH) (1993): ICH harmonised tripartite guideline: Studies in support of special populations: geriatrics E7. Current step 4 version dated 24 June 1993. [Zugriff: 07.05.2019]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E7/Step4/E7_Guideline.pdf.
28. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association : JMLA*; 94(4):451-5.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ 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

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid MEDLINE(R) 1946 to July Week 2 2019; Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print July 23, 2019; Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to July 23, 2019; Ovid MEDLINE(R) Daily Update July 23, 2019	
Datum der Suche	23.07.2019	
Zeitsegment	1974 to 2019 July 19	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al., 2006 [28]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	elotuzumab.mp. ^a	231
2	empliciti*.mp.	9
3	BMS-901608.mp.	0
4	BMS901608.mp.	0
5	„BMS 901608“.mp.	0
6	HuLuc63.mp.	9
7	HuLuc-63.mp.	2
8	„HuLuc 63“.mp.	2
9	PDL-063.mp.	1
10	PDL063.mp.	1
11	„PDL 063“.mp.	1
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	234
13	randomized controlled trial.pt.	485792
14	randomized.mp.	795315
15	placebo.mp.	205888
16	13 or 14 or 15	856317
17	12 or 16	30
^a kein MeSH-Term verfügbar		

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid SP	
Datum der Suche	23.07.2019	
Zeitsegment	1974 to 2019 July 19	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al., 2006 [28]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	elotuzumab.mp.	922
2	empliciti*.mp.	49
3	BMS-901608.mp.	3
4	BMS901608.mp.	1
5	„BMS 901608“.mp.	1
6	HuLuc63.mp.	24
7	HuLuc-63.mp.	13
8	„HuLuc 63“.mp.	13
9	PDL-063.mp.	2
10	PDL063.mp.	0
11	„PDL 063“.mp.	2
12	elotuzumab/	857
13	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	930
14	random*.tw.	1.434.040
15	placebo*.mp.	436.879
16	double-blind*.tw.	200.168
17	14 or 15 or 16	1.683.017
18	13 and 17	169

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	23.07.2019	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	elotuzumab*	102
2	empliciti*	4
3	BMS901608*	0
4	BMS-901608*	0
5	„BMS 901608“	6
6	HuLuc63*	6
7	HuLuc-63*	6
8	„HuLuc 63“	0
9	PDL063*	0
10	PDL-063*	0
11	„PDL 063“	0
12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	102

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.07.2019
Suchstrategie^a	elotuzumab OR Empliciti OR BMS-901608 OR BMS901608 OR "BMS 901608" OR HuLuc63 OR HuLuc-63 OR "HuLuc 63" OR PDL-063 OR PDL063 OR "PDL 063"
Treffer	50
^a Aufgrund der Vielzahl der Suchbegriffe wurde die Suche über Expert Search durchgeführt (Zugang unter https://clinicaltrials.gov/ct2/results/refine?&show_xprt=Y)	

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	23.07.2019
Suchstrategie	elotuzumab OR Empliciti OR BMS-901608 OR BMS901608 OR "BMS 901608" OR HuLuc63 OR HuLuc-63 OR "HuLuc 63" OR PDL-063 OR PDL063 OR "PDL 063"
Treffer	112 Einträge zu 62 Studien

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	23.07.2019
Suchstrategie^a	elotuzumab OR Empliciti OR BMS-901608 OR BMS901608 OR "BMS 901608" OR HuLuc63 OR HuLuc-63 OR "HuLuc 63" OR PDL-063 OR PDL063 OR "PDL 063"
Treffer	12
^a : Keine Verwendung der Advanced Search bzw. Search tools, um die Suche nicht einzuschränken.	

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet.bund.de/dynamic/de/klinischepruefungen/index.html
Datum der Suche	23.07.2019
Suchstrategie	elotuzumab [Textfelder] ODER empliciti [Textfelder] ODER BMS-901608 [Textfelder] ODER BMS901608 [Textfelder] ODER PDL-063 [Textfelder] ODER PDL063 [Textfelder] ODER HuLuc63 [Textfelder] ODER Huluc-63 [Textfelder]
Treffer	7

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Quelle	Ausschlussgrund
01	Killock D (2019): Second elotuzumab triplet efficacious in MM. Nature reviews Clinical oncology; 16(2):67.	A6 Publikationstyp (E6) nicht erfüllt
02	Lonial S (2016): Treatment of MM: Upcoming Novel Therapies. Cancer treatment and research; 169:195-205.	A6 Publikationstyp (E6) nicht erfüllt
03	Neri P, Bahlis NJ, Paba-Prada C, Richardson P (2016): Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Cancer treatment and research; 169:169-94.	A6 Publikationstyp (E6) nicht erfüllt
04	Berenson JR (2012): Updates in the treatment of multiple myeloma. Clinical advances in hematology & oncology : H&O; 10(10):667-9.	A6 Publikationstyp (E6) nicht erfüllt
05	Moreau P (2012): The future of therapy for relapsed/refractory multiple myeloma: emerging agents and novel treatment strategies. Seminars in hematology; 49 Suppl 1:S33-46.	A6 Publikationstyp (E6) nicht erfüllt

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov		
1	Wuerzburg University Hospital (2018): DSMM XVII 2017-001616-11 (EudraCT Number) - Elotuzumab in Combination With Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone (E-KRd) Versus KRd Prior to and Following Auto-SCT in Newly Diagnosed Multiple Myeloma and Subsequent Maintenance With Elotuzumab and Lenalidomide Versus Single-Agent Lenalidomide- A Phase III Study by DSMM - ClinicalTrials.gov (NCT03948035). Stand des Eintrags: 20.05.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03948035	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
2	Mayo Clinic (2018): MC1884 NCI-2018-02140 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) MC1884 (Other Identifier: Mayo Clinic in Florida) P30CA015083 (U.S. NIH Grant/Contract) - Phase II Trial of Sequential Treatment of Multiple Myeloma With Antibody Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT03713294). Stand des Eintrags: 03.01.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03713294	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
3	Bristol-Myers Squibb (2018): CA204-176 - Empliciti (Elotuzumab) Postmarketing Surveillance in Korean Patients With Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT03660072). Stand des Eintrags: 15.01.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03660072	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
4	H. Lee Moffitt Cancer Center, Research Institute (2018): MCC-19197 NCI-2018-00891 (Other Identifier: NCI) - A Randomized Parallel Phase 2 Study of Elotuzumab Plus Lenalidomide (Elo/Rev) for the Treatment of Serologic Relapse/Progression While on Lenalidomide Maintenance for Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT03411031). Stand des Eintrags: 13.03.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03411031	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
5	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2017): P170103 2017-001446-10 (EudraCT Number) - Induction and Consolidation With Elotuzumab Before and After Peripheral Stem Cell Autologous Graft in Elderly Patients With Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT03393273). Stand des Eintrags: 17.07.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03393273	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
6	Saad Z. Usmani, Md (2017): LCI-HEM-MYE-CRD-002 - LCI-HEM-MYE-CRD-002: A Phase II Study of Carfilzomib- Revlimid-Dexamethasone-Elotuzumab in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT03361306). Stand des Eintrags: 12.07.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03361306	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
7	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute (2017): 2016-200 NCI-2017-01203 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2016-200 (Other Identifier: Wayne State University/Karmanos Cancer Institute) P30CA022453 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Randomized Phase 2 Trial of Lenalidomide/ Dexamethasone/ Elotuzumab +/- Cyclophosphamide Followed by Lenalidomide/ Dexamethasone/Elotuzumab Maintenance as Second-Line Therapy for Patients With Relapsed AL Amyloidosis - ClinicalTrials.gov (NCT03252600). Stand des Eintrags: 07.02.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03252600	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
8	Dana-Farber Cancer Institute (2017): 16-645 - An Exploratory Study to Evaluate the Combination of Elotuzumab and Nivolumab With and Without Pomalidomide in Relapsed Refractory Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT03227432). Stand des Eintrags: 14.08.2018. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03227432	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
9	Raija Silvennoinen (2017): NMSG#24/15 2016-001178-13 (EudraCT Number) - Phase 2 Study of Carfilzomib + Elotuzumab + Dexamethasone for Relapsed or Progressed Multiple Myeloma After 1-3 Prior Treatment Lines - ClinicalTrials.gov (NCT03155100). Stand des Eintrags: 08.01.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03155100	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
10	Bristol-Myers Squibb (2017): EAP-01-CA204 - Expanded Access to Elotuzumab (Eplificiti) for Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT03126617). Stand des Eintrags: 27.06.2018. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03126617	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
11	Oncotherapeutics (2017): CA204-187 - A Phase 2 Trial of the Efficacy and Safety of Elotuzumab in Combination With Pomalidomide, Carfilzomib and Dexamethasone Among High Risk Relapsed/ Refractory Multiple Myeloma Patients - ClinicalTrials.gov (NCT03104270). Stand des Eintrags: 01.04.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03104270	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
12	Washington University School of Medicine (2017): 201701084 CA204-225 (Other Identifier: Bristol-Myers Squibb) PO-CL-MM-PI-008341 (Other Identifier: Celgene) - A Phase II Study of Elotuzumab, Pomalidomide, & Dexamethasone (Elo-Pom-Dex) With Second Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT03030261). Stand des Eintrags: 17.07.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03030261	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
13	University of Arkansas (2016): 205009 - 2015-10: A Phase II Pilot Study of Expanded Natural Killer Cells and Elotuzumab to Eradicate High-Risk Myeloma Post Autologous Stem Cell Transplant - ClinicalTrials.gov (NCT03003728). Stand des Eintrags: 06.06.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03003728	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
14	Bristol-Myers Squibb (2016): CA204-179 - Elotuzumab Safety Surveillance In Japanese Patients With Relapse Or Refractory Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT02976493). Stand des Eintrags: 13.12.2017. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02976493	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
15	University of Chicago (2016): IRB16-1138 - Open-label, Single-arm, Phase 2 Study of Initial Treatment With Elotuzumab, Carfilzomib (Kyprolis), Lenalidomide (Revlimid) and Low Dose Dexamethasone (E-KRd) in Newly Diagnosed, Multiple Myeloma Requiring Systemic Chemotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT02969837). Stand des Eintrags: 21.02.2018. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02969837	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
16	Scri Development Innovations, Llc (2016): SCRI MM61 - Phase 2 Study to Assess the Feasibility and Tolerance of the Combination of Elotuzumab, Lenalidomide and Dexamethasone (ERd) in the Induction, Consolidation and Maintenance Treatment of Transplant-Eligible Patients Newly Diagnosed With Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT02843074). Stand des Eintrags: 24.05.2018. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02843074	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
17	Bristol-Myers Squibb (2016): None - Early Patient Access Treatment Use Protocol CA204-220 - ClinicalTrials.gov (NCT02856438). Stand des Eintrags: 13.12.2017. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02856438	A6 Publikationstyp (E6) nicht erfüllt
18	Bristol-Myers Squibb (2016): CA204-185 2016-000037-51 (EudraCT Number) - Continuing Treatment for Subjects Who Have Participated in a Prior Protocol Investigating Elotuzumab - ClinicalTrials.gov (NCT02719613). Stand des Eintrags: 14.01.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02719613	A6 Publikationstyp (E6) nicht erfüllt
19	Massachusetts General Hospital (2016): 15-475 - A Phase II Study of Elotuzumab in Combination With Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT02718833). Stand des Eintrags: 20.03.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02718833	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
20	Hearn Jay Cho (2016): GCO 15-1275 - Phase 1 Study of Elotuzumab in Combination With Autologous Stem Cell Transplantation and Lenalidomide Maintenance for Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT02655458). Stand des Eintrags: 18.08.2017. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02655458	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
21	Bristol-Myers Squibb (2015): CA204-125 2014-003282-19 (EudraCT Number) - An Open Label, Randomized Phase 2 Trial of Pomalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (ELOQUENT-3) - ClinicalTrials.gov (NCT02654132). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02654132	Einschluss
22	Bristol-Myers Squibb (2015): CA204-142 - A Phase 2, Multiple Cohort Study of Elotuzumab in Combination With Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone (EPd), and in Combination With Nivolumab (EN), in Patients With Multiple Myeloma Relapsed or Refractory to Prior Treatment With Lenalidomide. - ClinicalTrials.gov (NCT02612779). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02612779	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
23	Sundar Jagannath (2015): None - Expanded Access Single Named Patient Program With Elotuzumab (BMS-901608) for the Treatment of Patient R-A With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT02541643). Stand des Eintrags: 04.09.2015. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02541643	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
24	University of Heidelberg Medical Center (2015): GMMG HD6 - A Randomized Phase III Trial on the Effect of Elotuzumab in VRD Induction Consolidation and Lenalidomide Maintenance in Patients With Newly Diagnosed Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT02495922). Stand des Eintrags: 04.07.2018. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02495922	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
25	M.D. Anderson Cancer Center (2015): 2014-0729 NCI-2015-00762 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2014-0729 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) P30CA016672 (U.S. NIH	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Grant/Contract) - Phase II Study of the Combination of Elotuzumab With Lenalidomide as Maintenance Therapy Post Autologous Stem Cell Transplant in Patients With Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT02420860). Stand des Eintrags: 19.06.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02420860	
26	Dana-Farber Cancer Institute (2015): 14-453 - An Open-Label, Single Arm, Phase 2a Study of Bortezomib, Lenalidomide, Dexamethasone and Elotuzumab in Newly Diagnosed Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT02375555). Stand des Eintrags: 18.02.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02375555	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
27	Dana-Farber Cancer Institute (2014): 14-338 - Phase II Trial of Combination of Elotuzumab, Lenalidomide and Dexamethasone in High-Risk Smoldering Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT02279394). Stand des Eintrags: 07.01.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02279394	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
28	Bristol-Myers Squibb (2014): CA204-116 - A Phase 2, Randomized, Open Label Trial of Lenalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma in Japan - ClinicalTrials.gov (NCT02272803). Stand des Eintrags: 22.03.2018. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02272803	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
29	Bristol-Myers Squibb (2014): CA223-028 - A Phase I Open Label Dose Escalation and Randomized Cohort Expansion Study of the Safety and Tolerability of Elotuzumab (BMS-901608) Administered in Combination With Either Lirilumab (BMS-986015) or Urelumab (BMS-663513) in Subjects With Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT02252263). Stand des Eintrags: 01.11.2017. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02252263	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
30	Bristol-Myers Squibb (2014): CA204-112 - A Phase 2 Single Arm Study of Safety of Elotuzumab Administered Over Approximately 60 Minutes in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone for Newly Diagnosed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients - ClinicalTrials.gov (NCT02159365). Stand des Eintrags: 16.07.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02159365	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
31	Bristol-Myers Squibb (2015): None - Expanded Access Treatment Protocol CA204-143 - ClinicalTrials.gov (NCT02368301). Stand des Eintrags: 06.10.2016. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02368301	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
32	Bristol-Myers Squibb (2013): CA204-006 (Biomarker Substudy) 2010-022445-20 (EudraCT Number) - A Phase 3, Randomized, Open Label Trial of Lenalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT01891643). Stand des Eintrags: 18.01.2018. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01891643	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
33	University of Arkansas (2017): 206603 - University of Arkansas (UARK# 2017-03): A Single-Arm, Open-label Study of Anti-SLAMF7 mAb Therapy After Autologous Stem Cell Transplant in Patients With Multiple Myeloma (Total Therapy 8) - ClinicalTrials.gov (NCT03168100). Stand des Eintrags: 28.01.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03168100	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
34	M.D. Anderson Cancer Center (2012): 2011-0379 NCI-2014-01096 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) NCI-2014-00541 RV-MM-PI-0691 2011-0379 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) P30CA016672 (U.S. NIH Grant/Contract) - Phase II Study of Umbilical Cord Blood-Derived Natural Killer Cells in Conjunction With Elotuzumab, Lenalidomide and High Dose Melphalan Followed by Autologous Stem Cell Transplant for Patients With Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT01729091). Stand des Eintrags: 15.05.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01729091	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
35	Bristol-Myers Squibb (2016): CA209-602 2015-005699-21 (EudraCT Number) - An Open-Label, Randomized Phase 3 Trial of Combinations of Nivolumab, Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT02726581). Stand des Eintrags: 29.04.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02726581	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
36	Southwest Oncology Group (2012): S1211 NCI-2012-01998 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) PS1211_A12PAMDREW01 CDR0000738512 S1211 (Other Identifier: SWOG) S1211 (Other Identifier: CTEP) U10CA180888 (U.S. NIH Grant/Contract) U10CA032102 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Randomized Phase I/II Study of Optimal Induction Therapy of Bortezomib, Dexamethasone and Lenalidomide With or Without Elotuzumab (NSC-764479) for Newly Diagnosed High Risk Multiple Myeloma (HRMM) - ClinicalTrials.gov (NCT01668719). Stand des Eintrags: 04.07.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01668719	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
37	Bristol-Myers Squibb (2012): CA204-010 2011-005121-49 (EudraCT Number) - Phase 2a Single-Arm Safety Study of Elotuzumab in Combination With Thalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT01632150). Stand des Eintrags: 14.04.2017. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01632150	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
38	Bristol-Myers Squibb (2011): CA204-009 2011-002695-16 (EudraCT Number) - A Phase 2, Randomized Study of Bortezomib/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT01478048). Stand des Eintrags: 21.05.2018. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01478048	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
39	Bristol-Myers Squibb (2011): CA204-011 - A Phase 2 Biomarker Study of Elotuzumab (Humanized Anti-CS1 Monoclonal IgG1 Antibody) Monotherapy to Assess the Association Between NK Cell Status and Efficacy in High Risk Smoldering Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT01441973). Stand des Eintrags: 23.01.2018. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01441973	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
40	Bristol-Myers Squibb (2011): CA204-007 - PH Ib Study of Elotuzumab in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Multiple Myeloma and Normal Renal Function, Severe Renal Impairment, or End Stage Renal Disease Requiring Dialysis - ClinicalTrials.gov (NCT01393964). Stand des Eintrags: 03.08.2017. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01393964	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
41	Bristol-Myers Squibb (2011): CA204-006 2010-022445-20 (EudraCT Number) - A Phase 3, Randomized, Open Label Trial of Lenalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT01335399). Stand des Eintrags: 01.11.2018.	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt

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

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	[Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01335399	
42	Bristol-Myers Squibb (2010): CA204-005 - Phase 1 Multiple Ascending Dose Study of Elotuzumab (BMS-901608) in Combination With Lenalidomide/Low-dose Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma in Japan - ClinicalTrials.gov (NCT01241292). Stand des Eintrags: 15.02.2018. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01241292	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
43	Bristol-Myers Squibb (2010): CA204-004 2010-020347-12 (EudraCT Number) - Phase 3, Randomized, Open Label Trial of Lenalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM) - ClinicalTrials.gov (NCT01239797). Stand des Eintrags: 01.11.2018. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01239797	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
44	Pethema Foundation (2017): GEM-NIVOPOMDEX - Not Provided - ClinicalTrials.gov (NCT03023527). Stand des Eintrags: 23.05.2018. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03023527	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
45	AbbVie (2008): HuLuc63-1703 2007-006677-83 (EudraCT Number) - A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label, Dose-escalation Study of Elotuzumab (Humanized Anti-CS1 Monoclonal IgG1 Antibody) in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT00742560). Stand des Eintrags: 10.01.2018. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00742560	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
46	Abbott (2008): HuLuc63-1702 - A Phase 1/2, Multi-center, Open-label, Dose-escalation Study of Elotuzumab (Humanized Anti-CS1 Monoclonal IgG1 Antibody) and Bortezomib in Subjects With Multiple Myeloma Following One to Three Prior Therapies. - ClinicalTrials.gov (NCT00726869). Stand des Eintrags: 23.08.2012. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00726869	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
47	Facet Biotech (2007): HuLuc63-1701 - Phase I, Multi-Center, Open-Label, Dose Escalation Study of HuLuc63 (Humanized Anti-CS1 Monoclonal IgG1 Antibody) in Subjects With Advanced Multiple Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT00425347). Stand des Eintrags: 23.09.2009. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00425347	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
48	University of Arkansas (2016): 204814 - 2015-09: A Phase II Randomized, Open-label Study of Anti-SLAMF7 mAb During Maintenance Therapy Versus Standard Maintenance Therapy in Gene Expression Profiling (GEP)- Defined Low Risk Multiple Myeloma Patients With High Risk Cytogenetic Abnormalities - ClinicalTrials.gov (NCT03000634). Stand des Eintrags: 14.04.2017. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03000634	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
49	National University Hospital, Singapore (2017): AMN004 - Phase 2 Study of Daratumumab in Combination With Thalidomide and Dexamethasone in Relapse and or Refractory Myeloma - ClinicalTrials.gov (NCT03143036). Stand des Eintrags: 07.06.2018. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03143036	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
50	Masonic Cancer Center, University of Minnesota (2017): 2015LS057 MT2015-46 (Other Identifier: Masonic Cancer Center, University of Minnesota) - A Phase I Trial Testing NAM Expanded Haploidentical or Mismatched Related Donor Natural Killer (NK) Cells Followed by a Short Course of IL-2 for the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma and Relapsed/Refractory CD20+ Non-Hodgkin Lymphoma - ClinicalTrials.gov (NCT03019666). Stand des	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Eintrags: 12.06.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03019666	
EU Clinical Trials Register		
51	Ruprecht-Karls-University Heidelberg, Medical Faculty represented by University Hospital Heidelberg (2014): GMMG-HD6 - A randomized phase III trial on the effect of elotuzumab in VRD induction consolidation and lenalidomide maintenance in patients with newly diagnosed myeloma - EU-CTR (2014-003079-40). [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003079-40	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
52	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2011): CA204004 - A Phase 3, Randomized, Open Label Trial of Lenalidomide/dexamethasone With or Without Elotuzumab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma - EU-CTR (2010-020347-12). [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020347-12	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
53	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2016): CA204-125 - An Open Label, Randomized Phase 2 Trial of Pomalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in relapsed and refractory Multiple Myeloma. - EU-CTR (2014-003282-19). [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003282-19	Einschluss
54	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2017): CA209-602 - Myeloma - EU-CTR (2015-005699-21). [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005699-21	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
55	Helsinki University Central Hospital (2016): NMSG#24/15 - Phase 2 study of carfilzomib + elotuzumab + dexamethasone for relapsed or progressed multiple myeloma after 1-3 prior treatment lines - EU-CTR (2016-001178-13). [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001178-13	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
56	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2011): CA204006 - A Phase 3, Randomized, Open Label Trial of Lenalidomide/dexamethasone With or Without Elotuzumab in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma. - EU-CTR (2010-022445-20). [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022445-20	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
57	University Hospital Wuerzburg (2017): DSMM_XVII - A phase III study by DSMM (Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom) - EU-CTR (2017-001616-11). [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001616-11	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
58	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2012): CA204010 - Phase 2a Single-Arm Safety Study of Elotuzumab in Combination with Thalidomide and Dexamethasone in Subjects with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma - EU-CTR (2011-005121-49). [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005121-49	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
59	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2011): CA204009 - A Phase 2, Randomized Study of Bortezomib/dexamethasone With or Without Elotuzumab in Subjects with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. - EU-CTR (2011-002695-16). [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002695-16	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

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

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002695-16	
60	AbbVie Biotherapeutics Inc (2009): HuLuc63-1703 - A Phase 1b/II, Multicenter, Open-Label, Dose-Escalation Study of Elotuzumab (Humanized Anti-CS1 Monoclonal IgG1 Antibody) in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects with Relapsed Multiple Myeloma. - EU-CTR (2007-006677-83). [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006677-83	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
61	Medical Centre Leeuwarden (2018): 64024 - Efficacy of a predefined vitamin D dosing regimen in vitamin D-insufficient multiple myeloma patients. - EU-CTR (2017-005110-58). [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005110-58	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
62	Assistance Publique - Hopitaux De Paris (2017): P170103J - Na - Eu-Ctr (2017-001446-10). [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001446-10	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
WHO ICTRP		
63	Facet Biotech (2007): HuLuc63-1701 - Phase I, Multi-Center, Open-Label, Dose Escalation Study of HuLuc63 (Humanized Anti-CS1 Monoclonal IgG1 Antibody) in Subjects With Advanced Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT00425347). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00425347	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
64	Abbott (2008): HuLuc63-1702 - A Phase 1/2, Multi-center, Open-label, Dose-escalation Study of Elotuzumab (Humanized Anti-CS1 Monoclonal IgG1 Antibody) and Bortezomib in Subjects With Multiple Myeloma Following One to Three Prior Therapies. - WHO ICTRP (NCT00726869). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00726869	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
65	Sundar Jagannath (2015): GCO 14-2022 - Expanded Access Single Named Patient Program With Elotuzumab (BMS-901608) for the Treatment of Patient R-A With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT02541643). Stand des Eintrags: 01.09.2015. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02541643	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
66	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2012): CA204010 - Phase 2a Single-Arm Safety Study of Elotuzumab in Combination with Thalidomide and Dexamethasone in Subjects with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma - WHO ICTRP (EUCTR2011-005121-49-ES). Stand des Eintrags: 09.05.2016. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005121-49-ES	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
67	Bristol-Myers Squibb (2015): CA204-143 - An Expanded Access Program for Elotuzumab in Combination With Lenalidomide Plus Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT02368301). Stand des Eintrags: 01.10.2016. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02368301	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
68	Bristol-Myers Squibb (2010): CA204-005 - Phase 1 Multiple Ascending Dose Study of Elotuzumab (BMS-901608) in Combination With Lenalidomide/Low-dose Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma in Japan - WHO ICTRP (NCT01241292). Stand des Eintrags: 01.12.2017.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	[Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01241292	
69	Bristol-Myers Squibb (2011): CA204-007 - PH Ib Study of Elotuzumab in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Multiple Myeloma and Normal Renal Function, Severe Renal Impairment, or End Stage Renal Disease Requiring Dialysis - WHO ICTRP (NCT01393964). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01393964	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
70	Bristol-Myers Squibb (2011): CA204-011 - A Phase 2 Biomarker Study of Elotuzumab (Humanized Anti-CS1 Monoclonal IgG1 Antibody) Monotherapy to Assess the Association Between NK Cell Status and Efficacy in High Risk Smoldering Myeloma - WHO ICTRP (NCT01441973). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01441973	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
71	Bristol-Myers Squibb (2014): CA223-028 - A Phase I Open Label Dose Escalation and Randomized Cohort Expansion Study of the Safety and Tolerability of Elotuzumab (BMS-901608) Administered in Combination With Either Lirilumab (BMS-986015) or Urelumab (BMS-663513) in Subjects With Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT02252263). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02252263	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
72	Hearn Jay Cho (2016): GCO 15-1275 - Phase 1 Study of Elotuzumab in Combination With Autologous Stem Cell Transplantation and Lenalidomide Maintenance for Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT02655458). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02655458	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
73	University of Arkansas (2016): 204814 - 2015-09: A Phase II Randomized, Open-label Study of Anti-SLAMF7 mAb During Maintenance Therapy Versus Standard Maintenance Therapy in Gene Expression Profiling (GEP)- Defined Low Risk Multiple Myeloma Patients With High Risk Cytogenetic Abnormalities - WHO ICTRP (NCT03000634). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03000634	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
74	Bristol-Myers Squibb (2014): CA204-116 - A Phase 2, Randomized, Open Label Trial of Lenalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma in Japan - WHO ICTRP (NCT02272803). Stand des Eintrags: 08.01.2018. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02272803	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
75	Bristol-Myers Squibb (2016): CA204-220 - An Expanded Access Program for Elotuzumab in Combination With Lenalidomide Plus Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma in Japan - WHO ICTRP (NCT02856438). Stand des Eintrags: 08.01.2018. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02856438	A6 Publikationstyp (E6) nicht erfüllt
76	Bristol-Myers Squibb (2016): CA204-179 - Elotuzumab Safety Surveillance In Japanese Patients With Relapse Or Refractory Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT02976493). Stand des Eintrags: 08.01.2018. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02976493	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
77	AbbVie (2008): 2007-006677-83 HuLuc63-1703 - A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label, Dose-escalation Study of Elotuzumab (Humanized Anti-CS1 Monoclonal IgG1 Antibody) in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed Multiple Myeloma - WHO ICTRP	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	(NCT00742560). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00742560	
78	Bristol-Myers Squibb (2013): 2010-022445-20 CA204-006 (Biomarker Substudy) - A Phase 3, Randomized, Open Label Trial of Lenalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT01891643). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01891643	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
79	Bristol-Myers Squibb (2015): CA204-142 - A Phase 2, Multiple Cohort Study of Elotuzumab in Combination With Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone (EPd), and in Combination With Nivolumab (EN), in Patients With Multiple Myeloma Relapsed or Refractory to Prior Treatment With Lenalidomide. - WHO ICTRP (NCT02612779). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02612779	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
80	University of Chicago (2016): IRB16-1138 - Open-label, Single-arm, Phase 2 Study of Initial Treatment With Elotuzumab, Carfilzomib (Kyprolis), Lenalidomide (Revlimid) and Low Dose Dexamethasone (E-KRd) in Newly Diagnosed, Multiple Myeloma Requiring Systemic Chemotherapy - WHO ICTRP (NCT02969837). Stand des Eintrags: 05.03.2018. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02969837	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
81	Bristol-Myers Squibb (2011): 2011-002695-16 CA204-009 - A Phase 2, Randomized Study of Bortezomib/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT01478048). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01478048	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
82	Scri Development Innovations, Llc (2016): SCRI MM61 - Phase 2 Study to Assess the Feasibility and Tolerance of the Combination of Elotuzumab, Lenalidomide and Dexamethasone (ERd) in the Induction, Consolidation and Maintenance Treatment of Transplant-Eligible Patients Newly Diagnosed With Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT02843074). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02843074	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
83	Pethema Foundation (2017): GEM-NIVOPOMDEX - Nivolumab Role in the Treatment of Patients With Refractory or Relapse Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT03023527). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03023527	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
84	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2017): 2017-001446-10 P170103 - Induction and Consolidation With Elotuzumab Before and After Peripheral Stem Cell Autologous Graft in Elderly Patients With Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT03393273). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03393273	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
85	Bristol-Myers Squibb (2017): EAP-01-CA204 - Expanded Access to Elotuzumab (Empliciti) for Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT03126617). Stand des Eintrags: 09.07.2018. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03126617	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
86	University of Heidelberg Medical Center (2015): GMMG HD6 - A Randomized Phase III Trial on the Effect of Elotuzumab in VRD Induction Consolidation and Lenalidomide Maintenance in Patients With Newly Diagnosed Myeloma - WHO ICTRP (NCT02495922). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02495922	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
87	Bristol-Myers Squibb (2014): A Phase 2 Single Arm Study of Safety of Elotuzumab Administered Over Approximately 60 Minutes in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone for Newly Diagnosed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients - WHO ICTRP (NCT02159365). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02159365	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
88	Dana-Farber Cancer Institute (2017): 16-645 - An Exploratory Study to Evaluate the Combination of Elotuzumab and Nivolumab With and Without Pomalidomide in Relapsed Refractory Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT03227432). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03227432	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
89	Helsinki University Central Hospital (2016): NMSG#24/15 - Phase 2 study of carfilzomib + elotuzumab + dexamethasone for relapsed or progressed multiple myeloma after 1-3 prior treatment lines - WHO ICTRP (EUCTR2016-001178-13-FI). Stand des Eintrags: 02.10.2018. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001178-13-FI	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
90	Bristol-Myers Squibb (2010): 2010-020347-12 CA204-004 - Phase 3, Randomized, Open Label Trial of Lenalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM) - WHO ICTRP (NCT01239797). Stand des Eintrags: 01.11.2018. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01239797	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
91	Bristol-Myers Squibb (2011): 2010-022445-20 CA204-006 - A Phase 3, Randomized, Open Label Trial of Lenalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in Subjects With Previously Untreated Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT01335399). Stand des Eintrags: 01.11.2018. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01335399	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
92	Assistance Publique - Hopitaux De Paris (2017): P170103J - Na - Ifm2016-03 - Who Ictrp (EUCTR2017-001446-10-FR). Stand des Eintrags: 07.01.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001446-10-FR	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
93	University Hospital Wuerzburg (2017): DSMM_XVII - Elotuzumab (E) in Combination with Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone (E-KRd) versus KRd prior to and following Autologous Stem Cell Transplant in Newly Diagnosed Multiple Myeloma and Subsequent Maintenance with Elotuzumab and Lenalidomide versus Single-Agent Lenalidomide - WHO ICTRP (EUCTR2017-001616-11-DE). Stand des Eintrags: 07.01.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001616-11-DE	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
94	Dana-Farber Cancer Institute (2014): 14-338 - Phase II Trial of Combination of Elotuzumab, Lenalidomide and Dexamethasone in High-Risk Smoldering Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT02279394). Stand des Eintrags: 01.01.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02279394	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
95	Mayo Clinic (2018): MC1884 NCI-2018-02140 P30CA015083 - Phase II Trial of Sequential Treatment of Multiple Myeloma With Antibody Therapy - WHO ICTRP (NCT03713294). Stand des Eintrags: 01.01.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03713294	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
96	Ruprecht-Karls-University Heidelberg, Medical Faculty represented by University Hospital Heidelberg (2014): GMMG-HD6 - A randomized phase III trial on the effect of elotuzumab in VRD induction consolidation and lenalidomide maintenance in patients with newly diagnosed myeloma - GMMG-HD6 - WHO ICTRP (EUCTR2014-003079-40-DE). Stand des Eintrags: 01.01.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003079-40-DE	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
97	Raija Silvennoinen (2017): 2016-001178-13 NMSG#24/15 - Phase 2 Study of Carfilzomib + Elotuzumab + Dexamethasone for Relapsed or Progressed Multiple Myeloma After 1-3 Prior Treatment Lines - WHO ICTRP (NCT03155100). Stand des Eintrags: 02.01.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03155100	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
98	Bristol-Myers Squibb (2016): 2016-000037-51 CA204-185 - Continuing Treatment for Subjects Who Have Participated in a Prior Protocol Investigating Elotuzumab - WHO ICTRP (NCT02719613). Stand des Eintrags: 02.01.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02719613	A6
99	Bristol-Myers Squibb (2018): CA204-176 - Empliciti (Elotuzumab) Postmarketing Surveillance in Korean Patients With Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT03660072). Stand des Eintrags: 02.01.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03660072	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
100	University of Arkansas (2017): 206603 - University of Arkansas (UARK# 2017-03): A Single-Arm, Open-label Study of Anti-SLAMF7 mAb Therapy After Autologous Stem Cell Transplant in Patients With Multiple Myeloma (Total Therapy 8) - WHO ICTRP (NCT03168100). Stand des Eintrags: 01.02.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03168100	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
101	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute (2017): 2016-200 NCI-2017-01203 P30CA022453 - A Randomized Phase 2 Trial of Lenalidomide/ Dexamethasone/ Elotuzumab +/- Cyclophosphamide Followed by Lenalidomide/ Dexamethasone/Elotuzumab Maintenance as Second-Line Therapy for Patients With Relapsed AL Amyloidosis - WHO ICTRP (NCT03252600). Stand des Eintrags: 02.02.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03252600	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
102	Dana-Farber Cancer Institute (2015): 14-453 - An Open-Label, Single Arm, Phase 2a Study of Bortezomib, Lenalidomide, Dexamethasone and Elotuzumab in Newly Diagnosed Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT02375555). Stand des Eintrags: 04.03.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02375555	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
103	H. Lee Moffitt Cancer Center, Research Institute (2018): MCC-19197 NCI-2018-00891 - A Randomized Parallel Phase 2 Study of Elotuzumab Plus Lenalidomide (Elo/Rev) for the Treatment of Serologic Relapse/Progression While on Lenalidomide Maintenance for Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT03411031). Stand des Eintrags: 02.03.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03411031	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
104	Massachusetts General Hospital (2016): 15-475 - A Phase II Study of Elotuzumab in Combination With Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT02718833). Stand des Eintrags: 01.04.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02718833	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
105	Bristol-Myers Squibb K.K (2010): Phase 1 Multiple Ascending Dose Study of Elotuzumab (BMS-901608) in Combination With Lenalidomide/Low-dose Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma in Japan - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-101360). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-101360	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
106	North Japan Hematology Study Group (2018): - Who Ictrp (JPRN-UMIN000032849). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032849	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
107	Department of Hematology, Tokyo Women's University (2018): PC3180049 - - Who Ictrp (JPRN-UMIN000033128). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000033128	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
108	Oncotherapeutics (2017): CA204-187 - A Phase 2 Trial of the Efficacy and Safety of Elotuzumab in Combination With Pomalidomide, Carfilzomib and Dexamethasone Among High Risk Relapsed/ Refractory Multiple Myeloma Patients - WHO ICTRP (NCT03104270). Stand des Eintrags: 08.04.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03104270	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
109	Bristol-Myers Squibb K.K (2016): An Expanded Access Program for Elotuzumab in Combination With Lenalidomide Plus Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma in Japan - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-163377). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163377	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
110	Gifu university hospital (2019): Evaluation of efficacy and safety of dose-escalating lenalidomide and dexamethasone (Ld) therapy and adapted therapy adding elotuzumab with insufficient efficacy by Ld therapy in newly diagnosed, transplant ineligible multiple myeloma patients (DELAYED study) - Evaluation of efficacy and safety of dose-escalating lenalidomide and dexamethasone (Ld) therapy and adapted therapy adding elotuzumab with insufficient efficacy by Ld therapy in newly diagnosed, transplant ineligible multiple myeloma patients (DELAYED study) - WHO ICTRP (JPRN-UMIN000036377). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036377	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
111	Bristol-Myers Squibb (2016): 2015-005699-21 CA209-602 - An Open-Label, Randomized Phase 3 Trial of Combinations of Nivolumab, Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT02726581). Stand des Eintrags: 01.05.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02726581	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
112	Washington University School of Medicine (2017): 201701084 CA204-225 PO-CL-MM-PI-008341 - A Phase II Study of Elotuzumab, Pomalidomide, & Dexamethasone (Elo-Pom-Dex) With Second Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT03030261). Stand des Eintrags: 01.05.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03030261	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
113	M.D. Anderson Cancer Center (2012): 2011-0379 NCI-2014-00541 NCI-2014-01096 P30CA016672 RV-MM-PI-0691 - Phase II Study of Umbilical Cord Blood-Derived Natural Killer Cells in Conjunction With Elotuzumab, Lenalidomide and High Dose Melphalan Followed by Autologous Stem Cell Transplant for Patients With Multiple Myeloma - WHO ICTRP	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	(NCT01729091). Stand des Eintrags: 02.05.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01729091	
114	Wuerzburg University Hospital (2018): 2017-001616-11 DSMM XVII - Elotuzumab in Combination With Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone (E-KRd) Versus KRd Prior to and Following Auto-SCT in Newly Diagnosed Multiple Myeloma and Subsequent Maintenance With Elotuzumab and Lenalidomide Versus Single-Agent Lenalidomide- A Phase III Study by DSMM - WHO ICTRP (NCT03948035). Stand des Eintrags: 03.06.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03948035	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
115	Bristol-Myers Squibb (2015): 2014-003282-19 CA204-125 - An Open Label, Randomized Phase 2 Trial of Pomalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (ELOQUENT-3) - WHO ICTRP (NCT02654132). Stand des Eintrags: 01.06.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02654132	Einschluss
116	University of Arkansas (2016): 205009 - 2015-10: A Phase II Pilot Study of Expanded Natural Killer Cells and Elotuzumab to Eradicate High-Risk Myeloma Post Autologous Stem Cell Transplant - WHO ICTRP (NCT03003728). Stand des Eintrags: 01.06.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03003728	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
117	Southwest Oncology Group (2012): CDR0000738512 NCI-2012-01998 PS1211_A12PAMDREVV01 S1211 U10CA032102 U10CA180888 - A Randomized Phase I/II Study of Optimal Induction Therapy of Bortezomib, Dexamethasone and Lenalidomide With or Without Elotuzumab (NSC-764479) for Newly Diagnosed High Risk Multiple Myeloma (HRMM) - WHO ICTRP (NCT01668719). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01668719	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
118	M.D. Anderson Cancer Center (2015): 2014-0729 NCI-2015-00762 P30CA016672 - Phase II Study of the Combination of Elotuzumab With Lenalidomide as Maintenance Therapy Post Autologous Stem Cell Transplant in Patients With Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT02420860). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02420860	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
119	Saad Z. Usmani, Md (2017): LCI-HEM-MYE-CRD-002 - LCI-HEM-MYE-CRD-002: A Phase II Study of Carfilzomib- Revlimid-Dexamethasone-Elotuzumab in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT03361306). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03361306	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
120	Australasian Leukaemia, Lymphoma Group (2016): ALLG MM20 - A Multicentre Phase 3 Trial Comparing Elotuzumab-Cyclophosphamide-Thalidomide-Dexamethasone (E-CTD) with Cyclophosphamide-Thalidomide-Dexamethasone (CTD) for the Treatment of Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) - WHO ICTRP (ACTRN12616001030460). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001030460	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
121	Bristol-Myers Squibb (2016): 2014-003282-19 CA204-125 NCT02654132 - An Open Label, Randomized Phase 2 Trial of Pomalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma - WHO ICTRP (DRKS00010601). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff:	Einschluss

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010601	
122	Bristol-Myers Squibb K.K (2011): NCT01239797 - Phase 3, Randomized, Open Label Trial of Lenalidomide/dexamethasone With or Without Elotuzumab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-111682). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111682	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
123	Bristol-Myers Squibb K.K (2015): NCT02272803 - A Phase 2, Randomized, Open Label Trial of Lenalidomide/dexamethasone With or Without Elotuzumab in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma in Japan. - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-152805). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152805	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
124	Bristol-Myers Squibb K.K (2016): An Open Label, Randomized Phase 2 Trial of Pomalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in relapsed and refractory Multiple Myeloma - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-163245). Stand des Eintrags: 01.07.2019. [Zugriff: 23.07.2019]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163245	Einschluss
PharmNet.Bund		
125	University Hospital Wuerzburg (2017): Elotuzumab (E) in Combination with Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone (E-KRd) versus KRd prior to and following Autologous Stem Cell Transplant in Newly Diagnosed Multiple Myeloma and Subsequent Maintenance with Elotuzumab and Lenalidomide versus Single-Agent LenalidomideA phase III study by DSMM (Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom) - PharmNet.Bund (2017-001616-11). [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
126	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2015): An Open-Label, Randomized Phase 3 Trial of Combinations of Nivolumab, Elotuzumab, Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma - PharmNet.Bund (2015-005699-21). [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
127	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2014): An Open Label, Randomized Phase 2 Trial of Pomalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in relapsed and refractory Multiple Myeloma. - PharmNet.Bund (2014-003282-19). [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Einschluss
128	Ruprecht-Karls-University Heidelberg, Medical Faculty represented by University Hospital Heidelberg (2014): A randomized phase III trial on the effect of elotuzumab in VRD induction consolidation and lenalidomide maintenance in patients with newly diagnosed myeloma - PharmNet.Bund (2014-003079-40). [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
129	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2010): A Phase 3, Randomized, Open Label Trial of Lenalidomide/dexamethasone With or Without Elotuzumab in Subjects with Previously Untreated Multiple Myeloma. - PharmNet.Bund (2010-022445-20). [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
130	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2010): A Phase 3, Randomized, Open Label Trial of Lenalidomide/dexamethasone With or Without Elotuzumab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma - PharmNet.Bund (2010-020347-	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	12). [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	
131	AbbVie Biotherapeutics Inc (2007): A Phase 1b/II, Multicenter, Open-Label, Dose-Escalation Study of Elotuzumab (Humanized Anti-CS1 Monoclonal IgG1 Antibody) in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Subjects with Relapsed Multiple Myeloma. Elotuzumab (formerly HuLuc63) - PharmNet.Bund (2007-006677-83). [Zugriff: 23.07.2019]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-59 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 4-59 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-59 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ELOQUENT-3

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Zielsetzung Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) unter der Therapie mit Elotuzumab, Pomalidomid und Dexamethason (E-Pd) mit dem PFS unter einer Therapie mit Pomalidomid und Dexamethason (Pd) bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine offene, multizentrische, randomisierte Phase-2-Studie. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert. Bei der Randomisierung wurde nach folgenden Faktoren stratifiziert: <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der vorhergehenden Therapien (2–3 vs. ≥ 4) • ISS-Stadium zu Studienbeginn (I–II vs. III)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1 (28.08.2015) Gestattung der Sammlung und Lagerung von zusätzlichen Blutproben und Aufbewahrung von Knochenmarkspalten sowie von Daten aus dem Hauptprotokoll für zukünftige Forschung. Amendment 2 (11.11.2015) Der Circulating Multiple Myeloma Cells (CMMC) Assay wurde entfernt und durch Genexpressions-Profilierung ersetzt. Amendment 3 (23.10.2015, zentrenspezifisch) Hinzufügen von lokalen regulatorischen Anforderungen für japanische Studienzentren. Amendment 4 (10.03.2016, zentrenspezifisch) Hinzufügen von HIV- und Hepatitis-Testung beim Screening aller Patienten in Frankreich, Deutschland, Italien und Spanien.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Amendment 5 (11.05.2016, zentrenspezifisch)</p> <p>Entfernen der MD Anderson Symptom Inventory for Multiple Myeloma (MDASI-MM) Patient Reported Outcomes (PROs) für polnische Studienzentren.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit dokumentiertem rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, welche die folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mindestens 2 vorhergehende Therapielinien, die mindestens 2 aufeinanderfolgende Zyklen von Lenalidomid und einem Proteasom-Inhibitor als Einzeltherapie oder in Kombination beinhalteten • Refraktär (Progress während der Behandlung oder innerhalb von 60 Tagen) gegenüber der letzten Therapie • Versagen der Therapie mit Lenalidomid und einem Proteasom-Inhibitor gemäß eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ „refraktär“ gegenüber einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid und der letzten Behandlung ○ „rezidiviert und refraktär“, d.h. die Patienten wiesen mindestens ein teilweises Ansprechen auf eine vorhergehende Behandlung mit einem Proteasom-Inhibitor oder Lenalidomid oder beidem auf, erlebten jedoch innerhalb von 6 Monaten eine Krankheitsprogression und waren gegenüber der letzten Behandlung refraktär • Nachweisbare Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings, basierend auf Laborwerten, definiert als Erfüllung eines oder mehrerer der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Serum-IgG-, -IgA- oder IgM M-Protein $\geq 0,5$ g/dl (5 g/l) ○ Urin M-Protein ≥ 200 mg (0,2 g)/24 Stunden ○ Involvierte freie Leichtkette im Serum von 100 mg/l, vorausgesetzt Verhältnis der freien Leichtketten ist abnormal • ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status ≤ 2 <p>Ausschlusskriterien:</p> <p><i>Andere Zielerkrankungen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit einem solitären Plasmozytom des Knochens oder einem extramedullären Plasmozytom als einzig nachzuweisende Form einer Plasmazell-Dyskrasie • Patienten mit einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS), schwelendem Multiplem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Myleom (SMM), Amyloidose, Waldenströms Makroglobulinämie oder POEMS-Syndrom (Plasmazell-Dyskrasie mit Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonaler Gammopathie und Hautveränderungen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit aktiver Plasmazellen-Leukämie (definiert als 20 % der peripheren weißen Blutkörperchen Plasma/CD138+ Zellen oder einer absoluten Plasmazellzahl von $2 \times 10^9/l$) <p><i>Anamnese und Begleiterkrankungen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche unbeherrschten oder schwerwiegenden kardiovaskulären oder pulmonalen Erkrankungen, wie vom Prüfarzt festgestellt, einschließlich <ul style="list-style-type: none"> ○ Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV der NYHA-Klassifikation, kongestive Herzinsuffizienz, instabile oder unzureichend beherrschte Angina Pectoris, Arrhythmien oder ein Myokardinfarkt in den letzten 12 Monaten. • Aktive Infektionen, die eine parenterale anti-infektive Behandlung von mehr als 14 Tagen notwendig machen • Unfähigkeit des Patienten, eine thromboembolische Prophylaxe zu tolerieren • Überempfindlichkeitsreaktion auf vorangegangene Therapie mit IMiDs (Thalidomid oder Lenalidomid) • Periphere Neuropathie vom Grad ≥ 2 (nach NCI CTCAE v3.0) • Bekannte aktive Hepatitis A, B oder C • Bekannte HIV-Infektion • Gastrointestinale Erkrankungen, die die Absorption von Pomalidomid signifikant verändern können • Vorhergehende oder begleitende bösartige Erkrankung, außer: <ul style="list-style-type: none"> ○ Adäquat behandeltes Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom ○ Jegliches Karzinom (außer in-situ), für das der Patient seit > 3 Jahren krankheitsfrei ist <p><i>Vorangegangene Therapien oder Eingriffe</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorangegangene Behandlung mit Pomalidomid • Vorangegangene Teilnahme an einer Elotuzumab-Studie, unabhängig vom zugewiesenen Behandlungsarm • Anwendung einer Anti-Myelom-Therapie innerhalb von 14 Tagen nach Beginn der Studienbehandlung oder Anwendung jeglicher experimenteller Behandlungen oder Plasmapherese innerhalb von 28 Tagen (oder 5 Halbwertszeiten) nach Beginn der Studienbehandlung. Bisphosphonate sind erlaubt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit Melphalan oder monoklonalen Antikörpern innerhalb von 6 Wochen nach der ersten Dosis der Studienbehandlung • Vorgegangene autologe Stammzelltransplantation innerhalb von 12 Wochen nach der ersten Dosis der Studienbehandlung • Vorgegangene allogene Stammzelltransplantation, außer bei Patienten, bei denen die Stammzelltransplantation > 12 Monate vor der ersten Dosis der Studienbehandlung durchgeführt wurde, die keine Vorgeschichte der Graft-versus-Host-Erkrankung aufweisen und die keine topische oder systemische immunsuppressive Therapie erhalten • Behandlung mit Kortikosteroiden innerhalb von 3 Wochen nach der ersten Dosis der Studienbehandlung, außer bei Einnahme von nicht mehr als ≤ 10 mg Prednison pro Tag oder bei Anwendung von Kortikosteroiden mit minimaler oder keiner systemischen Absorption (d.h. topisch oder inhaliert) oder bei kurzer Behandlungsdauer (≤ 4 Tage) mit 40 mg Dexamethason oder Vergleichbarem zur Notfallbehandlung (Baseline M-protein muss nach einer solchen Kurzzeitbehandlung vor Randomisierung erfasst werden) • Größerer kardialer Eingriff innerhalb von 8 Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung; alle weiteren größeren Eingriffe innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung (eine Kyphoplastie wird nicht als größerer Eingriff angesehen); Patienten müssen sich von allen mit dem Eingriff assoziierten Toxizitäten vollständig erholt haben <p data-bbox="699 1346 1150 1373"><i>Physikalische Messungen und Laborwerte</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Korrigierter Serum-Kalziumspiegel $\geq 11,5$ mg/dl innerhalb von 2 Wochen nach Randomisierung (trotz angemessener Maßnahmen wie eine Kurzzeitbehandlung mit Steroiden, Bisphosphonaten, Hydrierung, Calcitonin) • Absolute Neutrophilenzahl von $< 1 \times 10^9/l$. Es sind innerhalb von 1 Woche nach der ersten Dosis der Studienbehandlung keine Wachstumsfaktoren erlaubt. Es sind keine pegylierten Wachstumsfaktoren innerhalb von 3 Woche nach Randomisierung erlaubt • Thrombozyten $< 75 \times 10^9/l$ ($< 30 \times 10^9/l$ wenn mehr als 50% der Knochenmarkszellen Plasmazellen sind). Die qualifizierende Labormessung muss die jüngste Messung vor Randomisierung sein und darf nicht älter als 14 Tage vor Randomisierung sein. Es sind keine Transfusionen innerhalb von 72 Stunden vor der qualifizierenden Labormessung erlaubt • Hämoglobin < 80g/L (8 g/dL). Der Laborwert muss bei der letzten Messung vor Randomisierung erfolgen,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>jedoch nicht früher als 14 Tage vorher. 72 h vor der Messung sind keine Transfusionen erlaubt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kreatinin-Clearance < 45 ml/min, geschätzt nach der Cockcroft-Gault-Formel. • Gesamt-Bilirubin $\geq 2 \times$ ULN • Patienten mit bekanntem Gilbert-Syndrom dürfen keinen Gesamt-Bilirubin-Wert $\geq 3 \times$ ULN aufweisen und müssen einen direkten Bilirubin-Wert innerhalb der Normwerte aufweisen • Aspartat-Aminotransferase oder Alanin-Aminotransferase $\geq 3 \times$ ULN <p>weitere festgelegte Kriterien zur Vorgeschichte und bestimmter Begleitmedikation</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie durchgeführt in Nordamerika, Europa, Japan und Australien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Behandlung erfolgte in Zyklen von 28 Tagen bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder der Erfüllung anderer Kriterien, die zum Studienabbruch führten (aufgeführt in Sektion 3.5 Studienprotokoll, Appendix 1.1)</p> <p>Interventionsgruppe</p> <p>Elotuzumab wurde in den Zyklen 1 und 2 mit einer Dosis von 10 mg/kg intravenös (IV) an den Tagen 1, 8, 15 und 22 verabreicht. Ab Zyklus 3 wurde Elotuzumab mit einer Dosis von 20 mg/kg am ersten Tag jedes Zyklus verabreicht.</p> <p>Pomalidomid wurde an den Tagen 1–21 in jedem Zyklus mit einer Dosis von 4 mg oral (PO) verabreicht. Bei Gabe von Elotuzumab am selben Tag musste die Gabe von Pomalidomid mit einem Abstand von mindestens 2 Stunden erfolgen.</p> <p>Dexamethason wurde in den Zyklen 1 und 2 an den Tagen 1,8,15 und 22 für Patienten ≤ 75 Jahre mit einer Dosis von 28 mg PO + 8 mg IV verabreicht, für Patienten > 75 Jahre mit einer Dosis von 8 mg PO + 8 mg IV. Ab Zyklus 3 erfolgte die Gabe an Tag 1 nach demselben Schema, an den Tagen 8,15 und 22 (Wochen ohne Elotuzumab-Gabe) erfolgte dagegen für Patienten ≥ 75 Jahre die Gabe von 40 mg PO, für Patienten < 75 Jahre die Gabe von 20 mg PO. An Tagen mit Elotuzumab-Gabe erfolgte die Gabe der oralen Teildosis zwischen 3 und 24 h bevor der Elotuzumab-Infusion, die Gabe der intravenösen Teildosis 45 Minuten vor Beginn der Elotuzumab-Infusion.</p> <p>In den Wochen, in denen Elotuzumab verabreicht wurde, wurde außerdem eine Prämedikation angewendet, um die Infusionsreaktionen zu mindern (Details siehe Sektion 4.5.1.4 und 4.5.1.5 des Studienprotokolls).</p> <p>Kontrollgruppe</p> <p>Pomalidomid wurde an den Tagen 1–21 jedes Zyklus mit einer Dosis von 4 mg oral (PO) verabreicht.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Dexamethason wurde an den Tagen 1,8,15 und 22 bei Patienten ≤ 75 Jahre mit einer Dosis von 40 mg, bei Patienten > 75 Jahre mit einer Dosis von 20 mg PO verabreicht.</p> <p>Follow-Up Patienten, die die Studie vor der Krankheitsprogression, ohne Widerruf der Einverständniserklärung oder nach Verlust der Fähigkeit, diese zu unterschreiben, abbrechen, wurden angewiesen, das Tumor-Assessment gleichermaßen fortzuführen, unabhängig davon, ob Sie eine neue Anti-Myelom Therapie erhalten oder nicht.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primäres Zielkriterium: Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) in Monaten von Patienten mit rezidiertem und refraktärem Multiplen Myelom unter der Therapie mit Elotuzumab, Pomalidomid und Dexamethason (E-Pd) mit dem PFS von Patienten mit rezidiertem und refraktärem Multiplen Myelom unter der Therapie mit Pomalidomid und Dexamethason (Pd).</p> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vergleich der objektiven Ansprechrate (ORR) von Patienten unter E-Pd mit der ORR von Patienten unter Pd - Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) von Patienten unter E-Pd mit dem OS von Patienten unter Pd <p>Sonstige Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bewertung der Verträglichkeit in beiden Behandlungsgruppen - Bewertung der Time to Response (TTR) und der Duration of Response (DOR) - Bewertung der Pharmakokinetik und der Immunogenität von Elotuzumab bei gleichzeitiger Behandlung mit Pomalidomid und Dexamethason - Patient Reported Outcomes (PROs) und krankheitsbezogene Symptome mittels MDASI-MM und EQ-5D
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Um mit einem zweiseitigen, stratifizierten Log-Rank Test mit $\alpha = 0,2$ und einer Power von 85 % einen Unterschied im PFS bei einer angenommenen wahren Hazard Ratio von 0,57 nachweisen zu können, sind 105 Fälle notwendig. Da eine Lost-to-Follow-Up-Rate von 10 % angenommen wurde, müssen zusätzlich 9 Patienten randomisiert werden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Finale PFS-Analyse Die finale PFS-Analyse wurde durchgeführt, sobald 75 Progressionsereignisse aufgetreten waren. Dies erfolgte zum 14.02.2018.</p> <p>Analyse (EMA) Auf Anfrage der EMA wurde eine Analyse durchgeführt. Der Databaselock erfolgte im November 2018.</p> <p>Finale OS-Analyse Die finale OS-Analyse wird durchgeführt, wenn mindestens 78 Todesfälle eingetreten sind.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte durch ein Interactive Voice Response System (IVRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf E-Pd oder Pd randomisiert. Es wurde eine permutierte Blockrandomisierung angewendet.</p> <p>Die Patienten wurden nach folgenden Faktoren stratifiziert randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der vorhergehenden Therapien (2–3 vs. ≥ 4) • ISS-Stadium zu Studienbeginn (I–II vs. III)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte zentral durch ein IVRS. Die Geheimhaltung der Behandlungsfolge war bis zur Zuteilung der Behandlung gewährleistet. Es handelt sich um ein offenes Studiendesign.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die computergenerierte Randomisierungssequenz wurde per IVRS initialisiert und von BMS zur Verfügung gestellt. Die Eignung zur Studienteilnahme wurde durch einen Prüfarzt festgestellt. Die Gruppenzuteilung erfolgte mittels IVRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine offene Studie. Es wurde keine Verblindung durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Das primäre Ziel der Studie ist der Vergleich des PFS in den beiden Studienarmen. Hierzu wurde ein zweiseitiger Log-Rank Test mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,2$ durchgeführt. Dabei wurde nach Anzahl der vorhergehenden Therapien (2–3 vs. ≥ 4) und dem ISS-Stadium zu Studienbeginn (I–II vs. III) stratifiziert. Die Hazard Ratio wird mittels eines Cox-Regression geschätzt, das mediane PFS mittels der Kaplan-Meier-Methode unter Angabe des zweiseitigen 80%- sowie 95%-Konfidenzintervalls.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <p>Die objektive Ansprechraten (ORR) in beiden Studienarmen wurden mittels eines Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,2$ verglichen. Dabei wurde nach Anzahl der vorhergehenden Therapien (2–3 vs. ≥ 4) und dem ISS-Stadium zu Studienbeginn (I–II vs. III) stratifiziert. Es wurde weiterhin ein zweiseitiges Konfidenzintervall nach der Methode von DerSimonian und Laird berechnet.</p> <p>Für das Gesamtüberleben liegt eine Analyse vor. Die vorläufige Rate des Gesamtüberlebens wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die vorläufige Hazard Ratio wurde mit einem stratifizierten Cox-Modell geschätzt. Die Analyse wurde nach denselben Faktoren stratifiziert wie die des PFS.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Das PFS und die ORR wurde für folgende vordefinierte Subgruppen analysiert:</p> <p>Alter (< 75 Jahre, ≥ 75 Jahre und < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre), Ethnie, Geschlecht, Baseline-β-Mikroglobulin (< 3,5; $\geq 3,5$), ISS-Stadium (I–II, III), Baseline-LDH, Baseline-Kreatinin-Clearance, Anzahl vorhergehender Therapien, Region, Baseline-ECOG-Status, vorhergehende Stammzelltransplantation, Myelom-Risikokategorie, FISH-Abnormalitäten.</p> <p>Für die vorläufige Analyse des OS wurden dieselben Subgruppen analysiert. Zur endgültigen Auswertung werden dieselben Analysen wie für das PFS durchgeführt.</p> <p>Für das PFS wurde eine Reihe von Sensitivitätsanalysen durchgeführt.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13a	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	Insgesamt wurden 157 Patienten in die Studie eingeschlossen, wovon a) 117 Patienten randomisiert, b) 115 Patienten behandelt c) 117 Patienten (E-Pd: 60, Pd: 57) zur Auswertung des primären Zielkriteriums herangezogen wurden.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	E-Pd – Gründe für den Studienabbruch: Krankheitsprogression: 32 (53,3 %) UE; Ohne Zusammenhang zur Medikation: 6 (10,0 %) Toxizität der Studienmedikation: 1 (1,7 %) Widerruf der Einverständniserklärung: 2 (3,3 %) Patienten-Entscheidung: 1 (1,7%) Maximaler klinischer Nutzen: 0 Tod: 1 (1,7 %) Andere: 1 (1,7 %) Keine Angabe: 0 Pd– Gründe für den Studienabbruch: Krankheitsprogression: 37 (67,3 %) UE; Ohne Zusammenhang zur Medikation: 6 (10,9 %) Toxizität der Studienmedikation: 2 (3,6 %) Widerruf der Einverständniserklärung: 1 (1,8 %) Abbruch auf Wunsch des Patienten: 0 Maximaler klinischer Nutzen: 2 (3,6 %) Tod: 0 Andere: 2 (3,6 %) Keine Angabe: 1 (1,8 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studie (erster Patient, erster Besuch): 18.03.2016 Beendigung der Behandlungsphase (letzter Patient, letzter Besuch): 17.01.2018 Finale PFS-Analyse: 21.02.2018 Analyse (EMA): November 2018 Finale OS-Analyse: noch offen
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die aktive Phase der Studie wurde zum 17.01.2018 abgeschlossen. Die finale OS-Analyse steht noch aus.
a: nach CONSORT 2010. CMMC: <i>circulating multiple myeloma cells</i> ; DOR: <i>duration of response</i> ; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group- Performance Status; EMA: European medicine agency; E-Pd: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason; EQ-5D: EuroQol five dimension; IMiD: <i>immunomodulatory drugs</i> ; ISS: <i>International Staging System</i> ; IVRS: <i>Interactive Voice Response System</i> ; MDASI-MM: MD Anderson Symptom Inventory for multiple myeloma; IV: intravenös;		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		MGUS: Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz; NCI CTCAE: <i>National cancer institute common terminology criteria for adverse events</i> ; ORR: <i>objective response rate</i> ; Pd: Pomalidomid + Dexamethason; PFS: <i>progressionfree survival</i> ; PO: oral; PRO: <i>patient-reported outcome</i> ; SMM: <i>smoldering multiple myeloma</i> ; TTR: <i>time to response</i> ; UE: unerwünschte Ereignisse; ULN: <i>upper limit of normal</i>

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

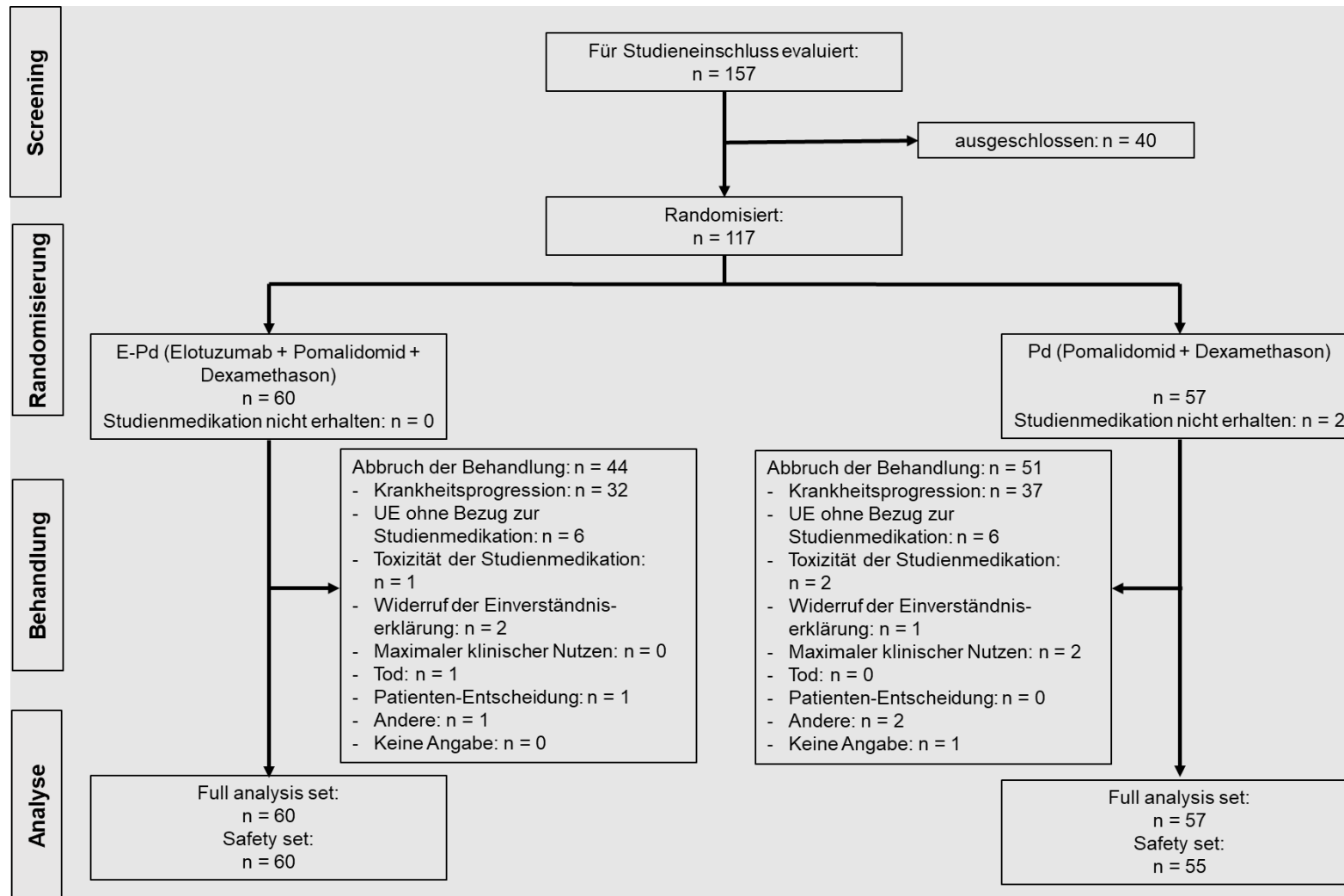


Abbildung 4-11: Flow-Chart für die Studie CA204-125 (ELOQUENT-3) (Datenschnitt: 11/2018)

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 4-60 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA204-125 (ELOQUENT-3)

Studie: CA204-125 (ELOQUENT-3)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<p>Final Clinical Study Report for Study CA204-125</p> <p>An Open Label, Randomized Phase 2 Trial Of Pomalidomide/Dexamethasone With Or Without Elotuzumab In Relapsed And Refractory Multiple Myeloma.</p> <p>Report Date: 14.06.2018</p>	A
<p>Addendum 01 for Study CA204-125</p> <p>An Open Label, Randomized Phase 2 Trial Of Pomalidomide/Dexamethasone With Or Without Elotuzumab In Relapsed And Refractory Multiple Myeloma.</p> <p>Report Date: 13.07.2018</p>	B
<p>Addendum 02 to Final Clinical Study Report for Study CA204-125</p> <p>An Open Label, Randomized Phase 2 Trial Of Pomalidomide/Dexamethasone With Or Without Elotuzumab In Relapsed And Refractory Multiple Myeloma.</p> <p>Addendum Date: 31.01.2019</p>	C
<p>Erratum to Final Clinical Study Report for Study CA204-125</p> <p>An Open Label, Randomized Phase 2 Trial Of Pomalidomide/Dexamethasone With Or Without Elotuzumab In Relapsed And Refractory Multiple Myeloma.</p> <p>Erratum Date: 14.01.2019</p>	D
<p>Dimopoulos et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethason for Multiple Myeloma. N Engl J Med; 08.11.2018; DOI: 10.1056/NEJMoa1805762</p>	E
<p>clinicaltrials.gov. An Investigational Immunotherapy Trial of Pomalidomide and Low-dose Dexamethasone With or Without Elotuzumab to Treat Refractory and Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (ELOQUENT-3); Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02654132?term=CA204-125&rank=1</p>	F

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

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja **unklar** **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

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

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

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

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein.

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

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

Begründung für die Einstufung:

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

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

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Morbidität– Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das ITT-Prinzip wird als adäquat umgesetzt betrachtet, da in die MMRM-Analyse lediglich weniger als 10 % der Patienten nicht eingingen.

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

Endpunkt: Morbidität– Gesundheitszustand gemäß MDASI-MM**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das ITT-Prinzip wird als nicht adäquat umgesetzt betrachtet, da über 10 % der Patienten nicht in die MMRM-Analyse eingehen. Außerdem ist durch das offene Studiendesign eine Verzerrung patientenberichteter Endpunkte nicht auszuschließen, sodass insgesamt das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft wird.

Endpunkt: Lebensqualität– Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß MDASI-MM**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das ITT-Prinzip wird als nicht adäquat umgesetzt betrachtet, da über 10 % der Patienten nicht in die MMRM-Analyse eingehen. Außerdem ist durch das offene Studiendesign eine Verzerrung patientenberichteter Endpunkte nicht auszuschließen, sodass insgesamt das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingestuft wird.

Endpunkte: Verträglichkeit**Endpunkt: Jegliches UE****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Da die Studie ELOQUENT-3 nach einem offenen Studiendesign durchgeführt wurde, fand keine verblindete Erhebung des Endpunktes statt, sodass von einer hohen Verzerrung auszugehen ist, da die subjektive Beeinflussung bei Jeglichen UE aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden kann. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis entsprechend der

randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten. Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, sodass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Abschließend wird das Verzerrungspotenzial für Jegliche UE als hoch eingestuft.

Endpunkt: UE Grad 3-4**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie ELOQUENT-3 wurde ein offenes Studiendesign verwendet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Da die Studie ELOQUENT-3 nach einem offenen Studiendesign durchgeführt wurde, fand keine verblindete Erhebung des Endpunktes statt. Da die UE Grad 3-4 nach definierten Regeln/ Kriterien objektiv erhoben wurden, wird eine

subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns ausgeschlossen. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten. Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, sodass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Abschließend wird das Verzerrungspotenzial für die UE Grad 3-4 als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Schwerwiegende UE (SUE)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie ELOQUENT-3 wurde ein offenes Studiendesign verwendet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Da die Studie ELOQUENT-3 nach einem offenen Studiendesign durchgeführt wurde, fand keine verblindete Erhebung des Endpunktes statt. Da die SUE nach definierten Regeln/ Kriterien objektiv erhoben wurden, wird eine subjektive Beeinflussung aufgrund des offenen Studiendesigns ausgeschlossen. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten. Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, sodass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Abschließend wird das Verzerrungspotenzial für die SUE als niedrig eingestuft.

Endpunkt: UE, die zum Therapieabbruch führten

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie ELOQUENT-3 wurde ein offenes Studiendesign verwendet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Da die Studie ELOQUENT-3 nach einem offenen Studiendesign durchgeführt wurde, fand keine verblindete Erhebung des Endpunktes statt, sodass von einer hohen Verzerrung auszugehen ist, da die subjektive Beeinflussung bei UE, die zum Therapieabbruch führten, aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden kann. Das ITT-Prinzip ist adäquat umgesetzt. Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten. Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, sodass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Abschließend wird das Verzerrungspotenzial für UE, die zum Therapieabbruch führten, als hoch eingestuft.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

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

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

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

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

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

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

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

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

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Analysen für den Endpunkt Verträglichkeit

Aus Gründen der Vollständigkeit werden als weitere Zusatzanalysen die Inzidenzen für häufige UE ($\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) und UE Grad 3-4, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten ($\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm) auf Ebene der Preferred Terms in Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt häufige UE jeglichen Grades ($\geq 5\%$ in mind. einem Studienarm) aus ELOQUENT-3

SOC PT ⁽¹⁾	E-Pd N = 60 UE jeglichen Grades	Pd N = 55 UE jeglichen Grades
Patienten mit Ereignis	58 (96,7)	53 (96,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	40 (66,7)	37 (67,3)
Nasopharyngitis	13 (21,7)	9 (16,4)
Atemwegsinfektion	11 (18,3)	6 (10,9)
Bronchitis	9 (15,0)	5 (9,1)
Infektion der oberen Atemwege	7 (11,7)	9 (16,4)
Pneumonie	6 (10,0)	7 (12,7)
Grippe	4 (6,7)	3 (5,5)
Pharyngitis	4 (6,7)	1 (1,8)
Herpes zoster	3 (5,0)	1 (1,8)
Infektion der unteren Atemwege	3 (5,0)	1 (1,8)
Harnwegsinfektion	3 (5,0)	2 (3,6)
Septischer Schock	2 (3,3)	3 (5,5)
orale Candidose	1 (1,7)	3 (5,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	33 (55,0)	32 (58,2)
Anämie	16 (26,7)	21 (38,2)
Neutropenie	15 (25,0)	17 (30,9)
Thrombozytopenie	10 (16,7)	11 (20,0)
Lymphopenie	6 (10,0)	1 (1,8)
Leukopenie	5 (8,3)	3 (5,5)
febrile Neutropenie	3 (5,0)	3 (5,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	32 (53,3)	24 (43,6)
Knochenschmerzen	10 (16,7)	5 (9,1)
Muskelspasmen	8 (13,3)	4 (7,3)
Rückenschmerzen	5 (8,3)	5 (9,1)

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

SOC PT ⁽¹⁾	E-Pd N = 60 UE jeglichen Grades	Pd N = 55 UE jeglichen Grades
Arthralgie	3 (5,0)	6 (10,9)
Muskelschwäche	2 (3,3)	4 (7,3)
Schmerz in einer Extremität	2 (3,3)	3 (5,5)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	1 (1,7)	4 (7,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	30 (50,0)	28 (50,9)
Fieber	10 (16,7)	15 (27,3)
Ermüdung	9 (15,0)	9 (16,4)
Ödem peripher	9 (15,0)	5 (9,1)
Asthenie	7 (11,7)	5 (9,1)
Unwohlsein	3 (5,0)	1 (1,8)
Ödem	3 (5,0)	2 (3,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	27 (45,0)	21 (38,2)
Obstipation	14 (23,3)	6 (10,9)
Diarrhoe	14 (23,3)	7 (12,7)
Stomatitis	3 (5,0)	1 (1,8)
Übelkeit	1 (1,7)	5 (9,1)
Abdominalschmerz	1 (1,7)	3 (5,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	23 (38,3)	25 (45,5)
Hyperglykämie	13 (21,7)	11 (20,0)
Hypokalämie	6 (10,0)	7 (12,7)
Hypomagnesiämie	5 (8,3)	3 (5,5)
Appetit vermindert	4 (6,7)	4 (7,3)
Hyperkalzämie	3 (5,0)	5 (9,1)
Hyperkaliämie	3 (5,0)	2 (3,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	19 (31,7)	15 (27,3)
Dyspnoe	9 (15,0)	4 (7,3)
Husten	5 (8,3)	5 (9,1)
Husten mit Auswurf	4 (6,7)	3 (5,5)
Asthma	3 (5,0)	0
Psychiatrische Erkrankungen	16 (26,7)	12 (21,8)
Schlaflosigkeit	10 (16,7)	7 (12,7)
Depression	3 (5,0)	2 (3,6)

SOC PT⁽¹⁾	E-Pd N = 60 UE jeglichen Grades	Pd N = 55 UE jeglichen Grades
Erkrankungen des Nervensystems	15 (25,0)	16 (29,1)
Polyneuropathie	4 (6,7)	1 (1,8)
Tremor	4 (6,7)	2 (3,6)
Kopfschmerz	3 (5,0)	2 (3,6)
periphere Neuropathie	3 (5,0)	3 (5,5)
Schwindelgefühl	2 (3,3)	3 (5,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	13 (21,7)	11 (20,0)
Ausschlag	5 (8,3)	6 (10,9)
Pruritus	3 (5,0)	2 (3,6)
Untersuchungen	9 (15,0)	18 (32,7)
Kreatinin im Blut erhöht	3 (5,0)	6 (10,9)
Neutrophilenzahl erniedrigt	3 (5,0)	5 (9,1)
Thrombozytenzahl vermindert	3 (5,0)	4 (7,3)
Leukozytenzahl erniedrigt	2 (3,3)	3 (5,5)
Gefäßerkrankungen	8 (13,3)	5 (9,1)
Herzerkrankungen	7 (11,7)	7 (12,7)
Vorhofflimmern	2 (3,3)	3 (5,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (10,0)	10 (18,2)
Kontusion	3 (5,0)	2 (3,6)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	3 (5,0)	1 (1,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6 (10,0)	10 (18,2)
akute Nierenschädigung	2 (3,3)	4 (7,3)
Nierenversagen	0	4 (7,3)
Erkrankungen des Auges	5 (8,3)	3 (5,5)
Katarakt	4 (6,7)	0
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	4 (6,7)	1 (1,8)
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (5,0)	3 (5,5)
Erkrankungen des Immunsystems	3 (5,0)	0
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (5,0)	12 (21,8)
Progression eines malignen Neoplasmas	1 (1,7)	7 (12,7)

SOC PT ⁽¹⁾	E-Pd N = 60 UE jeglichen Grades	Pd N = 55 UE jeglichen Grades
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (1,7)	5 (9,1)

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt häufige UE Grad 3-4 (≥ 1 % in mind. einem Studienarm) aus ELOQUENT-3

SOC PT ⁽¹⁾	E-Pd N = 60 UE Grad 3-4	Pd N = 55 UE Grad 3-4
Patienten mit Ereignis	39 (65,0)	43 (78,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	24 (40,0)	25 (45,5)
Neutropenie	8 (13,3)	16 (29,1)
Anämie	6 (10,0)	12 (21,8)
Thrombozytopenie	6 (10,0)	4 (7,3)
Leukopenie	5 (8,3)	2 (3,6)
Lymphopenie	5 (8,3)	1 (1,8)
febrile Neutropenie	3 (5,0)	3 (5,5)
Granulozytopenie	0	1 (1,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (23,3)	15 (27,3)
Pneumonie	4 (6,7)	6 (10,9)
Bronchitis	2 (3,3)	2 (3,6)
Pneumonie grippal	2 (3,3)	0
Bakterielle Sepsis	1 (1,7)	0
Entzündung der unteren Atemwege	1 (1,7)	0
Pneumokokkensepsis	1 (1,7)	0
Respiratory Syncytial Virus-Infektion	1 (1,7)	0
Atemwegsinfektion	1 (1,7)	2 (3,6)
Sepsis	1 (1,7)	2 (3,6)
Aspergillus-Sinusitis	1 (1,7)	0
Systemische Infektion	1 (1,7)	0
Urosepsis	1 (1,7)	0
Atypische Pneumonie	0	1 (1,8)
Escherichia Sepsis	0	1 (1,8)
Infektion	0	1 (1,8)
Sepsis durch Pseudomonas	0	1 (1,8)

SOC PT ⁽¹⁾	E-Pd N = 60 UE Grad 3-4	Pd N = 55 UE Grad 3-4
Septischer Schock	0	1 (1,8)
Rückenmarksinfektion	0	1 (1,8)
Streptokokken-Bakteriämie	0	1 (1,8)
Infektion der oberen Atemwege	0	1 (1,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8 (13,3)	13 (23,6)
Hyperglykämie	5 (8,3)	6 (10,9)
Diabetes mellitus ungenügend eingestellt	1 (1,7)	0
Hyperkalzämie	1 (1,7)	2 (3,6)
Hypokalzämie	1 (1,7)	1 (1,8)
Hypokalämie	1 (1,7)	3 (5,5)
Appetit vermindert	0	2 (3,6)
Hyperkaliämie	0	2 (3,6)
Hyperurikämie	0	1 (1,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (13,3)	3 (5,5)
Asthma	2 (3,3)	0
Dyspnoe	2 (3,3)	1 (1,8)
Bronchospasmus	1 (1,7)	0
Pleuraerguss	1 (1,7)	0
Husten mit Auswurf	1 (1,7)	0
Lungenembolie	1 (1,7)	0
Lungenödem	0	2 (3,6)
respiratorische Insuffizienz	0	1 (1,8)
Herzerkrankungen	4 (6,7)	3 (5,5)
akuter Myokardinfarkt	1 (1,7)	0
Vorhofflimmern	1 (1,7)	2 (3,6)
Herzerkrankung	1 (1,7)	0
Herzinsuffizienz	1 (1,7)	0
Vorhofflattern	0	1 (1,8)
Erkrankungen des Auges	4 (6,7)	0
Katarakt	4 (6,7)	0
Psychiatrische Erkrankungen	4 (6,7)	1 (1,8)
Verwirrheitszustand	2 (3,3)	0
Depression	1 (1,7)	0

SOC PT ⁽¹⁾	E-Pd N = 60 UE Grad 3-4	Pd N = 55 UE Grad 3-4
Schlaflosigkeit	1 (1,7)	0
Angst	0	1 (1,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (5,0)	5 (9,1)
Asthenie	1 (1,7)	2 (3,6)
Ödem	1 (1,7)	0
Ödem peripher	1 (1,7)	1 (1,8)
Ermüdung	0	2 (3,6)
Untersuchungen	3 (5,0)	8 (14,5)
Neutrophilenzahl erniedrigt	2 (3,3)	5 (9,1)
Thrombozytenzahl vermindert	2 (3,3)	3 (5,5)
Leukozytenzahl erniedrigt	2 (3,3)	2 (3,6)
Kreatinin im Blut erhöht	0	2 (3,6)
Gewicht erhöht	0	1 (1,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	3 (5,0)	1 (1,8)
Knochenschmerzen	2 (3,3)	0
Osteoarthritis der Wirbelsäule	1 (1,7)	0
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	0	1 (1,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (3,3)	1 (1,8)
Obstipation	1 (1,7)	0
Divertikelperforation	1 (1,7)	0
Gastrointestinalblutung	0	1 (1,8)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (3,3)	0
Leberfunktion anomal	2 (3,3)	0
Steatosis hepatis	1 (1,7)	0
Erkrankungen des Nervensystems	2 (3,3)	3 (5,5)
Polyneuropathie	1 (1,7)	0
transitorische ischämische Attacke	1 (1,7)	0
apoplektischer Insult	0	2 (3,6)
Hemiplegie	0	1 (1,8)
postherpetische Neuralgie	0	1 (1,8)
Gefäßerkrankungen	2 (3,3)	0
Hypertonie	1 (1,7)	0

SOC PT ⁽¹⁾	E-Pd N = 60 UE Grad 3-4	Pd N = 55 UE Grad 3-4
periphere Ischämie	1 (1,7)	0
Erkrankungen des Immunsystems	1 (1,7)	0
Amyloidose	1 (1,7)	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (1,7)	1 (1,8)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	1 (1,7)	0
Fraktur eines Brustwirbels	0	1 (1,8)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (1,7)	5 (9,1)
Prostatakarzinom Stadium II	1 (1,7)	0
Progression eines malignen Neoplasmas	0	2 (3,6)
Plasmazelleukämie	0	2 (3,6)
Invasives Mammakarzinom	0	1 (1,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (1,7)	3 (5,5)
neurogene Blase	1 (1,7)	0
akute Nierenschädigung	0	2 (3,6)
Nierenversagen	0	1 (1,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0	1 (1,8)
Ausschlag	0	1 (1,8)

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt häufige schwerwiegende UE ($\geq 1\%$ in mind. einem Studienarm) aus ELOQUENT-3

SOC PT ⁽¹⁾	E-Pd N = 60 SUE jeglichen Grades	Pd N = 55 SUE jeglichen Grades
Patienten mit Ereignis	38 (63,3)	32 (58,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22 (36,7)	16 (29,1)
Atemwegsinfektion	5 (8,3)	3 (5,5)
Pneumonie	4 (6,7)	5 (9,1)
Infektion der unteren Atemwege	2 (3,3)	1 (1,8)
Pneumokokkensepsis	2 (3,3)	0
Pneumonie grippal	2 (3,3)	0

SOC PT⁽¹⁾	E-Pd N = 60 SUE jeglichen Grades	Pd N = 55 SUE jeglichen Grades
Septischer Schock	2 (3,3)	3 (5,5)
Adenovirus-Infektion	1 (1,7)	0
Bakterielle Sepsis	1 (1,7)	0
Bronchitis	1 (1,7)	1 (1,8)
Divertikulitis	1 (1,7)	0
Infektion	1 (1,7)	1 (1,8)
Pneumocystis jirovecii-Infektion	1 (1,7)	0
Respiratory Syncytial Virus-Infektion	1 (1,7)	0
Sepsis	1 (1,7)	2 (3,6)
systemische Infektion	1 (1,7)	0
atypische Pneumonie	0	1 (1,8)
Escherichia-Sepsis	0	1 (1,8)
Sepsis durch Pseudomonas	0	1 (1,8)
Rückenmarksinfektion	0	1 (1,8)
Streptokokken-Bakteriämie	0	1 (1,8)
Infektion der oberen Atemwege	0	1 (1,8)
Wundinfektion	0	1 (1,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (10,0)	3 (5,5)
febrile Neutropenie	3 (5,0)	2 (3,6)
Thrombozytopenie	2 (3,3)	0
Anämie	1 (1,7)	1 (1,8)
Herzerkrankungen	4 (6,7)	4 (7,3)
Herzinsuffizienz	2 (3,3)	0
akuter Myokardinfarkt	1 (1,7)	0
Herzerkrankung	1 (1,7)	0
Angina pectoris instabil	0	1 (1,8)
Vorhofflimmern	0	1 (1,8)
Vorhofflattern	0	1 (1,8)
Myokardinfarkt	0	1 (1,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (6,7)	1 (1,8)
Asthma	2 (3,3)	0
Pleuraerguss	1 (1,7)	0
Lungenembolie	1 (1,7)	0

SOC PT ⁽¹⁾	E-Pd N = 60 SUE jeglichen Grades	Pd N = 55 SUE jeglichen Grades
respiratorische Insuffizienz	0	1 (1,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (5,0)	0
Hyperkalzämie	2 (3,3)	0
Diabetes mellitus ungenügend eingestellt	1 (1,7)	0
Erkrankungen des Auges	2 (3,3)	0
Katarakt	2 (3,3)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (3,3)	0
Divertikelperforation	1 (1,7)	0
Darmobstruktion	1 (1,7)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (3,3)	5 (9,1)
Brustkorbschmerz	1 (1,7)	0
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1 (1,7)	0
plötzlicher Tod	1 (1,7)	0
Fieber	0	3 (5,5)
Ermüdung	0	1 (1,8)
Multiorgandysfunktionssyndrom	0	1 (1,8)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (3,3)	11 (20,0)
Progression eines malignen Neoplasmas	1 (1,7)	7 (12,7)
Prostatakarzinom Stadium II	1 (1,7)	0
Plasmazelleukämie	0	2 (3,6)
Invasives Mammakarzinom	0	1 (1,8)
Knochenmetastasen	0	1 (1,8)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (3,3)	2 (3,6)
Präsynkope	1 (1,7)	0
transitorische ischämische Attacke	1 (1,7)	0
apoplektischer Insult	0	2 (3,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (3,3)	5 (9,1)
akute Nierenschädigung	2 (3,3)	3 (5,5)
Nierenversagen	0	3 (5,5)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (1,7)	0

SOC PT ⁽¹⁾	E-Pd N = 60 SUE jeglichen Grades	Pd N = 55 SUE jeglichen Grades
Amyloidose	1 (1,7)	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (1,7)	1 (1,8)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	1 (1,7)	0
Fraktur eines Brustwirbels	0	1 (1,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (1,7)	0
Knochenschmerzen	1 (1,7)	0
Gefäßerkrankungen	1 (1,7)	0
periphere Ischämie	1 (1,7)	0
Psychiatrische Erkrankungen	0	1 (1,8)
Verwirrheitszustand	0	1 (1,8)

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt häufige UE, die zum Therapieabbruch führten ($\geq 1\%$ in mind. einem Studienarm) aus ELOQUENT-3

SOC PT ⁽¹⁾	E-Pd N = 60 UE jeglichen Grades	Pd N = 55 UE jeglichen Grades
Patienten mit Ereignis	11 (18,3)	14 (25,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (6,7)	3 (5,5)
Infektion der unteren Atemwege	1 (1,7)	1 (1,8)
Pneumokokkensepsis	1 (1,7)	0
Pneumonie	1 (1,7)	0
Respiratory Syncytial Virus-Infektion	1 (1,7)	0
Septischer Schock	0	1 (1,8)
Rückenmarksinfektion	0	1 (1,8)
Herzerkrankungen	2 (3,3)	2 (3,6)
akuter Myokardinfarkt	1 (1,7)	0
Herzinsuffizienz	1 (1,7)	0
Angina pectoris instabil	0	1 (1,8)
Myokardinfarkt	0	1 (1,8)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (1,7)	0
Taubheit	1 (1,7)	0
Erkrankungen des Auges	1 (1,7)	0
Katarakt	1 (1,7)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (1,7)	1 (1,8)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1 (1,7)	0
Fieber	0	1 (1,8)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (1,7)	0
Amyloidose	1 (1,7)	0
Erkrankungen des Nervensystems	2 (3,3)	1 (1,8)
Amnesie	1 (1,7)	0
Tremor	1 (1,7)	0
apoplektischer Insult	0	1 (1,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (1,7)	0
Pleuraerguss	1 (1,7)	0
Gefäßerkrankungen	1 (1,7)	0

SOC PT ⁽¹⁾	E-Pd N = 60 UE jeglichen Grades	Pd N = 55 UE jeglichen Grades
periphere Ischämie	1 (1,7)	0
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0	3 (5,5)
Invasives Mammakarzinom	0	1 (1,8)
Progression eines malignen Neoplasmas	0	1 (1,8)
Plasmazelleukämie	0	1 (1,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	2 (3,6)
Hyperkalzämie	0	2 (3,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0	2 (3,6)
akute Nierenschädigung	0	1 (1,8)
Nierenversagen	0	1 (1,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0	1 (1,8)
febrile Neutropenie	0	1 (1,8)
Untersuchungen	0	1 (1,8)
Neutrophilenzahl erniedrigt	0	1 (1,8)