

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

Wirkstoff: Ixazomib

Datum der Veröffentlichung: 1. Februar 2022

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Hintergrund	8
1 Fragestellung	9
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien.....	10
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung.....	10
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie.....	12
2.3 Endpunkte.....	18
2.3.1 Mortalität.....	19
2.3.2 Morbidität	19
2.3.3 Lebensqualität.....	30
2.3.4 Sicherheit	32
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte.....	34
2.4 Statistische Methoden.....	34
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene.....	40
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie	43
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation.....	43
3.2 Mortalität	49
3.3 Morbidität	51
3.4 Lebensqualität	56
3.5 Sicherheit.....	59
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse	68
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Ixazomib.....	68
4.2 Design und Methodik der Studie.....	68
4.3 Mortalität	70
4.4 Morbidität	71
4.5 Lebensqualität	73
4.6 Sicherheit.....	74
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	76
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	77
Referenzen.....	82
Anhang.....	85

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Studienbasis.....	10
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studie C16010.....	12
Tabelle 3:	Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie C16010.....	16
Tabelle 4:	Charakterisierung der Intervention in der Studie C16010.....	17
Tabelle 5:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung.....	18
Tabelle 6:	Merkmale für einen Krankheitsprogress gemäß IMWG-Kriterien [8] [23].....	20
Tabelle 7:	Einteilung des Therapieansprechens gemäß IMWG-Kriterien [8] [23]	22
Tabelle 8:	Items der Domänen Schmerzintensität und Schmerzinterferenz des BPI-SF [3]	24
Tabelle 9:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in der Studie C16010	34
Tabelle 10:	Verzerrungspotential der Studie C16010.....	40
Tabelle 11:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie C16010	41
Tabelle 12:	Allgemeine Angaben zur Studie C16010.....	43
Tabelle 13:	Charakterisierung der Studienpopulation der Studie C16010; ITT-Population	44
Tabelle 14:	Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; Sicherheitspopulation	46
Tabelle 15:	Angaben zur Begleitmedikation mit einer Häufigkeit von ≥ 20 % in mindestens einem Studienarm in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; Sicherheitspopulation	47
Tabelle 16:	Angaben zu Folgetherapien mit einer Häufigkeit von ≥ 20 % in mindestens einem Studienarm in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; Sicherheitspopulation	48
Tabelle 17:	Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population	49
Tabelle 18:	Ergebnisse zum stärksten Schmerz (BPI-SF Item 3) in der Studie C16010, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 2 Punkte, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population	51
Tabelle 19:	Ergebnisse zum geringsten Schmerz (BPI-SF Item 4), durchschnittlichen Schmerz (BPI-SF Item 5), Schmerz im Moment (BPI-SF Item 6) und zur Schmerzinterferenz (BPI-SF Items 9A – 9G) in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population	52
Tabelle 20:	Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) in der Studie C16010, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population	53
Tabelle 21:	Ergebnisse zum Endpunkt Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population	54
Tabelle 22:	Ergebnisse zum Endpunkt Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-MY20) in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population	56
Tabelle 23:	Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population.....	57
Tabelle 24:	Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-MY20) in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population.....	58

Tabelle 25: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020, mit Ereignissen, die im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen; Sicherheitspopulation	59
Tabelle 26: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020, ohne Ereignisse, die im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen; Sicherheitspopulation	60
Tabelle 27: UE, die bei ≥ 15 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; Sicherheitspopulation	61
Tabelle 28: Schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder höher), die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; Sicherheitspopulation	64
Tabelle 29: SUE, die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; Sicherheitspopulation	66
Tabelle 30: Therapieabbrüche wegen UE, die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; Sicherheitspopulation	67
Tabelle 31: UE von besonderem Interesse in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population	67
Tabelle 32: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020	77
Tabelle 33: UE, die bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm oder die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und mit einer Inzidenz von ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; Sicherheitspopulation	85
Tabelle 34: Schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder höher), die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm oder die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und mit einer Inzidenz von ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; Sicherheitspopulation	93
Tabelle 35: SUE, die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm oder die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und mit einer Inzidenz von ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; Sicherheitspopulation	95
Tabelle 36: Therapieabbrüche wegen UE, die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm oder die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und mit einer Inzidenz von ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; Sicherheitspopulation	96

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population.....	50
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum stärksten Schmerz (BPI-SF Item 3) in der Studie C16010, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 2 Punkte, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population.....	51
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) in der Studie C16010, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population.....	53

Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
CCS	China Continuation Study
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
Dex	Dexamethason
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30
EORTC QLQ-MY20	European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimensions
FDA	U. S. Food and Drug Administration
FLC	Freie Leichtketten (Free Light Chains)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HLT	High Level Term
HR	Hazard Ratio
IMiD	immunmodulatorischer Wirkstoff (Immunomodulatory Drug)
IMWG	International Myeloma Working Group
IPCW	Inverse Probability of Censoring Weighted
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee
ISS	International Staging System
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
Len	Lenalidomid
LS	Least Squares
MD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference

MMRM	Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (Mixed Model Repeated Measures)
MSM	Marginal Structural Model
ORR	Gesamtansprechrage (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SAP	Statistischer Analyseplan
sCR	Stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response)
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TTP	Zeit bis zur Tumorprogression
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
VGPR	Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response)

Hintergrund

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

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ixazomib zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Ixazomib in seiner Sitzung am 25. Januar 2022 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 1. November 2021 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 1. Februar 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Ixazomib (NINLARO®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Personen in folgender Indikation eingeschlossen [26]:

Ixazomib ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patientinnen und Patienten indiziert, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Initialdosis von

- Ixazomib: 4 mg oral einmal wöchentlich an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Behandlungszyklus;
- Lenalidomid: 25 mg einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 eines 28-tägigen Behandlungszyklus;
- Dexamethason: 40 mg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-tägigen Behandlungszyklus.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Table 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiennummer	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studien zum Wirkstoff Ixazomib				
C16010 ¹⁾	Ja	Ja	Ja	-
C16010 CCS	Ja	Nein ³⁾	Nein	Randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, in China durchgeführte Extensionsstudie von C16010. <i>Von Studie C16010 abweichende Patientenpopulation [10] [15].</i>
C16003 ²⁾	Nein	Nein	Nein	Einarmige, offene, multizentrische Phase-I-Dosis- eskalationsstudie bei erwachsenen Personen mit rezidiviertem oder refraktärem MM. <i>Dosisfindungsstudie für C16010.</i>
C16004 ²⁾	Nein	Nein	Nein	Einarmige, offene, multizentrische Phase-I-Dosis- eskalationsstudie bei erwachsenen Personen mit rezidiviertem oder refraktärem MM. <i>Dosisfindungsstudie für C16010.</i>
C16005 ²⁾	Nein	Nein	Nein	Einarmige, offene, multizentrische Studie zur Dosis- findung (Phase I) und Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit (Phase II) von Ixazomib in Kombina- tion mit Lenalidomid und Dexamethason bei erwach- senen Personen mit neu diagnostiziertem MM. <i>Patientenpopulation nicht von AWG umfasst.</i>
C16019	(Ja) ⁴⁾	Nein	Nein	Noch laufende, randomisierte, kontrollierte, doppel- blinde, multizentrische Phase-III-Studie zum Ver- gleich von Ixazomib (Arm A) mit Placebo (Arm B) bei erwachsenen Personen mit MM, die nach einer Induktionstherapie, gefolgt von einer Hochdosis- therapie mit Melphalan und anschließender ASCT, eine Remission (CR, VGPR oder PR) erreicht haben. <i>Im AWG nicht zugelassene Monotherapie.</i>

Studiennummer	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
C16020	(Ja) ⁴⁾	Nein	Nein	Noch laufende, randomisierte, kontrollierte, dreiarmlige, offene, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ixazomib in Kombination mit Cyclophosphamid (300 mg/m ² (Arm A) oder 400 mg/m ² (Arm B)) und Dexamethason als Induktionstherapie mit anschließender Erhaltungstherapie mit Ixazomib bei erwachsenen Personen mit neu diagnostiziertem MM und Ixazomib in Kombination mit Cyclophosphamid (300 mg/m ²) und Dexamethason (Arm C) bei erwachsenen Personen mit rezidiviertem oder refraktärem MM. <i>Im AWG nicht zugelassene Kombinationstherapie.</i>
C16021	(Ja) ⁴⁾	Nein	Nein	Noch laufende, randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie zum Vergleich von Ixazomib (Arm A) mit Placebo (Arm B) bei erwachsenen Personen mit MM, die nach einer Induktionstherapie ohne anschließende ASCT eine Remission (CR, VGPR oder PR) erreicht haben. <i>Im AWG nicht zugelassene Monotherapie.</i>
C16029	(Ja) ⁴⁾	Nein	Nein	Noch laufende, randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische Phase-II-Studie zum Vergleich von Ixazomib in Kombination mit Dexamethason (Arm A) mit Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (Arm B) bei erwachsenen Personen mit rezidiviertem oder refraktärem MM. <i>Im AWG nicht zugelassene Kombinationstherapie.</i>

¹⁾ Hauptstudie gemäß EPAR.

²⁾ Supportive Studie gemäß EPAR.

³⁾ Die an 11 chinesischen Studienzentren mit 115 chinesischen Patientinnen und Patienten durchgeführte Extensionsstudie (China Continuation Study) von C16010 wurde für den G-BA-Beschluss vom 06.07.2017 über die Nutzenbewertung von Ixazomib aufgrund medizinischer und methodischer Gesichtspunkte nicht berücksichtigt [12]. Infolgedessen hat der pU für die erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung nur Studie C16010 als relevant erachtet.

⁴⁾ Der pU hat mit dem Nutzendossier ein Studienprotokoll eingereicht, Ergebnisse liegen nicht vor.

Abkürzungen: ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; AWG: Anwendungsgebiet; CCS: China Continuation Study; CR: Komplettes Ansprechen; EPAR: European Public Assessment Report; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MM: Multiples Myelom; PR: Partielles Ansprechen; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VGPR: Sehr gutes partielles Ansprechen.

Zur Nutzenbewertung von Ixazomib herangezogene Studien und Daten

- Herstellerdossier zu Ixazomib [25]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [10]
- Studienbericht, inklusive Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP), der Studie C16010 [18,19,20,21,27]
- Richardson PG, Kumar SK, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, et al. Final overall survival analysis of the TOURMALINE-MM1 phase III trial of Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. J Clin Oncol 2021; 39:2430-2442. [24]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von Ixazomib im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der Zulassungsstudie C16010. In den Tabellen 2–4 werden die Studie und Intervention charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie C16010

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>Design Es handelt sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Ixazomib/LenDex) im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Placebo/LenDex) für die Behandlung des rezidivierten und/oder refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Personen, die 1–3 vorausgegangene Therapien erhalten haben.</p> <p>In der Studie wurden die Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Ixazomib/LenDex oder Placebo/LenDex zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert für die drei Faktoren:</p> <ol style="list-style-type: none"> Anzahl vorangegangener Therapien (1 vs. 2 oder 3) Vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor (ja vs. nein) ISS-Stadium zum Zeitpunkt des Screenings (I oder II vs. III) <p>Studienablauf Die Studie gliedert sich in vier Phasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Screening: ≤ 28 Tage. Behandlung: In Zyklen zu 28 Tagen bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten von inakzeptabler Toxizität. Behandlungsende (EoT). Follow-up: Endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, zur Krankheitsprogression, Abbruch der Studienteilnahme, Rücknahme der Einwilligung oder Ende der Studie.
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> Alter ≥ 18 Jahre. Diagnose MM mittels Standardkriterien (IMWG) aktuell oder zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. (Hinweis: bei Erstdiagnose war ein symptomatisches MM erforderlich, beim Rezidiv hingegen nicht) Messbare Krankheit, definiert als das Vorliegen mindestens einer der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> M-Protein im Serum ≥ 1 g/dl (≥ 10 g/l) M-Protein im Urin ≥ 200 mg/24 Stunden Bestimmung FLC im Serum: Level ≥ 10 mg/dl (≥ 100 mg/l), wenn das FLC-Verhältnis im Serum auffällig ist. Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem MM, die mindestens 1–3 Vortherapien erhalten hatten: <ul style="list-style-type: none"> Rezidiv nach Vortherapie(n), aber ohne Therapierefraktärität. Refraktärität gegenüber jeglichen Vortherapie(n) (z. B. Patientinnen und Patienten, die auf keine der vorangegangenen Therapien ansprachen). Rezidiv nach mindestens einer Vortherapie und mit Refraktärität gegenüber mindestens einer Vortherapie (Therapierefraktärität ist definiert als a) Krankheitsprogression unter Behandlung oder b) Progression innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Dosis einer gegebenen Therapie.) <p>Therapielinie ist definiert als ein Zyklus oder mehrere Zyklen einer geplanten Behandlung. Dies umfasst sowohl einen Zyklus oder mehrere Zyklen einer Mono- oder Kombinationstherapie als auch eine sequentielle Therapie (z. B. Induktionstherapie, gefolgt von einer ASCT und einer Erhaltungstherapie wird als Erstlinientherapie betrachtet), autologe und allogene Transplantationen waren gestattet.</p>

Charakteristikum	Beschreibung				
	<ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten mussten die folgenden Laborkriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> ○ ANC $\geq 1.000/\text{mm}^3$ und Thrombozyten $\geq 75.000/\text{mm}^3$ (Thrombozyten-Transfusionen, um Patientinnen und Patienten die Studienteilnahme zu ermöglichen, waren innerhalb der letzten drei Tage vor Randomisierung nicht gestattet). ○ Gesamt-Bilirubin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$. ○ ALT und AST $\leq 3 \times \text{ULN}$. ○ Kalkulierte Kreatinin-Clearance $\geq 30 \text{ ml/min}$. (Patientinnen und Patienten mit Kreatinin-Clearance $\leq 60 \text{ ml/min}$ (oder $\leq 50 \text{ ml/min}$, entsprechend der Fachinformation / gängigen Praxis) erhalten eine reduzierte Dosis Lenalidomid von 10 mg einmal täglich an den Tagen 1–21 in einem 28-Tage-Zyklus. Die Lenalidomid-Dosis kann nach 2 Zyklen auf 15 mg einmal täglich gesteigert werden, insofern die Patientin / der Patient noch nicht auf die Behandlung anspricht, diese aber verträgt. Bei Normalisierung der Nierenfunktion (z. B. Kreatinin-Clearance $> 60 \text{ ml/min}$ oder $> 50 \text{ ml/min}$, entsprechend der Fachinformation / gängigen Praxis) und wenn die Patientin / der Patient die Behandlung weiterhin verträgt, ist eine Dosisescalation auf 25 mg einmal täglich möglich.) ○ ECOG-PS 0, 1 oder 2. ○ Patientinnen und Patienten, die zuvor eine allogene Transplantation erhalten haben, dürfen keine aktive Graft-versus-Host Disease zeigen. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten mit Refraktärität gegenüber Lenalidomid oder Proteasom-Inhibitor. • Patientinnen und Patienten mit Refraktärität gegenüber Thalidomid wurden für die Studienteilnahme als geeignet eingestuft. • In Verbindung mit vorheriger Chemotherapie bestehende Toxizität, die nicht vollständig abgeklungen ist (\leq Grad 1) (außer Alopezie). • Größerer chirurgischer Eingriff innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung. • Bestrahlung innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung. • Beteiligung des zentralen Nervensystems. • Infektion, bei der eine systemische Antibiotikatherapie indiziert ist, oder andere schwerwiegende Infektion innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung. • Diagnose Waldenström-Makroglobulinämie, POEMS-Syndrom, Plasmazell-Leukämie, Primäre Amyloidose, Myelodysplastisches Syndrom und Myeloproliferatives Syndrom. 				
Intervention und Zahl der Patienten	Angaben zur Anzahl der gescreenten Personen liegen nicht vor. Es wurden 722 Patientinnen und Patienten zufällig auf die Gruppen aufgeteilt: <table border="1" data-bbox="627 1431 1158 1509" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th data-bbox="627 1431 892 1464">Ixazomib/LenDex</th> <th data-bbox="892 1431 1158 1464">Placebo/LenDex</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="627 1464 892 1509" style="text-align: center;">N = 360</td> <td data-bbox="892 1464 1158 1509" style="text-align: center;">N = 362</td> </tr> </tbody> </table>	Ixazomib/LenDex	Placebo/LenDex	N = 360	N = 362
Ixazomib/LenDex	Placebo/LenDex				
N = 360	N = 362				
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Ort der Durchführung 147 klinische Zentren in 26 Ländern: Europa (Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Niederlande, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Schweden, Spanien, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, Vereinigtes Königreich) (91), Asien-Pazifik (Australien, China, Japan, Neuseeland, Singapur, Südkorea) (35) und Nordamerika (Kanada und USA) (21).</p> <p>Zeitraum der Durchführung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschluss erste/r Patient/in: 28.08.2012 • Einschluss letzte/r Patient/in: 27.05.2014 • Letzte Visite / Letzter Kontakt letzte/r Patient/in: 28.09.2020 <p>Datenschnitte und Auswertungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. Datenschnitt: 30.10.2014 • 2. Datenschnitt: 12.07.2015 • 3. Datenschnitt: 25.10.2017 • 4. Datenschnitt: 28.09.2020 				

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Im Studienprotokoll waren 3 Interimsanalysen¹⁾ und 1 finale Analyse geplant. Der Datenschnitt für die 1. Interimsanalyse zum PFS erfolgte am 30.10.2014 nachdem 286 / 365 (78,4 %) IRC-bestätigte PFS-Ereignisse berichtet wurden. Die 2. Interimsanalyse mit Datenschnitt vom 12.07.2015 wurde nach Erreichen von 171 / 486 (35,2 %) Todesfällen in der ITT-Population durchgeführt. Der Datenschnitt für die 3. Interimsanalyse erfolgte am 25.10.2017 nachdem 333 / 486 (68,5 %) Todesfälle für die ITT-Population berichtet wurden. Der 4. Datenschnitt (28.09.2020) stellt die finale Analyse zum OS dar, die nach 484 / 486 (99,6 %) Todesfällen erfolgte.</p>
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>Sekundäre Endpunkte <u>Wichtige sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS) • OS bei Patientinnen und Patienten mit Hochrisikozytogenetik Deletion-17p (del(17)) <p><u>Weitere sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrate (ORR), einschließlich CR, sCR, VGPR und PR. • VGPR + CR (einschließlich sCR). • Dauer des Ansprechens. • Zeit bis zur Tumorprogression (TTP). • ECOG-PS, UE, SUE und klinische Laborparameter. • Zeit bis zur 1. antineoplastischen Folgetherapie. • Schmerzansprechrate (BPI-SF und Analgetika-Einnahme). • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20). • Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20). • OS und PFS bei Personen mit Hochrisikozytogenetik del(13), del(17), +1q21, t(4;14) oder t(14;16). • Zusammenhang zwischen Ansprechen auf Ixazomib oder Resistenz gegen Ixazomib, Proteasom und NFκB-verwandten Genen (wie z. B. Proteasom-Untereinheit β-Typ-1 (PSMB1) und Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor-assoziierter Faktor-3 (TRAF-3)). • Pharmakokinetik. <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zusammenhang zwischen Ansprechen auf Ixazomib oder Resistenz gegen Ixazomib und <ul style="list-style-type: none"> ○ Mutationen im RAS-/RAF-Signalweg; ○ zirkulierenden Proteasom-Leveln; ○ Tumor-Gen-Expressionsmustern, einschließlich NFκB- und Proteinsynthese-Signaturen. • Mechanismen der Behandlungsresistenz, wie somatische Mutationen in Proteasom-Untereinheiten und Signalwegen, bei Tumorprogress nach vorherigem Therapieansprechen. • Häufigkeit der Inanspruchnahme medizinischer Leistungen und Erhebung von Nutzwerten mittels EQ-5D. • Zeit bis zur Schmerzprogression. • Zeit bis zum Schmerzansprechen. • Dauer des Schmerzansprechens. • Entwicklung neuer oder Verschlechterung vorhandener skelettbezogener Ereignisse (z. B. neue Frakturen (außer Wirbelkompression und Rippenfrakturen), Bestrahlung von oder Operation an Knochen oder Rückenmarkskompression). <p><u>Post hoc für das Dossier ausgewertete Endpunkte (nicht im Studienbericht)</u> Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS²⁾)</p>

Charakteristikum	Beschreibung
Subgruppenanalysen	<p><u>Subgruppen Endpunkte „PFS“ und „OS“ (a priori geplant) und Endpunkte „ORR (mind. PR)“ und „TTP“ (post hoc)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (≤ 65 Jahre, > 65 bis ≤ 75 Jahre, > 75 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Abstammung (weiß, schwarz/afroamerikanisch, asiatisch, andere)³⁾ • Region (Asien, Europa, Nordamerika, Andere)⁴⁾ • Westliche Länder (Nordamerika, Westeuropa) • Zytogenetisches Risiko (Hochrisiko, Standard, Unbekannt) • ISS-Stadium zum Zeitpunkt des Screenings (I oder II, III) • Anzahl vorangegangener Therapien (1, 2 oder 3) • Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitor (ja, nein) • Vorherige IMiD-Therapie (ja, nein) • Refraktärität gegenüber Thalidomid (ja, nein) • Refraktärität gegenüber einer Vortherapie (ja, nein) • Refraktärität gegenüber letzter Vortherapie (ja, nein) • Rezidiv und / oder Refraktärität (rezidiert, refraktär, rezidiert und refraktär) • Vorherige Bortezomib-Therapie (ja, nein) • Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance zu Baseline) (< 60 ml/min, ≥ 60 ml/min) • Leberfunktion (ALT oder AST zu Baseline) ($\geq 1,5 \times$ ULN, $< 1,5 \times$ ULN) • ECOG-PS (0 oder 1, 2) <p><u>Subgruppen Endpunkt „OS“ (post hoc)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Antineoplastische Folgetherapie (ja, nein) • 1. Folgetherapie mit Proteasom-Inhibitor (ja, nein) • Folgetherapie mit Bortezomib (ja, nein) • Folgetherapie mit Daratumumab (ja, nein)

¹⁾ Ursprünglich waren die 3 Interimsanalysen nach etwa 262 PFS-Ereignissen / 154 Todesfällen (1. Interimsanalyse), 365 PFS-Ereignissen (finale Analyse) / 222 Todesfällen (2. Interimsanalyse) und 322 Todesfällen (3. Interimsanalyse) geplant.

²⁾ Die Ergebnisse zum Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) wurden im Studienbericht nur deskriptiv dargestellt.

³⁾ Der pU stellt in Modul 4 Ergebnisse für die Subgruppen „kaukasisch vs. nicht-kaukasisch“ dar.

⁴⁾ Der pU stellt in Modul 4 Ergebnisse für die Subgruppen „Europa vs. Nicht-Europa“ dar.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; ANC: Absolute Neutrophilenanzahl; ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; AST: Aspartat-Aminotransferase; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CR: Komplettes Ansprechen; Dex: Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; EoT: End of Treatment; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimensions; FLC: Freie Leichtketten; IMiD: immunmodulatorischer Wirkstoff; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Review Committee; ISS: International Staging System; ITT: Intention to Treat; Len: Lenalidomid; MM: Multiples Myelom; ORR: Gesamtansprechrates; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; POEMS: Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonale Gammopathie und Hautveränderungen; PR: Partielles Ansprechen; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma; RAS: Rat Sarcoma viral Oncogene Homolog; sCR: Stringentes komplettes Ansprechen; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTP: Zeit bis zur Tumorprogression; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Obere Grenze des Normbereichs; VGPR: Sehr gutes partielles Ansprechen.

Protokolländerungen

Es wurden 6 Änderungen des Originalprotokolls vom 21.02.2012 vorgenommen und folglich nach Einchluss der ersten Patientin / des ersten Patienten (am 28.08.2012) in die Studie C16010. Die Amendments 1, 3 und 6 beziehen sich auf die weltweit in die Studie rekrutierten Patientinnen und Patienten des Originalprotokolls, die Amendments 2, 4 und 5 auf die Population der China Continuation Study (CCS).

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie C16010

Amendment-Version	Relevante Änderungen
Amendment 1 (14.09.2012) C16010 Einschluss ¹⁾ : k. A.	Keine relevanten Änderungen am Studienprotokoll von C16010.
Amendment 2²⁾ (27.11.2013) C16010 CCS Einschluss ¹⁾ : k. A.	<ul style="list-style-type: none"> Keine relevanten Änderungen am Studienprotokoll von C16010. Erweiterung der Studie C16010 um zusätzliche klinische Zentren und Patientinnen und Patienten in China.
Amendment 3³⁾ (08.07.2014) C16010	<ul style="list-style-type: none"> Klarstellung, dass für den sekundären Endpunkt „OS“ 3 Interimsanalysen (1. Interimsanalyse nach ca. 154 Ereignissen, 2. Interimsanalyse nach ca. 222 Ereignissen und 3. Interimsanalyse nach ca. 322 Ereignissen) sowie eine finale Analyse (nach 486 Ereignissen) geplant sind. Klarstellung, dass zur Bestätigung der Teilnahmeberechtigung und des Vorliegens einer Krankheitsprogression Laborergebnisse von lokalen Laboren bei Nicht-Verfügbarkeit von Befunden aus einem Zentrallabor (z. B. im medizinischen Notfall) herangezogen werden können.
Amendment 4²⁾³⁾ (27.08.2014) C16010 CCS	Keine relevanten Änderungen am Studienprotokoll von C16010.
Amendment 5²⁾³⁾ (23.12.2015) C16010 CCS	Keine relevanten Änderungen am Studienprotokoll von C16010.
Amendment 6³⁾ (12.12.2016) C16010	<ul style="list-style-type: none"> Beendigung der Nachbeobachtung für primären Endpunkt „PFS“ und sekundäre Endpunkte zu Tumorsprechen und Tumorprogression (z. B. ORR und TTP), einschließlich entsprechender, planmäßiger Datenerhebungen (z. B. Blutplasma-, Blutserum- und Urinproben). Klarstellung, dass klinische Laborparameter zur Sicherheitserfassung nur an Tag 1 jedes Zyklus in einem Zentrallabor untersucht werden, für Dosismodifikationen und z. B. für die Akuttherapie unerwünschter Ereignisse können hämatologische und klinisch-chemische Befunde aus lokalen Laboren genutzt werden, obschon analog auch weiterhin Laborproben an ein Zentrallabor geschickt werden müssen. Anpassung der nicht erlaubten Begleitmedikation (siehe Tabelle 4).

¹⁾ Anzahl der bis zu diesem Zeitpunkt eingeschlossenen Patientinnen und Patienten.

²⁾ Die Protokolländerungen betreffen ausschließlich die chinesische Extensionsstudie C16010 CCS.

³⁾ Die Protokolländerungen erfolgten nach Einchluss der letzten Patientin / des letzten Patienten in die Studie C16010.

Abkürzungen: CCS: China Continuation Study; k. A.: keine Angabe; ORR: Gesamtansprechrage; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; TTP: Zeit bis zur Tumorprogression.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie C16010

Intervention	Kontrolle
<p>Ixazomib/LenDex</p> <p>a) Ixazomib oral 4 mg einmal wöchentlich als Hartkapsel im Ganzen mit Wasser, mindestens 2 Stunden nach und 1 Stunde vor dem Essen, an den Tagen 1, 8, 15 eines 28-tägigen Behandlungszyklus¹⁾.</p> <p>b) Lenalidomid oral 25 mg²⁾ einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 eines 28-tägigen Behandlungszyklus.</p> <p>c) Dexamethason oral 40 mg an den Tagen 1, 8, 15, 22 eines 28-tägigen Behandlungszyklus.</p> <p>Eine Dosisanpassung³⁾ von allen 3 Wirkstoffen war beim Auftreten von Toxizitäten (z. B. Neutropenie oder Thrombozytopenie) möglich.</p>	<p>Placebo/LenDex</p> <p>Art der Verabreichung, Aussehen und Einnahmeschema identisch zur Prüfindervention.</p>
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Systemische Therapie mit einer der folgenden Enzyminhibitoren⁴⁾: <ul style="list-style-type: none"> ○ CYP1A2-Inhibitoren: Fluvoxamin, Enoxacin, Ciprofloxacin; ○ CYP3A-Inhibitoren: Clarithromycin, Telithromycin, Itraconazol, Voriconazol, Ketoconazol, Nefazodon, Posaconazol. • Systemische Therapie mit einem der folgenden Enzyminduktoren sollte vermieden werden, außer es gab keine geeigneten Alternativmedikamente für die Patientin / den Patienten: CYP3A-Induktoren: Rifampin, Rifapentin, Rifabutin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital. • Arzneimittel, die Johanniskraut und Ginkgo biloba³⁾ enthalten. <p><u>Folgende Begleittherapien waren nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche antineoplastische Behandlung mit Aktivität gegen das MM (andere als die Studienmedikation). • Strahlentherapie (unter Beachtung, dass der Einsatz einer Strahlentherapie auf eine Krankheitsprogression hinweist), palliative Strahlentherapie zur Schmerzbehandlung einer vorhandenen Läsion war nach Rücksprache mit der Prüffärztin / dem Prüfarzt gestattet. • Thrombozytentransfusionen innerhalb von 3 Tagen vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation. <p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thromboseprophylaxe mit Aspirin oder niedermolekularem Heparin war gemäß Studienprotokoll empfohlen⁵⁾. • Myeloide Wachstumsfaktoren (z. B. G-CSF und GM-CSF). • Erythropoietin. • Transfusionen mit Erythrozyten und Thrombozyten. • Digoxin. • Bisphosphonate. • Zusätzliche Begleitbehandlung (prophylaktisch und/oder symptomatisch) nach Ermessen der Prüffärztin / des Prüfarztes. 	

¹⁾ Bei Nichteinhaltung der Einnahmezeit kann die verpasste Medikamentenaufnahme nur nachgeholt werden, wenn die nächste geplante Einnahme von Ixazomib frühestens in 72 Stunden erfolgt.

²⁾ Personen mit einer Kreatinin-Clearance ≤ 60 ml/min (oder ≤ 50 ml/min gemäß Lenalidomid-Fachinformation / klinischer Praxis) erhielten den Wirkstoff Lenalidomid in einer Dosis von 10 mg einmal täglich an den Tagen 1–21 eines 28-tägigen Behandlungszyklus. Eine Dosisescalation auf 15 mg (1. Schritt) und 25 mg (2. Schritt) war, je nach Verträglichkeit und Nierenfunktion, möglich.

³⁾ Ixazomib: Schrittweise Dosisverringierung auf 3 mg, 2,3 mg und Abbruch.
Lenalidomid: Schrittweise Dosisverringierung auf 15 mg einmal täglich, 10 mg einmal täglich und 5 mg einmal täglich.
Dexamethason: Schrittweise Dosisverringierung auf 20 mg, 8 mg und Abbruch.

⁴⁾ Ausschließlich vor Protokoll-Amendment 6 (12.12.2016) nicht erlaubt.

⁵⁾ Eine Thromboseprophylaxe fand bei 348 Personen (96 %) im Ixazomib-Arm und bei 351 (98 %) im Placebo-Arm statt.

Abkürzungen: Dex: Dexamethason; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor; Len: Lenalidomid; MM: Multiples Myelom.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studie C16010 (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patienten- bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Gesamtüberleben	Mortalität	Ja	Ja
Progressionsfreies Überleben¹⁾	Morbidity	Ja	Nein
Zeit bis zur Tumorprogression		Ja	Nein
Ansprechen			
Gesamtansprechrate		Ja	Nein
Tiefes Ansprechen		Ja	Nein
Komplettes Ansprechen		Ja	Nein
Stringentes komplettes Ansprechen		Ja	Nein
Zeit bis zur 1. antineoplastischen Folgetherapie		Ja	Nein
Schmerzen (BPI-SF)		Ja	Ja
Krankheitssymptomatik²⁾			
EORTC QLQ-C30		Ja	Ja
EORTC QLQ-MY20		Ja	Ja
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)		Ja	Ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität³⁾		Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30	Ja		Ja
EORTC QLQ-MY20	Ja	Ja	
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ Primärer Endpunkt.

²⁾ Erhoben mit den Symptomskalen „Fatigue“, „Übelkeit/Erbrechen“, „Schmerzen“, „Dyspnoe“, „Schlaflosigkeit“, „Appetitverlust“, „Obstipation“, „Diarrhö“ und „Finanzielle Schwierigkeiten“ des EORTC QLQ-C30 und den Skalen „Krankheitssymptome“ und „Nebenwirkungen der Behandlung“ des EORTC QLQ-MY20.

³⁾ Erhoben mit der Skala „Globaler Gesundheitszustand / Globale Lebensqualität“ und den Funktionsskalen „Körperliche Funktion“, „Rollenfunktion“, „Kognitive Funktion“, „Emotionale Funktion“ und „Soziale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 und den Skalen „Körperwahrnehmung“ und „Zukunftsperspektive“ des EORTC QLQ-MY20.

Abkürzungen: BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimensions; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

2.3.1 Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ war definiert als „Zeit ab der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache“. Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert.

In der Studie C16010 wurden Todesfälle im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (± 1 Woche) erfasst. In der Nachbeobachtungsphase für OS wurde der Endpunkt alle 12 Wochen (± 1 Woche) bis zum Tod oder bis zur Beendigung der Studie durch den Sponsor erhoben. Die Erhebung war während der Nachbeobachtung ohne Studienvisite möglich, z. B. über Telefon, E-Mail oder Social Security Death Index.

Bewertung

Die Operationalisierung ist größtenteils nachvollziehbar dargelegt. Aus den Studienunterlagen geht nicht hervor, wann die Erhebung des Vitalstatus während der Nachbeobachtung ohne persönlichen Kontakt (z. B. über Telefon) und wann über Visiten erfolgte.

Patientenrelevanz

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

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ ist patientenrelevant.

Validität

Die Erhebung des Endpunkts ist valide.

2.3.2 Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ war definiert als „Zeit ab der Randomisierung bis zum nachgewiesenen Krankheitsprogress oder Tod jeglicher Ursache“, je nachdem, was zuerst auftrat. Die Diagnose einer Krankheitsprogression wurden durch die Prüferin / den Prüfer und ein unabhängiges und verblindetes Review-Komitee (IRC) anhand der Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) (Version 2006 und 2011) gestellt.

Tabelle 6: Merkmale für einen Krankheitsprogress gemäß IMWG-Kriterien [8] [23]

Kategorie	IMWG-Kriterien
Progrediente Erkrankung (Progress)	<p>Krankheitsprogress erfordert eines oder mehrere der folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zunahme des M-Proteins im Serum um $\geq 25\%$ im Vergleich zum Nadir (absoluter Anstieg $\geq 0,5$ g/dl) und/oder Zunahme des M-Proteins im Urin um $\geq 25\%$ im Vergleich zum Nadir (absoluter Anstieg ≥ 200 mg/24 h) und/oder wenn Serum- und Urin-M-Protein nicht messbar: Zunahme der Differenz zwischen betroffener und nicht betroffener FLC um $\geq 25\%$ im Vergleich zum Nadir (absoluter Anstieg > 10 mg/dl). • Zunahme des Anteils der Plasmazellen im Knochenmark um $\geq 25\%$ im Vergleich zum Nadir (absoluter Anstieg $\geq 10\%$). • Entwicklung neuer Knochenläsionen oder Weichteilmanifestationen oder Größenzunahme der bereits vorhandenen Knochenläsionen oder Weichteilmanifestationen. • Entstehung einer Hyperkalzämie (korrigierter Serumkalziumspiegel $> 11,5$ mg/dl oder $2,85$ mmol/l), die ausschließlich auf die Störung der Plasmazellproliferation zurückzuführen ist.

Abkürzungen: FLC: Freie Leichtketten; IMWG: International Myeloma Working Group.

Es waren gesicherte Befunde aus zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungen mit einem Abstand von mindestens 1 Woche zur Bestätigung einer Progression erforderlich. Die Notwendigkeit einer Bestätigung entfiel, insofern eine Krankheitsprogression zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung auftrat. Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine Progression zeigten und nicht verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten Datenerhebung zum Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“, zu dem sie eine mindestens stabile Erkrankung aufwiesen, zensiert.

In der Studie C16010 wurde der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ nach jedem 28-tägigen Behandlungszyklus bis zur Beendigung der Behandlung aufgrund einer Progression oder einer inakzeptablen Toxizität erfasst. Wenn die Behandlung nicht aufgrund einer Progression beendet wurde, wurde der Endpunkt in der Nachbeobachtung für PFS alle 4 Wochen (± 1 Woche) erhoben. Die Nachbeobachtungsphase für PFS wurde mit Protokoll-Amendment 6 (12.12.2016) beendet. Daraufhin wurde das Auftreten einer Krankheitsprogression ausschließlich anhand lokaler, diagnostischer Laboruntersuchungen (gemäß örtlichen Gepflogenheiten) nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers überprüft. Somit waren ab diesem Zeitpunkt weder Laborbefunde aus einem Zentrallabor noch eine IRC-Bewertung erforderlich.

Die primäre Analyse des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“ erfolgte anhand der Bewertung durch das IRC nach den methodologischen Erwägungen der U. S. Food and Drug Administration (FDA) [11] auf Basis der ITT-Population. Unstimmigkeiten in Einschätzungen von zwei voneinander unabhängigen Mitgliedern des IRC wurden durch Hinzuziehen einer dritten Person geklärt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Bei dem Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der zwei Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erfasst. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgte gemäß den IMWG-Kriterien.

Der Befund wurde ausschließlich anhand laborparametrischer, hämatologischer und bildgebender Verfahren gestellt und nicht anhand der von Patientinnen / Patienten wahrnehmbaren Symptomen. Der Endpunkt wird daher als nicht patientenrelevant bewertet.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Zeit bis zur Tumorprogression (TTP)

Der Endpunkt „Zeit bis zur Tumorprogression“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt „Zeit bis zur Tumorprogression“ war definiert als „Zeit ab der Randomisierung bis zu einem nachgewiesenen Krankheitsprogress“. Die Datenerhebung erfolgte analog zur Messung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression des kombinierten Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Dem vom pU angeführten Argument, dass eine Verlängerung des Zeitraums, in dem eine Patientin / ein Patient ohne Krankheitsprogress weiterleben kann, ein Aufhalten der Krankheitslast und eine Verzögerung des Einsetzens krankheitsbedingter Komplikationen widerspiegelt, wird nicht gefolgt. Der Endpunkt „Zeit bis zur Tumorprogression“ wird, der Einschätzung der Patientenrelevanz des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“ folgend, als nicht patientenrelevant eingestuft.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Ansprechen

Der Endpunkt „Ansprechen“ wird in der Nutzenbewertung in Anbetracht fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Beurteilung des Therapieansprechens erfolgte durch eine Prüfärztin / einen Prüfarzt und durch das IRC unter Verwendung der IMWG-Kriterien (Version 2006 und 2011) (Tabelle 7). Laut Protokoll wurde der Endpunkt in der Studie C16010 an Tag 1 jedes 28-tägigen Zyklus bis zum Abbruch der Studienbehandlung infolge einer Krankheitsprogression oder einer inakzeptablen Toxizität erfasst. Wenn die Behandlung nicht aufgrund einer Progression beendet wurde, wurde der Endpunkt in der Nachbeobachtung für PFS alle 4 Wochen (\pm 1 Woche) erhoben. Die Nachbeobachtungsphase für PFS wurde mit Protokoll-Amendment 6 (12.12.2016) beendet.

Tabelle 7: Einteilung des Therapieansprechens gemäß IMWG-Kriterien [8] [23]

Kategorie	IMWG-Kriterien
CR	<ul style="list-style-type: none"> • Negative Immunfixation im Serum und Urin • Verschwinden von Weichteilmanifestationen • < 5 % Plasmazellen im Knochenmark
sCR	<ul style="list-style-type: none"> • Negative Immunfixation im Serum und Urin • Verschwinden von Weichteilmanifestationen • < 5 % Plasmazellen im Knochenmark • Normales FLC-Verhältnis • Fehlen klonaler Zellen in der Knochenbiopsie (Immunhistochemie oder -fluoreszenz (κ/λ Ratio $\leq 1:4$ oder $\geq 1:2$))
VGPR	<ul style="list-style-type: none"> • Serum- und Urin-M-Protein durch Immunfixation nachweisbar, nicht aber durch Elektrophorese oder • Reduktion des Serum-M-Proteins um ≥ 90 % und des Urin-M-Proteins auf < 100 mg/24 h
PR	<ul style="list-style-type: none"> • Reduktion des Serum-M-Proteins um ≥ 50 % und Reduktion des Urin-M-Proteins um ≥ 90 % oder auf < 200 mg/24 h • Wenn Serum- und Urin-M-Protein nicht messbar: Abnahme der Differenz zwischen betroffener und nicht betroffener FLC erforderlich (anstelle der M-Protein-Kriterien) • Wenn FLC nicht messbar: Reduktion der Plasmazellen im Knochenmark um ≥ 50 %, falls initial ≥ 30 % • Reduktion der Größe von Weichteilmanifestationen um ≥ 50 %

Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; FLC: Freie Leichtketten; IMWG: International Myeloma Working Group; PR: Partielles Ansprechen; sCR: Stringentes komplettes Ansprechen; VGPR: Sehr gutes partielles Ansprechen.

Die Gesamtansprechrate (ORR) war definiert als Anteil der Patientinnen und Patienten, die ein PR oder besser (VGPR, sCR oder CR) hatten.

Das „Komplette Ansprechen“ (CR) war definiert als Anteil der Patientinnen und Patienten, die die Kriterien für eine CR erfüllten.

Das „Stringente komplette Ansprechen“ (sCR) war definiert als Anteil der Patientinnen und Patienten, die die Kriterien für eine CR erfüllten und bei denen sowohl ein normales FLC-Verhältnis als auch ein negativer Befund klonaler Zellen in der Knochenmarkbiopsie vorlag.

Das „Tiefe Ansprechen“ war, laut Angaben in Modul 4 des Nutzendossiers, definiert als Anteil der Patientinnen und Patienten, die ein VGPR oder besser (sCR oder CR) hatten.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Die Erhebung des Endpunkts „Ansprechen“ (einschließlich ORR, CR, sCR, VGPR und PR) erfolgte nicht symptombezogen, sondern mittels radiographischer und laborparametrischer Verfahren. Daher wird der Endpunkt als nicht patientenrelevant bewertet.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Zeit bis zur 1. antineoplastischen Folgetherapie

Der Endpunkt „Zeit bis zur 1. antineoplastischen Folgetherapie“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt „Zeit bis zur 1. antineoplastischen Folgetherapie“ war definiert als „Zeit ab der Randomisierung bis zum Beginn der 1. antineoplastischen Folgetherapie“. Alle antineoplastischen Folgetherapien wurden erhoben, unabhängig davon, ob die Behandlung vor oder nach dem Auftreten einer Progression eingeleitet wurde. Die Dokumentation der antineoplastischen Folgetherapien wurde in der Nachbeobachtung zum Überleben bis zum Tod oder bis zur Beendigung der Studie durch den Sponsor fortgeführt. Nach Beendigung der Studienmedikation lag die Entscheidung über Folgetherapien im Ermessen der Prüffärztin / des Prüffarztes. Patientinnen und Patienten ohne eine antineoplastische Folgetherapie zum Datenschnitt wurden zum Zeitpunkt des Todes oder, insofern sie nicht verstorben waren, zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nicht vollständig nachvollziehbar beschrieben. Es bleibt unklar, ob nach dem Absetzen der Studienmedikation anti-myelomische Folgetherapien uneingeschränkt gegeben werden konnten oder ob es bezüglich der Art der Folgetherapien Einschränkungen gab.

Patientenrelevanz

Der pU zieht die Ergebnisse zu „Zeit bis zur 1. antineoplastischen Folgetherapie“ heran, um indirekt über das Hinauszögern der Notwendigkeit einer nachfolgenden Anti-Tumorbehandlung Aussagen zum Nutzen der Studienmedikation im Sinne einer Krankheits- und Symptomkontrolle treffen zu können. Mögliche Vorteile der Studienmedikation, die sich aus einer längeren Zeitdauer bis zum Beginn einer Folgetherapie ergeben, sollten sich auch in patientenrelevanten Endpunkten widerspiegeln, bspw. durch eine Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung von Symptomen, bis zur Verschlechterung der Lebensqualität oder bis zum Auftreten von belastenden Nebenwirkungen der Folgetherapien. Der Gesundheitszustand, erhoben über die EQ-5D-VAS, wurde in der Studie C16010 bis zum Tod oder bis zur Beendigung durch den Sponsor direkt erfasst. Für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte, wie z. B. Krankheitssymptomatik, wäre eine Datenerfassung über die Krankheitsprogression oder über den Behandlungsabbruch mit der Studienmedikation hinaus notwendig gewesen. Der pU reicht für diesen Surrogatendpunkt mit dem Nutzendossier keine Validierungsstudien ein.

Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Schmerzen (BPI-SF)

Der Endpunkt „Schmerzen“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt „Schmerzen“ wurde in der Studie C16010 mittels Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) und Anwendung von Analgetika innerhalb der letzten 24 Stunden erfasst, dokumentiert in einem Formblatt und als Begleitmedikation im elektronischen Fallberichtsbogen (eCRF).

Der BPI-SF ist ein Fragebogen zur Selbsteinschätzung der krankheitsbedingten Schmerzen durch die Patientin / den Patienten. Die Kurzfassung des Instruments enthält 15 Items, darunter 11 Items, die anhand eines numerischen Scores ausgewertet werden können. Mit 4 Items wird die Domäne „Schmerzintensität“, mit 7 Items die Domäne „Schmerzzinterferenz“ der letzten 24 Stunden abgefragt. Die insgesamt 11 Items werden jeweils mit einer numerischen Rating-Skala von 0 (kein Schmerz / keine Beeinträchtigung) bis 10 (schlimmster vorstellbarer Schmerz / vollständige Beeinträchtigung) bewertet. Für die beiden Domänen wird jeweils ein Mittelwert über die Item-Scores berechnet. Die Berechnung eines Gesamtscores der 2 Domänen ist, laut Manual zum BPI-SF, nicht vorgesehen [3]. Daraus ergibt sich für beide Domänen eine Skalenspannweite von 0 bis 10.

Tabelle 8: Items der Domänen „Schmerzintensität“ und „Schmerzzinterferenz“ des BPI-SF [3]

Schmerzintensität	Item 3: stärkste Schmerzen Item 4: geringste Schmerzen Item 5: durchschnittliche Schmerzen Item 6: Schmerzen im Moment
Schmerzzinterferenz	Item 9A: Allgemeine Aktivität Item 9B: Stimmung Item 9C: Gehvermögen Item 9D: Normale Arbeit (Belastbarkeit) Item 9E: Beziehung zu anderen Menschen Item 9F: Schlaf Item 9G: Lebensfreude

Abkürzungen: BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form.

In der Studie C16010 wurde der BPI-SF jeweils an Tag 1 eines 28-tägigen Zyklus vor anderen Datenerhebungen und vor Verabreichung der Studienmedikation bis zur Beendigung der Behandlung aufgrund einer Progression oder inakzeptablen Toxizität erfasst. Bei Patientinnen und Patienten, die die Studienmedikation aus anderen Gründen als Progression abgebrochen haben, sollte der Endpunkt in der Studie C16010 weiterhin alle 4 Wochen (\pm 1 Woche) bis zur Progression beobachtet werden. Die Datenerhebung wurde protokollkonform nach einer Krankheitsprogression beendet. Da die Nachbeobachtungsphase für PFS mit Protokoll-Amendment 6 (12.12.2016) beendet wurde, erfolgte die Endpunkterhebung nachfolgend ausschließlich bis Behandlungsende. Für Patientinnen und Patienten mit der Entwicklung neuer Schmerzen oder einer Verschlechterung vorhandener krankheitsbedingter Schmerzen zwischen geplanten Visiten, waren außerplanmäßige Studienvisiten zur Erhebung vorgesehen. Wenn Patientinnen und Patienten die Entwicklung neuer Schmerzen oder eine Verschlechterung von bereits vorbestehenden Schmerzen an geplanten oder außerplanmäßigen Studienvisiten berichtet haben, war zur Bestätigung der Schmerzprogression und zur Einleitung einer adäquaten Schmerzbehandlung eine Folgevisite nach 3 bis 5 Wochen erforderlich. Laut Angaben in Modul 4 des Nutzendossiers haben Patientinnen und Patienten eine validierte, in die jeweilige Landessprache übersetzte Version des Fragebogens ausgefüllt.

Zur Operationalisierung der Schmerzansprechrate wurde vom pU a priori eine Responder-Analyse mit dem Responsekriterium einer Verbesserung der stärksten Schmerzen innerhalb der letzten 24 Stunden (BPI-SF-Item 3) gegenüber Baseline um \geq 30 % ohne Zunahme des Analgetika-Verbrauchs an zwei aufeinanderfolgenden Erhebungszeitpunkten betrachtet. Es wurden in der Analysepopulation diejenigen Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die im BPI-SF-Item 3 einen Wert \geq 4 zu Baseline zeigten. Der Analgetika-Verbrauch wird als stabil charakterisiert, insofern gegenüber Baseline keine Veränderung der Opiattherapie mit oralem Morphinäquivalent um \geq 25 % auftrat.

Die Zeit bis zum Schmerzansprechen / zur Schmerzprogression war definiert als „Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Schmerzansprechen / zur ersten Schmerzprogression“. Die Dauer des Schmerzansprechens ist definiert als „Zeit ab einem bestätigten Ansprechen bis zum Auftreten einer Progression“. Die Bestimmung einer Schmerzprogression erfolgte anhand der folgenden zwei Kriterien:

- a) Anstieg im Wert von BPI-SF-Item 3 um ≥ 2 Punkte und 30 % gegenüber Baseline ohne Anstieg des Analgetika-Verbrauchs oder
- b) Anstieg des Analgetika-Verbrauchs um ≥ 25 % gegenüber Baseline ohne Rückgang des Werts in BPI-SF-Item 3.

Der pU legt im Dossier post hoc durchgeführte Responder-Analysen für Item 3 des BPI-SF (stärkster Schmerz) für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung, die Zeit bis zur 1. Verbesserung sowie die Dauer der Verbesserung mit einem Responsekriterium von 2 Punkten vor. Für die Analyse der Zeit bis zur 1. Verbesserung wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten mit einem Wert in BPI-SF-Item 3 ≥ 4 zu Baseline einbezogen. Patientinnen und Patienten ohne ein Ereignis zum finalen Datenschnitt (28.09.2020) wurden, laut Angaben in Modul 4 des Nutzendossiers, zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung oder zum Todeszeitpunkt zensiert und Patientinnen und Patienten, die das Messinstrument zu keinem Zeitpunkt ausfüllten, zum Zeitpunkt der Randomisierung.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

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

Die Erfassung der Schmerzintensität (Items 3–6) und der Beeinträchtigung durch Schmerz (Items 9A–9G) über den BPI-SF wird als patientenrelevant angesehen.

Validität

Der BPI-SF ist eine Kurzform des BPI, der aus dem Wisconsin Brief Pain Questionnaire (BPQ) zur Messung krebsspezifischer Schmerzen entwickelt wurde [5,7]. Es handelt sich beim BPI-SF um ein weit verbreitetes Instrument, das umfangreich psychometrisch untersucht wurde [2,3].

Die Erfassung von Schmerzen in klinischen Studien anhand der Domänen „Schmerzintensität“ und „Schmerzinterferenz“ wird von Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials (IMMPACT) empfohlen [9,28]. Mithilfe des Instruments BPI-SF erfolgt eine Erhebung sowohl der Schmerzintensität (4 Items) als auch der Beeinträchtigung durch Schmerz (7 Items) jeweils mit einer Recall-Zeit von 24 Stunden. Für die Domäne „Schmerzinterferenz“ werden im Handbuch zum BPI-SF [3] zwei Subdomänen, die affektive und Aktivitäts-Subdomäne, vorgeschlagen. In einer von Cleeland und Kollegen durchgeführten Untersuchung wurde die Faktorenstruktur des BPI-SF an insgesamt 1.843 Patientinnen und Patienten mit einer metastasierten Krebserkrankung und Schmerzen bestätigt [4,5].

Der pU legt mit dem Dossier präspezifizierte und post hoc spezifizierte Responder-Analysen für BPI-SF-Item 3 (stärkster Schmerz) vor. Es können, gemäß Angaben im Handbuch, einzelne Items der Schmerzintensität ausgewertet werden, obschon die Berücksichtigung aller 4 Items empfohlen wird [3]. Atkinson und Kollegen [2] zeigen mittels umfangreicher Untersuchungen an onkologischen und nicht-onkologischen Patientenkollektiven, dass Item 3 des BPI-SF die Anforderungen der FDA an die psychometrischen Eigenschaften erfüllt.

Kritisch anzumerken ist, dass der BPI-SF nicht über eine Progression hinaus erhoben wurde und die Endpunkterhebung in der Nachbeobachtung für OS nicht geplant war. Zudem fand die Endpunkterhebung bei einer unklaren Anzahl an Patientinnen und Patienten ab Protokoll-Amendment 6 vom 12.12.2016 (2,5 Jahre nach Ende der Rekrutierung für die Studie C16010), mit dem die Nachbeobachtungsphase für PFS beendet wurde, lediglich bis Behandlungsende statt.

Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)

Der Endpunkt „Gesundheitszustand“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt „Gesundheitszustand“ wurde in der Studie C16010 mittels der visuellen Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimensions (EQ-5D-VAS) anhand einer Skala von 0 bis 100 erhoben, auf welcher die Patientin / der Patient die Frage zu ihrem / seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. „0“ steht für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und „100“ für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand.

Die EQ-5D-VAS wurde jeweils an Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus vor anderen Datenerhebungen und vor Verabreichung der Studienmedikation bis zur Beendigung der Behandlung in Anbetracht einer Progression oder inakzeptablen Toxizität erfasst. Wenn die Behandlung mit der Studienmedikation nicht aufgrund einer Krankheitsprogression beendet wurde, wurde die EQ-5D-VAS in der Nachbeobachtung für PFS alle 4 Wochen (± 1 Woche) an Visiten bis zum Progress erfasst. In der Nachbeobachtungsphase für OS wurde der Endpunkt alle 12 Wochen (± 1 Woche) bis zum Tod oder zur Beendigung der Studie durch den Sponsor erhoben. Während der Nachbeobachtung für OS war die Erhebung ohne persönlichen Kontakt über Telefon möglich. Laut Angaben in Modul 4 des Nutzendossiers haben die Patientinnen und Patienten den Gesundheitszustand mittels einer in die jeweilige Landessprache übersetzten, validierten Version des EQ-5D erfasst.

Der pU legt mit seinem Dossier eine post hoc durchgeführte Responder-Analyse für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung des Gesundheitszustands vor, definiert als Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Baseline-Wert. Laut Angaben des pU in Modul 4 des Nutzendossiers wurden Patientinnen und Patienten, bei denen kein Ereignis bis zum finalen Datenschnitt (28.09.2020) eintrat, zum Zeitpunkt der letztverfügbaren, auswertbaren Beobachtung oder zum Todeszeitpunkt zensiert und Patientinnen und Patienten, die die EQ-5D-VAS zu keinem Zeitpunkt ausfüllten, zum Zeitpunkt der Randomisierung.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

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

Der Endpunkt „Gesundheitszustand“, erhoben mittels EQ-5D-VAS, wird als patientenrelevant angesehen.

Validität

Die EQ-5D-VAS wird zur Erfassung des Gesundheitszustands als valide eingeschätzt.

Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)

Der Endpunkt „Krankheitssymptomatik“, erhoben mittels EORTC QLQ-C30, wird in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ wurde mit dem Instrument „European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30“ (EORTC QLQ-C30, Version 3.0) erhoben. Der EORTC QLQ-C30 beurteilt anhand von 30 Items sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome bei Personen, die an Krebs erkrankt sind.

Das Instrument besteht aus:

- 1 Skala „Globaler Gesundheitszustand / Globale Lebensqualität“ (2 Items).
- 5 Funktionsskalen („Körperliche Funktion“ (5 Items), „Rollenfunktion“ (2 Items), „Kognitive Funktion“ (2 Items), „Emotionale Funktion“ (4 Items), „Soziale Funktion“ (2 Items)).
- 8 Symptomskalen („Fatigue“ (3 Items), „Übelkeit/Erbrechen“ (2 Items), „Schmerzen“ (2 Items), „Dyspnoe“, „Schlaflosigkeit“, „Appetitverlust“, „Obstipation“, „Diarrhö“, „Finanzielle Schwierigkeiten“ (jeweils 1 Item)).

Die Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 (für die 2 Fragen zum globalen Gesundheitszustand von 1 bis 7) bewertet. Zur Auswertung werden die Skalen jeweils in Werte von 0 bis 100 transformiert. Der Bezugszeitraum ist jeweils die letzte Woche. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten bei den Lebensqualitätsskalen eine höhere Lebensqualität, bei den Funktionsskalen eine bessere Funktion und bei den Symptomskalen einer Verschlechterung der Symptome. Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet. Die Patientinnen und Patienten haben, laut Modul 4, eine validierte, in die jeweilige Landessprache übersetzte Version des Fragebogens ausgefüllt.

Der pU gibt in seinem Dossier an, dass die Krankheitssymptomatik der Patientinnen und Patienten mit den Symptomskalen „Fatigue“, „Übelkeit/Erbrechen“, „Schmerzen“, „Dyspnoe“, „Schlaflosigkeit“, „Appetitverlust“, „Obstipation“, „Diarrhö“ und „Finanzielle Schwierigkeiten“ des EORTC QLQ-C30 erhoben wurde. Die Fragebogenerhebung erfolgte an Tag 1 in Zyklus 1 und 2, danach in jedem 2. Zyklus vor weiteren Datenerhebungen und vor Gabe der Studienmedikation bis zur Beendigung der Behandlung aufgrund einer Progression oder inakzeptablen Toxizität. Wenn die Behandlung mit der Studienmedikation nicht aufgrund einer Krankheitsprogression beendet wurde, wurde der EORTC QLQ-C30 während der Nachbeobachtung für PFS alle 4 Wochen (\pm 1 Woche) zu Studienvisiten erfasst. Da die Nachbeobachtungsphase für PFS mit Protokoll-Amendment 6 (12.12.2016) beendet wurde, erfolgte die Endpunkterhebung ab diesem Zeitpunkt ausschließlich bis Behandlungsende.

Zur Operationalisierung einer Verbesserung der Symptome wurde vom pU als Responsekriterium eine Abnahme um \geq 10 Punkte, im Vergleich zum Baseline-Wert, in den Skalen des EORTC QLQ-C30 prädefiniert. Mit seinem Dossier legt der pU post hoc spezifizierte Responder-Analysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung der Krankheitssymptomatik, definiert als erstmalige Zunahme des Scores um \geq 15 Punkte gegenüber Baseline, vor. Gemäß Angaben in Modul 4 des Nutzendossiers wurden Patientinnen und Patienten ohne Ereignis zum finalen Datenschnitt (28.09.2020) zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung oder zum Todeszeitpunkt zensiert und Patientinnen und Patienten, die den EORTC QLQ-C30 zu keinem der Messzeitpunkte ausfüllten, zum Zeitpunkt der Randomisierung.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

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

Der Endpunkt „Krankheitssymptomatik“, erhoben mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, wird als patientenrelevant angesehen. Die Skala „Finanzielle Schwierigkeiten“ (1 Item) wird nicht als Bestandteil der Symptomatik eingestuft und daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Validität

Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um einen validierten, etablierten generischen Fragebogen, der sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch die krankheitsbedingten Symptome durch Personen, die an Krebs erkrankt sind, erfasst, entweder interviewbasiert oder selbst ausgefüllt [1]. Das verwendete Instrument entspricht den gängigen psychometrischen Gütekriterien [1,16,17,29]. Es lässt sich, anhand unterschiedlicher Untersuchungen, eine Minimal Important Difference (MID) von 10 Punkten für sämtliche Skalen des EORTC QLQ-C30 ableiten, der jeweils 10 % der Skalenspannweite entspricht [17,22].

Es ist unklar, aus welchen Gründen der EORTC QLQ-C30 nicht über eine Progression hinaus erhoben wurde und die Erhebung in der Nachbeobachtungsphase für OS nicht geplant war. Des Weiteren fand die Endpunkterhebung bei einer unklaren Anzahl an Patientinnen und Patienten ab Protokoll-Amendment 6 vom 12.12.2016 (2,5 Jahre nach Ende der Rekrutierung für die Studie C16010), mit dem die Nachbeobachtungsphase für PFS beendet wurde, nur bis Behandlungsende statt.

Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-MY20)

Der Endpunkt „Krankheitssymptomatik“, erhoben über den EORTC QLQ-MY20, wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Das Myelom-spezifische Modul (QLQ-MY20) des allgemeinen Fragebogens der EORTC ist ein Modul zur Erfassung der Lebensqualität und der Symptomatik durch Patientinnen und Patienten mit Multiplem Myelom, das zusammen mit dem generischen QLQ-C30-Fragebogen eingesetzt wird. Das Modul umfasst 20 Items, die auf einer Skala von 1 bis 4 durch die Patientinnen und Patienten selbst bewertet werden.

Insgesamt umfasst das Instrument 4 Subskalen:

- Krankheitssymptome (6 Items)
- Nebenwirkungen der Behandlung (10 Items)
- Körperwahrnehmung (3 Items)
- Zukunftsperspektive (1 Item)

Zur Auswertung werden die Skalen jeweils in Werte von 0 bis 100 transformiert. Der Bezugszeitraum ist jeweils die letzte Woche. Höhere Werte auf den Skalen „Krankheitssymptome“ und „Nebenwirkungen der Behandlung“ bedeuten eine schlechtere Symptomatik, auf den Skalen „Körperwahrnehmung“ und „Zukunftsperspektive“ eine bessere Funktion und Perspektive. Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet. Die Patientinnen und Patienten haben, laut Angaben in Modul 4 des Nutzendossiers, eine in die jeweilige Landessprache übersetzte, validierte Version des Moduls ausgefüllt.

Der pU gibt in seinem Dossier an, dass die Krankheitssymptomatik der Patientinnen und Patienten mit den Subskalen „Krankheitssymptome“ und „Nebenwirkungen der Behandlung“ des EORTC QLQ-MY20 erhoben wurde. Die Fragebogenerhebung erfolgte an Tag 1 in Zyklus 1 und 2, danach in jedem 2. Zyklus unmittelbar im Anschluss an die Beantwortung des Fragebogens EORTC QLQ-C30 bis zur Beendigung der Behandlung aufgrund einer Progression oder inakzeptablen Toxizität. Wenn die Behandlung mit der Studienmedikation nicht aufgrund einer Progression beendet wurde, wurde der EORTC QLQ-MY20 in der Nachbeobachtungsphase für PFS alle 4 Wochen (\pm 1 Woche) zu Visiten erfasst. Da die Nachbeobachtung für PFS mit Protokoll-Amendment 6 (12.12.2016) beendet wurde, erfolgte die Erhebung ab diesem Zeitpunkt lediglich bis Behandlungsende.

Zur Operationalisierung einer Verbesserung der Symptome wurde vom pU als Responsekriterium eine Abnahme um \geq 10 Punkte, im Vergleich zum Baseline-Wert, in den Skalen des EORTC QLQ-MY20 prädefiniert. Der pU legt im Dossier post hoc durchgeführte Responder-Analysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung der Symptome vor, definiert als erstmalige Zunahme des Scores um \geq 15 Punkte im Vergleich zum Baseline-Wert. Laut Angaben in Modul 4 des Nutzendossiers wurden für die Post-hoc-Analyse Patientinnen und Patienten ohne ein Ereignis zum finalen Datenschnitt (28.09.2020) zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Messung oder zum Todeszeitpunkt zensiert und Patientinnen und Patienten, die den EORTC QLQ-MY20 zu keinem der Messzeitpunkte ausfüllten, zum Zeitpunkt der Randomisierung.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

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

Der Endpunkt „Krankheitssymptomatik“, erhoben über die Symptomskalen des EORTC QLQ-MY20, wird als patientenrelevant angesehen.

Validität

Beim EORTC QLQ-MY20 handelt es sich um ein indikationsspezifisches Zusatzmodul der EORTC, das ausschließlich in Kombination mit dem Instrument EORTC QLQ-C30 zum Einsatz kommt. Die psychometrischen Gütekriterien wurden in einer Untersuchung an 240 Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, sowohl neu diagnostiziert als auch rezidiert und/oder refraktär, überprüft [6]. Es lässt sich, auf Basis unterschiedlicher Untersuchungen, eine MID von 10 Punkten für alle Skalen der EORTC ableiten, der jeweils 10 % der Skalenspannweite entspricht [17,22].

Es ist unklar, aus welchen Gründen der EORTC QLQ-MY20 nicht über eine Krankheitsprogression hinaus erhoben wurde und die Erhebung in der Nachbeobachtungsphase für OS nicht geplant war. Des Weiteren fand die Endpunkterhebung bei einer unklaren Anzahl an Patientinnen und Patienten ab Protokoll-Amendment 6 vom 12.12.2016 (2,5 Jahre nach Ende der Rekrutierung für Studie C16010), mit dem die Nachbeobachtungsphase für PFS beendet wurde, nur bis Behandlungsende statt.

2.3.3 Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“, erhoben über den EORTC QLQ-C30, wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurde mit dem EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) erfasst. Der EORTC QLQ-C30 beurteilt anhand von insgesamt 30 Items die gesundheitsbezogene Lebensqualität und generelle Symptome von Personen, die an Krebs erkrankt sind.

Angaben zur Fragebogenstruktur des EORTC QLQ-C30 und Hinweise zu Art und Weise, wie die Item-Antworten ausgewertet und interpretiert werden, können den vorangegangenen Ausführungen zum Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-C30) entnommen werden.

Der pU gibt in seinem Dossier an, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten mit der Skala „Globaler Gesundheitszustand / Globale Lebensqualität“ und mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben wurde. Die Fragebogenerhebung erfolgte an Tag 1 in Zyklus 1 und 2, danach in jedem 2. Zyklus vor weiteren Datenerhebungen und Gabe der Studienmedikation bis zur Beendigung der Behandlung aufgrund einer Progression oder inakzeptablen Toxizität. Wenn die Behandlung mit der Studienmedikation nicht in Anbetracht einer Progression beendet wurde, wurde der EORTC QLQ-C30 in der Nachbeobachtung für PFS alle 4 Wochen (\pm 1 Woche) bis zur Krankheitsprogression an Studienvisiten erfasst. Da die Nachbeobachtungsphase für PFS mit Protokoll-Amendment 6 (12.12.2016) beendet wurde, erfolgte die Erhebung ab diesem Zeitpunkt lediglich bis Behandlungsende.

Für die Operationalisierung einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde vom pU als Responsekriterium eine Zunahme um \geq 10 Punkte im Vergleich zum Baseline-Wert in den Skalen des EORTC QLQ-C30 prädefiniert. Mit seinem Dossier legt der pU Post-hoc-Analysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung der Funktion und des globalen Gesundheitszustands / der globalen Lebensqualität vor, definiert als erstmalige Abnahme des Scores um \geq 15 Punkte im Vergleich zum Baseline-Wert. Patientinnen und Patienten ohne Ereignis zum finalen Datenschnitt (28.09.2020) wurden gemäß Angaben in Modul 4 zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Messung oder zum Todeszeitpunkt zensiert und Patientinnen und Patienten, die den EORTC QLQ-C30 zu keinem Zeitpunkt ausfüllten, zum Zeitpunkt der Randomisierung.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

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

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“, erhoben mittels der Skala „Globaler Gesundheitszustand / Globale Lebensqualität“ und den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, wird als patientenrelevant angesehen.

Validität

Angaben zur Validität des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“, erhoben über EORTC QLQ-C30, können den vorherigen Ausführungen zum Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-C30) entnommen werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-MY20)

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“, erhoben über den EORTC QLQ-MY20, wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Das Myelom-spezifische Modul (QLQ-MY20) des allgemeinen Fragebogens der EORTC ist ein Modul zur Erfassung der Lebensqualität und der Symptomatik durch Patientinnen und Patienten mit Multiplem Myelom, das zusammen mit dem generischen QLQ-C30-Fragebogen eingesetzt wird.

Angaben zur Struktur des Fragebogens EORTC QLQ-MY20 und Hinweise zu Art und Weise, wie die Item-Antworten ausgewertet und interpretiert werden, können den Ausführungen zum Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-MY20) entnommen werden.

Der pU gibt in seinem Dossier an, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit den Skalen „Körperwahrnehmung“ und „Zukunftsperspektive“ des EORTC QLQ-MY20 erhoben wurde. Die Fragebogenerhebung erfolgte an Tag 1 in Zyklus 1 und 2, danach in jedem 2. Zyklus unmittelbar im Anschluss an die Beantwortung des EORTC QLQ-C30 bis zu einer Beendigung der Behandlung aufgrund einer Krankheitsprogression oder einer inakzeptablen Toxizität. Falls die Behandlung mit der Studienmedikation nicht aufgrund einer Progression beendet wurde, wurde der EORTC QLQ-MY20 in der Nachbeobachtung für eine Progression alle 4 Wochen (\pm 1 Woche) zu Studienvisiten erfasst. Da die Nachbeobachtung für einen Progress mit Protokoll-Amendment 6 (12.12.2016) beendet wurde, erfolgte die Erhebung ab diesem Zeitpunkt lediglich bis Behandlungsende.

Für die Operationalisierung einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde vom pU als Responsekriterium eine Zunahme um \geq 10 Punkte im Vergleich zum Baseline-Wert in den Skalen des EORTC QLQ-MY20 prädefiniert. In seinem Dossier legt der pU Post-hoc-Analysen für „Zeit bis zur 1. Verschlechterung der Körperwahrnehmung“ und „Zeit bis zur 1. Verschlechterung der Zukunftsperspektive“ vor, definiert als erstmalige Abnahme des Scores um \geq 15 Punkte im Vergleich zum Baseline-Wert. Gemäß Angaben in Modul 4 des Nutzendossiers wurden Patientinnen und Patienten ohne Ereignis zum finalen Datenschnitt (28.09.2020) zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung oder zum Todeszeitpunkt zensiert und Patientinnen und Patienten, die den EORTC QLQ-MY20 zu keinem der Messzeitpunkte ausfüllten, zum Zeitpunkt der Randomisierung.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

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

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“, gemessen mit den Skalen des EORTC QLQ-MY20 zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, wird als patientenrelevant angesehen.

Validität

Angaben zur Validität des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“, erhoben über EORTC QLQ-MY20, können den vorherigen Ausführungen zum Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-MY20) entnommen werden.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jedes unerwünschte medizinische Vorkommnis, das einer Person widerfährt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hat; unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Arzneimittel vermutet worden ist. Davon umfasst ist jede sowohl neu aufgetretene Erkrankung als auch Verschlimmerung einer bereits bestehenden Erkrankung seit Verabreichung der Studienmedikation. Der pU bewertet abnorme Laborwerte als UE, wenn sie zu Dosismodifikationen, zu einer Unterbrechung / einem Abbruch der Behandlung führten, therapiebedürftig waren oder sie, nach Ermessen der Prüfärztin / des Prüfarztes, als klinisch relevant erachtet wurden. UE wurden ab Beginn bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation beobachtet.

UE wurden nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 14 oder höher (in Modul 4 nach MedDRA-Version 23.0), kodiert und nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03, klassifiziert.

In Modul 4 operationalisiert der pU Ereignisse im High Level Term (HLT) „Plasmazellmyelome“ als Ereignisse, die im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen. Laut Studienunterlagen sind von diesem HLT die 4 Preferred Terms (PT) „Plasmozytom“, „Plasmazellmyelom“, „Plasmazellmyelom Rezidiv“ und „Plasmazellenleukämie“ umfasst. Der pU legt für die Sicherheitsbeurteilung mit dem Nutzendossier ergänzende Analysen unter Herausrechnung dieser Ereignisse vor.

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) war definiert als jedes, unabhängig von der Dosis, aufgetretene unerwünschte medizinische Vorkommnis, das:

- tödlich ist,
- lebensbedrohend ist,
- eine stationäre Behandlung oder eine Verlängerung der stationären Behandlung erforderlich macht,
- zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt,
- mit kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern einhergeht oder
- ein anderes wichtiges medizinisches Ereignis ist, das die Patientin / den Patienten gefährdet oder Maßnahmen zur Vermeidung eines der genannten Vorfälle erforderlich macht.

SUE wurden ab dem Zeitpunkt der Einwilligungserklärung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation beobachtet.

UE von besonderem Interesse waren nicht a priori definiert. Im Studienbericht wurde durch den pU das Auftreten von sekundären Primärtumoren als UE von besonderem Interesse operationalisiert. Das Auftreten weiterer bösartiger Neubildungen wurde, den Angaben im Studienprotokoll folgend, ab Beginn der Studienbehandlung bis zum Tod oder zur Beendigung der Studie durch den Sponsor erhoben.

Als UE von besonderer klinischer Bedeutung wurden durch den pU im Studienbericht die folgenden Ereignisse spezifiziert:

- Periphere Neuropathie
- Herzinsuffizienz
- Arrhythmie
- Myokardinfarkt
- Nierenfunktionsstörung
- Leberfunktionsstörung
- Hautausschlag
- Enzephalopathie
- Thrombozytopenie
- Neutropenie
- Übelkeit
- Erbrechen
- Diarrhö
- Hypotonie

Ein UE, das zu einem Therapieabbruch führte, war definiert als jedes unerwünschte medizinische Vorkommnis, das einen dauerhaften Abbruch der Studienbehandlung zur Folge hatte.

Todesfälle, die ab Gabe der 1. Dosis bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten, wurden in Modul 4 des Nutzendossiers als UE, die zum Tod führten, definiert.

Bewertung

Die Operationalisierung ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Da die durch den pU festgelegten UE von besonderer klinischer Bedeutung bereits von den UE auf Ebene der PT umfasst sind, werden die Ereignisse in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht separat berücksichtigt. Anzumerken ist, dass neben den PT, die im Dossier durch den pU als mit der Grunderkrankung im Zusammenhang stehend definiert wurden, auch z. B. Knochenschmerzen (vorrangig im Bereich des Stammskeletts, verursacht durch lokalisierte oder multiple Knochendestruktionen) und Fatigue häufige Symptome bei der Diagnosestellung des multiplen Myeloms sind und der hier vorliegenden Grunderkrankung zugeordnet werden können. Für den Endpunkt „Abbruch wegen UE“ ist die Ergebnissicherheit in der Studie C16010 eingeschränkt, da ein Abbruch der Studienbehandlung aus anderen Gründen, z. B. aufgrund einer Progression, ein konkurrierendes Ereignis darstellt. Wie viele Ereignisse durch das Eintreten von konkurrierenden Ereignissen nicht beobachtet werden konnten, ist nicht abschätzbar. UE, die zum Tod führen, sind bereits durch die Endpunkte „Gesamtüberleben“, „UE CTCAE-Grad 5“ und „SUE“ abgebildet.

Patientenrelevanz

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

Das Auftreten von UE ist patientenrelevant. Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar.

Validität

Die Erhebung von UE wird als valide angesehen.

2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte findet sich in Tabelle 9.

Tabelle 9: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in der Studie C16010

Studienphase	Screening	Behandlungsphase				Therapieende	Follow-up	
		28-tägige Behandlungszyklen					PFS ¹⁾	OS
Zyklus		C1	C2	C3	ab C4 ²⁾			
Tag	-28 bis -1	1	1	1	1	alle 4 Wochen	alle 12 Wochen	
Endpunkt								
Todesfälle	----- x -----						x	
BPI-SF	x	x	x	x	x	x	x	
EQ-5D-VAS	x	x	x	x	x	x	x ³⁾	
EORTC QLQ-C30 ⁴⁾	x	x	x		x	x	x	
EORTC QLQ-MY20 ⁴⁾	x	x	x		x	x	x	
Unerwünschte Ereignisse ⁵⁾	----- x -----							
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse		----- x -----						

¹⁾ Mit Protokoll-Amendment 6 (12.12.2016) wurde die Nachbeobachtungsphase für PFS beendet.

²⁾ Die mediane Anzahl der Behandlungszyklen (min; max) beträgt im Ixazomib-Arm 16 (1; 99), im Placebo-Arm 15 (1; 100).

³⁾ In der Nachbeobachtungsphase für OS war eine Datenerhebung anhand telefonischer Interviews möglich.

⁴⁾ Die Datenerhebung erfolgte in der Behandlungsphase an Tag 1 Zyklus 1, Tag 1 Zyklus 2 und danach an Tag 1 jedes 2. Zyklus bis zum Ende der Gabe der Studienmedikation.

⁵⁾ UE wurden ab der 1. Dosis bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation nachbeobachtet, SUE ab Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation.

Abkürzungen: BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; C: Zyklus; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimensions; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

2.4 Statistische Methoden

Analysepopulationen

- Intention-to-Treat (ITT)-Population: Alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die nach ihrer ursprünglichen Gruppeneinteilung analysiert wurden.
- Sicherheitspopulation: Alle Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Datenschnitte

Für die Studie C16010 liegen 4 geplante Datenschnitte vor:

- Datenschnitt 1 vom 30.10.2014
- Datenschnitt 2 vom 12.07.2015
- Datenschnitt 3 vom 25.10.2017
- Datenschnitt 4 vom 28.09.2020

Für die Nutzenbewertung wird für alle patientenrelevanten Endpunkte der finale Datenschnitt vom 28.09.2020 herangezogen. Der SAP der Studie C16010 wurde am 16.12.2014 zwischen dem 1. und 2. Datenschnitt finalisiert.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Gesamtüberleben

Die Schätzung von Hazard Ratios (HR) (mit 95%-KI) mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell und der Log-Rank-Test zum Vergleich der Überlebensfunktionen, jeweils stratifiziert nach den Faktoren „Anzahl vorangegangener Therapien“, „Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitor“ und „ISS-Stadium zum Zeitpunkt des Screenings“, waren a priori geplant und wurden seitens des pU im Studienbericht zu den Datenschnitten vom 30.10.2014, 12.07.2015 und 28.09.2020 dargestellt. Zur Schätzung der Überlebensfunktion wurde, der A-priori-Festlegung bei der Auswertungsplanung folgend, die Kaplan-Meier-Kurve angewendet. Zusätzlich war eine Schätzung von adjustierten HR (mit 95%-KI) mit Stratifizierung geplant. Im SAP listet der pU (nicht abschließend) die Adjustierungsfaktoren Alter, Abstammung, vorausgegangene Therapie mit IMiD, ECOG-PS zu Studienbeginn, zytogenetisches Risiko und korrigierter Serumkalzium auf. Die Ergebnisse aus den Analysen, unter Adjustierung der letztgenannten prognostischen Faktoren, wurden im Studienbericht nicht dargestellt. Der pU liefert stattdessen im Studienbericht ergänzend Effektschätzer ohne Stratifizierung.

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ legt der pU zusätzliche, a priori geplante Analysen vor. Hiermit versucht der pU für eine potentielle Verzerrung zu adjustieren, die nach seiner Ansicht durch einen Behandlungswechsel von Ixazomib auf eine antineoplastische Folgetherapie vorliegt (Analysen mit den Methoden Marginal Structural Models (MSM) und Inverse Probability of Censoring Weighted (IPCW)). Der pU präsentiert in Modul 4 seines Nutzendossiers, ergänzend zu den a priori geplanten Subgruppenanalysen (Tabelle 2), Ergebnisse von post hoc durchgeführten Analysen zu den drei Subgruppenmerkmalen „Antineoplastische Folgetherapie“, „1. Folgetherapie mit Proteasom-Inhibitor“ und „Folgetherapie mit Daratumumab“.

Ergebnisse aus ergänzenden Analysen wurden, gemäß Studienprotokoll, sowohl im Studienbericht als auch im Dossier für insgesamt 4 Teilpopulationen an Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom und mindestens einer Vortherapie, die eine Hochrisikozytogenetik aufweisen, dargestellt:

- a) Teilpopulation mit Deletion in 17p.
- b) Teilpopulation mit Translokationen t(4;14).
- c) Teilpopulation mit Deletion in 17p, Translokationen t(4;14) oder Translokationen t(14;16).
- d) Teilpopulation mit Deletion in 17p, Translokationen t(4;14), Translokationen t(14;16) oder Zugewinn von 1q21.

Der pU hatte das zytogenetische Risiko a priori zusätzlich als subgruppenbildendes Merkmal mit 3 Subgruppen festgelegt:

- a) Hochrisiko: Patientinnen und Patienten mit Deletion in 17q, Translokationen t(4;14) oder Translokationen t(14;16).
- b) Standard: Entspricht der Differenz von der Anzahl der Patientinnen und Patienten, bei denen Hochrisiko-Aberrationen identifiziert wurden, zu der Anzahl der Patientinnen und Patienten, bei denen das zytogenetische Risiko unbekannt war.
- c) Unbekannt.

In den Studienberichten zu den Datenschnitten vom 30.10.2014, 12.07.2015 und 28.09.2020 werden für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ Ergebnisse aus Subgruppenanalysen berichtet, die auf einem

Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach den Faktoren „Anzahl vorangegangener Therapien“ (1 vs. 2 oder 3), „Vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor“ (ja vs. nein) und „ISS-Stadium zum Zeitpunkt des Screenings“ (I oder II vs. III), basieren. Der pU präsentiert zugehörige p-Werte aus stratifizierten Log-Rank-Tests. Für Modul 4 des Nutzendossiers führt der pU die jeweiligen Analysen per stratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal, Interaktionsterm Behandlung x Subgruppenmerkmal und denselben 3 Stratifizierungsfaktoren als Kovariaten durch.

Schmerzen (BPI-SF)

Laut SAP war eine Auswertung der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen der Punktzahl im BPI-SF-Item 3 (stärkster Schmerz) zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und Baseline mittels MMRM (Gemischtes Modell mit Messwiederholungen) mit Behandlung, Zeit, Interaktionsterm Behandlung x Zeit, Baseline-Wert, Alter, Geschlecht und den 3 Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung („Anzahl vorangegangener Therapien“ (1 vs. 2 oder 3), „Vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor“ (ja vs. nein) sowie „ISS-Stadium zum Zeitpunkt des Screenings“ (I oder II vs. III)) als Kovariaten vorgesehen. Für die Einzelitems 4, 5 und 6 und einen Domänen-Score, der die Items 9A–9G umfasst, erfolgte im Studienbericht zu den Datenschnitten vom 30.10.2014 und 12.07.2015, gemäß Präspezifizierung, eine deskriptive Darstellung für sämtliche Messzeitpunkte und die mittlere Änderung gegenüber Baseline, getrennt nach Studienarm. In Modul 4 des Nutzendossiers legt der pU MMRM-Auswertungen zur mittleren Änderung der Schmerzintensität, separat für alle 4 Einzelitems, und der Schmerzinterferenz (Items 9A–9G) mit Behandlung, Visite, Interaktionsterm Behandlung x Visite, Baseline-Wert und den 3 Stratifizierungsfaktoren („Anzahl vorangegangener Therapien“ (1 vs. 2 oder 3), „Vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor“ (ja vs. nein) und „ISS-Stadium zum Zeitpunkt des Screenings“ (I oder II vs. III)) als Kovariaten vor.

Eine Responder-Analyse mit dem Responsekriterium einer Verbesserung der stärksten Schmerzen innerhalb der letzten 24 Stunden (BPI-SF-Item 3) um $\geq 30\%$ gegenüber dem Punktwert zu Baseline ohne Zunahme des Analgetika-Verbrauchs an zwei aufeinanderfolgenden Messzeitpunkten war a priori geplant. Der pU berichtet, entsprechend der Festlegung bei der Auswertungsplanung, die absolute Differenz der Rate an Respondern mit 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) und den p-Wert aus dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach den Faktoren „Anzahl vorangegangener Therapien“, „Vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor“ und „ISS-Stadium zum Zeitpunkt des Screenings“. Im Studienbericht zu den Datenschnitten vom 30.10.2014 und 12.07.2015 gibt der pU zusätzlich Odds Ratio, 95%-KI und p-Wert aus einem logistischen Regressionsmodell mit Stratifikationsfaktoren an. Es wurden seitens des pU im Studienbericht zu den Datenschnitten vom 30.10.2014 und 12.07.2015 Auswertungen für die Zeit bis zum Schmerzensprechen / zur Schmerzprogression und Dauer des Schmerzensprechens mit a priori geplanter Berechnung von HR (95%-KI) mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach den Faktoren „Anzahl vorangegangener Therapien“, „Vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor“ und „ISS-Stadium zum Zeitpunkt des Screenings“ dargestellt. Der p-Wert basiert, laut Angaben im SAP, jeweils auf einem stratifizierten Log-Rank-Test.

Der pU legt im Dossier Post-hoc-Analysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung, die Zeit bis zur 1. Verbesserung und die Dauer der Verbesserung mit einem Responsekriterium von ≥ 2 Punkten im stärksten Schmerz (BPI-SF-Item 3) vor (HR (mit 95%-KI) aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert aus Log-Rank-Test, jeweils stratifiziert). Responder-Analysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung im stärksten Schmerz (BPI-SF-Item 3) wird seitens des pU mit dem Nutzendossier nicht eingereicht.

Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)

Für die Ergebnisse zum EQ-5D war im SAP eine rein deskriptive Darstellung pro Behandlungsarm spezifiziert. Mit dem Dossier präsentiert der pU Post-hoc-Responder-Analysen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung des Gesundheitszustands (EQ-5D-VAS) mit einer Responseschwelle von ≥ 15 Punkten (HR (mit 95%-KI) basierend auf Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert berechnet mit Log-Rank-Test, jeweils stratifiziert nach den a priori definierten Faktoren „Anzahl vorangegangener Therapien“, „Vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor“ und „ISS-Stadium zum Zeitpunkt des Screenings“). Der pU reicht mit dem Dossier keine Responder-Analyse für die Zeit bis zur Verbesserung und die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung im Wert der EQ-5D-VAS ein.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20)

Für die Auswertung der Patient-Reported Outcomes (PRO) (EORTC QLQ-C30 und Zusatzmodul QLQ-MY20) waren MMRM-Analysen mit Behandlung, Visite, Interaktionsterm Behandlung x Visite, Baseline-Wert und den 3 Stratifizierungsfaktoren als Kovariaten im SAP präspezifiziert. Der in den Studienberichten zu den Datenschnitten vom 30.10.2014, 12.07.2015 und 28.09.2020 berichtete Effekt stellt den Unterschied zwischen den Studienarmen der über den Studienverlauf gemittelten Änderungen zwischen dem jeweiligen Messzeitpunkt und dem Wert zu Baseline dar.

Der pU hat zur Operationalisierung einer Verbesserung der krankheitsbedingten Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im SAP zu Studie C16010 ein Responsekriterium von ≥ 10 Punkten definiert. Es war, gemäß Angaben im SAP, eine deskriptive Darstellung der absoluten/relativen Häufigkeiten der Responder separat für die EORTC-Skalen und pro Studienarm geplant. Ergebnisse aus Analysen zum Gruppenvergleich mit der Responseschwelle von 10 Punkten liegen im Studienbericht und in Modul 4 des Nutzendossiers nicht vor. Im Studienbericht zu den Datenschnitten vom 30.10.2014, 12.07.2015 und 28.09.2020 stellt der pU zusätzlich deskriptiv die absoluten/relativen Häufigkeiten an Respondern mit einem post hoc definierten Responsekriterium (Verbesserung um ≥ 5 Punkte) dar.

Mit dem Nutzendossier legt der pU Post-hoc-Auswertungen für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung der Symptome und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um ≥ 15 Punkte vor (HR (mit 95%-KI) aus Cox-Proportional-Hazards-Modell und p-Wert aus Log-Rank-Test, jeweils stratifiziert nach den a priori definierten Faktoren „Anzahl vorangegangener Therapien“, „Vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor“ und „ISS-Stadium zum Zeitpunkt des Screenings“). Der pU reicht mit dem Nutzendossier keine Responder-Analysen für die Zeit bis zur Verbesserung und die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung in den EORTC-Skalen ein.

Unerwünschte Ereignisse

Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ erfolgte im Studienbericht zu den Datenschnitten vom 30.10.2014, 12.07.2015 und 28.09.2020 gemäß SAP deskriptiv. Mit dem Dossier präsentiert der pU Ergebnisse aus Ereigniszeitanalysen zu den UE-Gesamtraten und allen UE auf Ebene der Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT), die innerhalb einer Behandlungsgruppe bei ≥ 10 Personen (UE ohne weitere Differenzierung) oder die mit einer Mindesthäufigkeit von 5 % (SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)) aufgetreten sind (HR (mit 95%-KI) aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert aus Log-Rank-Test, jeweils stratifiziert nach „Anzahl vorangegangener Therapien“, „Vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor“ und „ISS-Stadium zum Zeitpunkt des Screenings“).

Fehlende Werte und Daten-Imputation

Fehlende Werte wurden in der Regel nicht imputiert. Für die beiden Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 wurden, laut pU, fehlende Werte gemäß Testhandbuch imputiert. Es war gemäß Angaben im SAP geplant, Sensitivitätsanalysen zu verschiedenen Verfahren zum Umgang mit fehlenden Werten (z. B. Last Observation Carried Forward (LOCF)) durchzuführen, wenn diese aus Sicht des pU nach Begutachtung der Datensätze im Hinblick auf fehlende Werte sachgerecht erscheinen. In Studienbericht und Modul 4 des Nutzendossiers wurden keine diesbezüglichen Angaben identifiziert.

Einschätzung der statistischen Auswertungen

Gesamtüberleben

Der pU versucht mittels der Analysen basierend auf der MSM- und der IPCW-Methode für eine potentielle Verzerrung zu adjustieren, die seiner Ansicht nach in Anbetracht eines möglichen Therapiewechsels von Ixazomib auf eine antineoplastische Folgetherapie vorliegt. Da das Design der Studie C16010 während der Studienbehandlung mit Ixazomib keinen Behandlungswechsel, z. B. vom Placebo-Arm zur Prüflintervention oder einen Wechsel von Ixazomib zu einer Behandlung außerhalb einer protokollgemäßen Studienbehandlung, vorsah und die Entscheidung über Beginn von Folgetherapien nach einem Behandlungsabbruch im Ermessen der Prüflärztin / des Prüflarztes lag, werden in Kapitel 3.2 ausschließlich Ergebnisse der primären Analyse dargestellt.

Die vom pU post hoc durchgeführten Analysen zu den Subgruppenmerkmalen „Antineoplastische Folgetherapie“, „1. Folgetherapie mit Proteasom-Inhibitor“ und „Folgetherapie mit Daratumumab“ werden für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da es sich dabei um drei subgruppenbildende Merkmale handelt, die nach der Randomisierung erhoben wurden.

Der pU präsentiert in Modul 4 des Nutzendossiers Ergebnisse aus Subgruppenanalysen auf Basis eines Cox-Proportional-Hazards-Modells mit Behandlung, Subgruppenmerkmal, Interaktionsterm Behandlung x Subgruppenmerkmal und 3 Stratifizierungsfaktoren („Anzahl vorangegangener Therapien“ (1 vs. 2 oder 3), „Vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor“ (ja vs. nein) und „ISS-Stadium zum Zeitpunkt des Screenings“ (I oder II vs. III)), wogegen für den Studienbericht in jeder Subgruppe separat ein Test auf Therapieeffekt durchgeführt wurde. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse aus post hoc für das Dossier durchgeführten Subgruppenanalysen (mit Interaktionsterm) ergänzend berücksichtigt, da ebenjene Testprozedur, gegenüber den Subgruppen-spezifischen Testungen, mit einer höheren statistischen Power einhergeht. Da Subgruppenanalysen durch den pU, mit Ausnahme des patientenrelevanten Endpunkts „Gesamtüberleben“, lediglich für nicht als patientenrelevant angesehene Endpunkte (z. B. „Progressionsfreies Überleben“) durchgeführt wurden (siehe Tabelle 2), ist nicht abschätzbar, inwiefern sich über mehrere patientenrelevante Endpunkte ein konsistentes Muster der Effektmodifikationen zeigt.

Die Auswertungen verschiedener Teilpopulationen mit einer Hochrisikozytogenetik begründet der pU damit, dass eine Hochrisikozytogenetik bei Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist. Der pU hat im Studienbericht 75 Patientinnen und Patienten (21 %) des Ixazomib-Arms sowie 62 (17 %) des Placebo-Arms als Hochrisikogruppen eingestuft (siehe Tabelle 13). Da sich jedoch keine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal „Zytogenetisches Risiko“ (Hochrisiko, Standard und Unbekannt) zeigte ($p = 0,949$ [Interaktionstest]), werden die Auswertungen der 4 unterschiedlichen Teilpopulationen mit Hochrisiko-Myelom in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Schmerzen (BPI-SF)

Es bleibt unklar, warum der pU in die präspezifizierte Responder-Analyse zur Schmerzansprechrate lediglich Patientinnen und Patienten mit einem Wert im BPI-SF-Item 3 von ≥ 4 Punkten zu Baseline einbezogen hat. Da die zwei präspezifizierten Responsekriterien („Reduktion der stärksten Schmerzen (BPI-SF-Item 3) um $\geq 30\%$ “, „Keine Zunahme des Analgetika-Verbrauchs um $\geq 25\%$ “) seitens des pU nicht begründet wurden, werden Ergebnisse der a priori geplanten Responder-Analyse nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Bei der Veränderung im Wert des BPI-SF-Item 3 um 2 Punkte oder mehr handelt es sich nicht um ein prädefiniertes Responsekriterium. Der stärkste Schmerz wird im Instrument BPI-SF mit einem Item auf einer numerischen Rating-Skala mit Ausprägungen zwischen 0 und 10 Punkten erhoben, sodass die kleinstmöglichen Änderungsschritte jeweils ganze Punkte sind. Ein Responsekriterium, das genau 15 % der Skalenspannweite des Fragebogens entspricht, ist auf dieser Skala nicht abbildbar. Das vom pU vorgelegte Responsekriterium von 2 Punkten ist daher die beste Annäherung an die 15 %, die für ein post hoc spezifiziertes Responsekriterium gefordert sind. Der Einschätzung des pU zur Relevanz von BPI-SF-Item 3 wird gefolgt, da der von einer Patientin / einem Patienten empfundene stärkste Schmerz eine besondere Bedeutung hat. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird daher die Responder-Analyse für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung des stärksten Schmerzes (BPI-SF-Item 3) um ≥ 2 Punkte herangezogen. In der Responder-Analyse zu BPI-SF-Item 3 für die Zeit bis zur 1. Verbesserung um ≥ 2 Punkte berücksichtigt der pU lediglich Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn einen Wert von ≥ 4 Punkten hatten. Die durch den pU vorgenommene Selektion der Teilpopulation ist nicht nachvollziehbar, da bei Patientinnen und Patienten mit einem Baseline-Wert von zum Beispiel 3 Punkten gleichermaßen eine Verbesserung um 2 oder 3 Punkte eintreten kann. Da die Auswertung nur auf Basis einer Teilpopulation der gesamten Studienpopulation erfolgt, wird die Responder-Analyse für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Die Dauer der Verbesserung war definiert als Zeit ab einer 1. Verbesserung um ≥ 2 Punkte im Vergleich zum Baseline-Wert bis zu einer Verschlechterung auf einen Punktwert unterhalb dieses Niveaus. In die Responder-Analyse wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem BPI-SF-Baseline-Wert von 4 Punkten oder mehr einbezogen, bei denen sich im Studienverlauf eine Verbesserung des stärksten Schmerzes um ≥ 2 Punkte zeigte. In Abgrenzung zu Analysen für die Zeit bis zu einer dauerhaften Verbesserung ist der Startzeitpunkt der durch den pU vorgelegten Analyse nicht der Zeitpunkt der Randomisierung, sondern ein Zeitpunkt, der sich zwischen den Patientinnen und Patienten mit einer entsprechenden Verbesserung unterscheidet. Aufgrund der beschriebenen Limitationen werden die Ergebnisse der Responder-Analyse in der Nutzenbewertung nicht dargestellt.

Da der pU mit dem Nutzendossier für die Einzelitems 4, 5 und 6 (Schmerzintensität) und die Items 9A–9G (Schmerzinterferenz) keine Responder-Analysen eingereicht hat, werden Analysen stetiger Daten (MMRM-Analysen) herangezogen.

Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)

Da das Responsekriterium von 15 Punkten bei der für das Nutzendossier post hoc durchgeführten Analyse genau 15 % der Skalenspannweite (0–100) der EQ-5D-VAS entspricht, wird die post hoc spezifizierte Analyse für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Krankheitssymptomatik und Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20)

Für die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 wird die Auswertung mit der bisher akzeptierten Responseschwelle von 10 Punkten in bestimmten Konstellationen als hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit einer Responseschwelle von 15 % (entspricht 15 Punkten) betrachtet. Unabhängig davon sind bei einem Verfahrensstart für eine Nutzenbewertung vor dem Inkrafttreten der angepassten Modulvorlagen für das Dossier durch den pU lediglich Auswertungen für den EORTC QLQ-C30 und die entsprechenden validierten krankheitsspezifischen Zusatzmodule mit der bisher akzeptierten Responseschwelle von 10 Punkten darzustellen. Daher werden, anstelle der post hoc spezifizierten Responder-Analysen mit einem Responsekriterium von 15 Punkten, in der vorliegenden Nutzenbewertung Analysen der stetigen Daten (MMRM-Analysen) berücksichtigt.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 10: Verzerrungspotential der Studie C16010

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
C16010	ja ¹⁾	ja ¹⁾	ja ²⁾	ja ²⁾	nein	nein ³⁾	niedrig

¹⁾ Die Zuteilung der Patientinnen und Patienten zu den beiden Studienarmen erfolgte zentral und verdeckt mit einem Interactive Voice Response System (IVRS). Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Ixazomib/LenDex) oder mit Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Placebo/LenDex) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den drei Faktoren („Anzahl vorangegangener Therapien“ (1 vs. 2 oder 3), „Vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor“ (ja vs. nein) sowie „ISS-Stadium zum Zeitpunkt des Screenings“ (I oder II vs. III).

²⁾ Die Art der Verabreichung, das Aussehen (Form, Größe und Farbe) sowie das Einnahmeschema von Ixazomib/LenDex und Placebo/LenDex waren identisch.

³⁾ Patientinnen und Patienten beider Behandlungsgruppen konnten nach Therapieabbruch nach Ermessen der Prüferärztin / des Prüferarztes mit antineoplastischen Folgetherapien behandelt werden. Dabei war kein Wechsel von Patientinnen und Patienten des Placebo-Arms in den Ixazomib-Arm vorgesehen. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Folgetherapie oder mehr betrug im Ixazomib-Arm 72 %, im Placebo-Arm 70 %.

Abkürzungen: Dex: Dexamethason; ISS: International Staging System; Len: Lenalidomid.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. In Tabelle 11 wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene für alle relevanten Endpunkte dargestellt.

Tabelle 11: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie C16010

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Mortalität					
Gesamtüberleben	ja	ja	nein	nein	niedrig
Morbidität					
Schmerzen (BPI-SF)	ja	nein ¹⁾²⁾	ja ³⁾	ja ⁴⁾	hoch
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)	ja ⁵⁾	nein ⁶⁾	nein	ja ⁷⁾	hoch
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)	ja	nein ⁸⁾	ja ⁹⁾	nein	hoch
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-MY20)	ja	nein ⁸⁾	ja ⁹⁾	nein	hoch
Lebensqualität					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	ja	nein ⁸⁾	ja ⁹⁾	nein	hoch
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-MY20)	ja	nein ⁸⁾	ja ⁹⁾	nein	hoch
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse	ja	ja ¹⁰⁾	nein	nein	niedrig

¹⁾ BPI-SF-Item 3 (stärkster Schmerz): Im Studienverlauf deutlich sinkender Rücklauf, bereits zu Zyklus 3 Ausfallquote im Rücklauf von mindestens 10 %, zu Zyklus 8 lagen die Rücklaufquoten in beiden Behandlungsgruppen zuletzt bei mindestens 70 %. Die geringen Rücklaufquoten bereits zu einem frühen Zeitpunkt nach Therapiebeginn lassen sich auf Basis der vorgelegten Unterlagen nicht vollständig aufklären.

²⁾ BPI-SF-Item 4 (geringster Schmerz), -Item 5 (durchschnittlicher Schmerz), -Item 6 (Schmerz im Moment) und -Items 9A–9G (Schmerzinterferenz): Im Studienverlauf deutlich sinkender Rücklauf, bereits zu Zyklus 3 Ausfallquote im Rücklauf von mindestens 10 %, zu Zyklus 8 sind zuletzt rund 69–70 % der randomisierten Patientinnen und Patienten in die Auswertung per MMRM eingegangen. Die Analysen zur mittleren Änderung zu Zyklus 8, geschätzt mittels MMRM, berücksichtigen lediglich Patientinnen und Patienten, die zu diesem Messzeitpunkt noch unter Therapie waren. In den Auswertungen bleiben Daten von Patientinnen und Patienten, die in die Nachbeobachtungsphase für PFS übergangen (Ixazomib/LenDex 16 %, Placebo/LenDex 14 %), unberücksichtigt. Die geringen Rücklaufquoten bereits zu einem frühen Zeitpunkt nach Therapiebeginn lassen sich auf Basis der vorgelegten Unterlagen nicht vollständig aufklären.

³⁾ Ergebnisse zum Endpunkt „Schmerzen“ (BPI-SF) werden im Studienbericht zum Datenschnitt vom 28.09.2020 nicht berichtet, es liegen ausschließlich Angaben in Modul 4 des Nutzendossiers vor.

⁴⁾ BPI-SF-Item 3 (stärkster Schmerz): Da in Modul 4 des Nutzendossiers keine Angaben zu Zensierungsgründen vorliegen, können unvollständige Beobachtungen aus potentiell informativen Gründen nicht ausgeschlossen werden. Zudem fand die Datenerhebung bei einer unklaren Anzahl an Patientinnen und Patienten ab Protokoll-Amendment 6 vom 12.12.2016 (etwa 2,5 Jahre nach Ende der Rekrutierung für die Studie C16010), mit dem die Nachbeobachtungsphase für PFS beendet wurde, nur noch bis Behandlungsende statt.

⁵⁾ Nach Abbruch der Therapie (z. B. aufgrund einer Krankheitsprogression) wurden 21 Patientinnen und Patienten des Ixazomib-Arms und 37 des Placebo-Arms für die weitere Therapieplanung entblindet.

⁶⁾ Im Studienverlauf deutlich sinkender Rücklauf, bereits zu Zyklus 3 Ausfallquote im Rücklauf von mindestens 10 %, zu Zyklus 8 lagen die Rücklaufquoten in beiden Behandlungsgruppen zuletzt bei mindestens 70 %. Die geringen Rücklaufquoten bereits zu einem frühen Zeitpunkt nach Therapiebeginn lassen sich auf Basis der vorgelegten Unterlagen nicht vollständig aufklären.

⁷⁾ In Modul 4 des Nutzendossiers macht der pU keine Angaben zu Zensierungsgründen.

⁸⁾ Im Studienverlauf deutlich sinkender Rücklauf, bereits zu Zyklus 4 Ausfallquote im Rücklauf von über 10 %, zu Zyklus 8 sind zuletzt mindestens 69–70 % der randomisierten Patientinnen und Patienten in die Auswertungen per MMRM eingegangen. Die Analysen

zur mittleren Änderung zu Zyklus 8, geschätzt mittels MMRM, berücksichtigen nur Patientinnen und Patienten, die sich zu diesem Messzeitpunkt noch unter Therapie befanden. In den Auswertungen bleiben Daten von Patientinnen und Patienten, die in die Nachbeobachtungsphase für PFS übergangen (Ixazomib/LenDex 13–14 %, Placebo/LenDex 9 %), unberücksichtigt. Die geringen Rücklaufquoten bereits zu einem frühen Zeitpunkt nach Therapiebeginn lassen sich auf Basis der vorgelegten Unterlagen nicht vollständig aufklären.

- ⁹⁾ Laut SAP war geplant, Sensitivitätsanalysen mit unterschiedlichen Verfahren zum Umgang mit fehlenden Werten (z. B. LOCF) durchzuführen, wenn diese aus Sicht des pU nach Begutachtung des Datensatzes sachgerecht erscheinen. Im Studienbericht und in Modul 4 des Nutzendossiers wurden keine diesbezüglichen Angaben identifiziert.
- ¹⁰⁾ Auswertungen auf Basis der Sicherheitspopulation.

Abkürzungen: BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; Dex: Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimensions; ITT: Intention to Treat; Len: Lenalidomid; LOCF: Last Observation Carried Forward; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; PFS: Progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SAP: Statistischer Analyseplan.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

In die Studie C16010 wurden 722 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Ixazomib/LenDex oder mit Placebo/LenDex zugeteilt. Die Studienbehandlung erfolgte kontinuierlich in Zyklen mit je 28 Tagen bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität oder bis zum Therapieabbruch wegen anderer Gründe. Da Hauptgrund für einen Therapieabbruch in beiden Studienarmen ein Progress der Erkrankung war, gingen weniger als 20 % der randomisierten Patientinnen und Patienten in eine Nachbeobachtungsphase für PFS über. In beiden Studienarmen wurden nach einer Progression oder ab Protokoll-Amendment 6 vom 12.12.2016 nach Therapieabbruch (unabhängig von der Ursache) über 80 % der Patientinnen und Patienten für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ nachbeobachtet.

Die mediane Behandlungsdauer war im Ixazomib-Arm gegenüber dem Placebo-Arm weniger als einen Monat länger. Die mediane Beobachtungsdauer betrug in beiden Studienarmen zum Datenschnitt vom 28.09.2020 ungefähr 85 Monate (Tabelle 13). Die demographischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika sind zwischen den Studienarmen hinreichend vergleichbar (Tabelle 13).

Tabelle 12: Allgemeine Angaben zur Studie C16010

Studie C16010 Allgemeine Angaben	Ixazomib/LenDex	Placebo/LenDex
ITT-Population ¹⁾ , n (%)	360 (100)	362 (100)
Sicherheitspopulation ¹⁾ , n (%)	361 (100) ²⁾	359 (99) ³⁾
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	344 (96)	347 (96)
UE	94 (26)	80 (22)
Krankheitsprogression	195 (54)	221 (61)
Lost to Follow-up	1 (< 1)	0 (0)
Protokollverletzung	0 (0)	1 (< 1)
Entzug der Einverständniserklärung	8 (2)	12 (3)
Entscheidung des Sponsors	0 (0)	0 (0)
Andere Gründe	46 (13)	33 (9)
Fortsetzung der Therapie, n (%)	16 (4)	15 (4)
<i>Eintritt in Nachbeobachtung für PFS, n (%)</i>		
Ja	66 (18)	50 (14)
Nein	278 (77)	297 (82)
Eintritt in Nachbeobachtung für OS, n (%)	317 (88)	311 (86)
Abbruch der Studienteilnahme, n (%)	18 (5)	16 (4)
Lost to Follow-up	6 (2)	2 (< 1)
Entzug der Einverständniserklärung	11 (3)	13 (4)
Entscheidung des Sponsors	0 (0)	0 (0)
Andere Gründe	1 (< 1)	1 (< 1)
Mediane Behandlungsdauer ⁴⁾ , Tage (min; max)	457 (1; 2.768)	433 (1; 2.798)
Mediane Beobachtungsdauer, Monate (min; max)	85,0 (83,5; 86,0)	85,1 (83,6; 86,8)

¹⁾ Definition siehe Kapitel 2.4.

²⁾ 2 Personen waren nicht von der Sicherheitspopulation des Ixazomib-Arms umfasst, da sie keine Dosis von Ixazomib erhalten haben. Zudem wurden 3 Personen aus dem Placebo- im Ixazomib-Arm ausgewertet, da ihnen irrtümlicherweise Ixazomib verabreicht wurde.

³⁾ 3 Personen des Placebo-Arms wurde irrtümlicherweise Ixazomib verabreicht, weshalb sie im Ixazomib-Arm ausgewertet wurden.

⁴⁾ Die Behandlungsdauer war definiert als Zeitraum ab der Gabe der 1. Dosis bis zur letzten Dosis der Studienmedikation (Datum der letzten Dosis – Datum der 1. Dosis + 1).

Abkürzungen: Dex: Dexamethason; ITT: Intention to Treat; Len: Lenalidomid; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie C16010; ITT-Population

Studie C16010 Charakterisierung der Studienpopulation	Ixazomib/LenDex N = 360	Placebo/LenDex N = 362
<i>Alter (in Jahren)</i> MW (SD) Median (min; max)	65,5 (9,1) 66 (38; 91)	65,8 (9,7) 66 (30; 89)
<i>Altersgruppe (in Jahren), n (%)</i> ≤ 65 65–75 > 75	168 (47) 145 (40) 47 (13)	176 (49) 125 (35) 61 (17)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	207 (58) 153 (43)	202 (56) 160 (44)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> weiß schwarz/afroamerikanisch hawaiianisch/pazifisch asiatisch indianisch / Ureinwohner Alaskas andere unbekannt	312 (87) 7 (2) 2 (< 1) 30 (8) 0 (0) 4 (1) 5 (1)	303 (84) 6 (2) 2 (< 1) 34 (9) 1 (< 1) 3 (< 1) 13 (4)
<i>Geographische Region, n (%)</i> Asien/Pazifik Europa Nordamerika	66 (18) 247 (69) 47 (13)	77 (21) 236 (65) 49 (14)
<i>Zeit seit Erstdiagnose bis zur 1. Dosis der Studienmedikation (in Monaten)</i> MW (SD) Median (min; max)	52,6 (37,4) 44 (3; 281)	50,8 (37,7) 42 (4; 306)
<i>ISS-Stadium bei Studieneintritt, n (%)</i> I II III	226 (63) 89 (25) 45 (13)	233 (64) 86 (24) 43 (12)
<i>Subtyp des Multiplen Myeloms bei Studieneintritt, n (%)</i> IgG IgA IgD IgE IgM biklonal Kappa nur leichte Ketten Lambda nur leichte Ketten	196 (54) 75 (21) 3 (1) 5 (1) 0 (0) 13 (4) 34 (9) 33 (9)	195 (54) 48 (13) 4 (1) 10 (3) 1 (0) 17 (5) 50 (14) 36 (10)
<i>Vorhandene Knochenläsionen, n (%)</i> ja nein unbekannt	255 (71) 90 (25) 15 (4)	253 (70) 91 (25) 18 (5)
<i>Extramedulläre Erkrankung bei Studieneintritt, n (%)</i> ja nein unbekannt	13 (4) 31 (9) 316 (88)	14 (4) 35 (10) 313 (86)

Studie C16010 Charakterisierung der Studienpopulation	Ixazomib/LenDex N = 360	Placebo/LenDex N = 362
<i>ECOG-PS zu Baseline²⁾, n (%)</i>		
0	180 (50)	170 (47)
1	156 (43)	164 (45)
2	18 (5)	24 (7)
3	0 (0)	0 (0)
4	0 (0)	0 (0)
unbekannt	6 (2)	4 (1)
<i>Zytogenetische Abberationen, n (%)</i>		
Deletion 13q	130 (40)	114 (34)
Deletion 17p	36 (11)	33 (10)
t(4;14)	43 (13)	30 (9)
t(6;14)	0 (0)	0 (0)
t(8;14)	0 (0)	0 (0)
t(11;14)	7 (2)	4 (1)
t(12;14)	0 (0)	0 (0)
t(14;16)	4 (1)	9 (3)
t(14;20)	0 (0)	0 (0)
<i>Zytogenetisches Risiko, n (%)</i>		
hoch	75 (21)	62 (17)
Standard	199 (55)	216 (60)
unbekannt	86 (24)	84 (23)
<i>Anzahl vorheriger Therapien, n (%)</i>		
1	224 (62)	217 (60)
2	97 (27)	111 (31)
3	39 (11)	34 (9)
<i>Art der vorherigen Therapien, n (%)</i>		
Bortezomib	248 (69)	250 (69)
Thalidomid	157 (44)	170 (47)
Lenalidomid	44 (12)	44 (12)
Kortikosteroid	356 (99)	355 (98)
Carfilzomib	1 (0)	4 (1)
Melphalan	293 (81)	293 (81)
andere	248 (69)	250 (69)
<i>Vorherige IMiD-Therapie, n (%)</i>		
Thalidomid	157 (44)	170 (47)
Lenalidomid	44 (12)	44 (12)
Pomalidomid	0 (0)	0 (0)
<i>Vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor, n (%)</i>		
Bortezomib	248 (69)	250 (69)
Carfilzomib	1 (0)	4 (1)
<i>Vorherige Transplantation, n (%)</i>		
allogene Stammzelltransplantation	212 (59)	199 (55)
autologe Stammzelltransplantation	6 (3)	4 (2)
beide	202 (95)	193 (97)
	4 (2)	2 (1)
<i>Vorherige Bestrahlung, n (%)</i>	81 (23)	70 (19)
<i>Patientenstatus bei Studieneintritt, n (%)</i>		
rezidivierend	277 (77)	279 (77)
refraktär	40 (11)	40 (11)
rezidivierend und refraktär	43 (12)	43 (12)

Studie C16010 Charakterisierung der Studienpopulation	Ixazomib/LenDex N = 360	Placebo/LenDex N = 362
Refraktär gegenüber IMiD, n (%)	193 (54)	204 (56)
ja	40 (21)	51 (25)
nein	153 (79)	153 (75)
Refraktär gegenüber Proteasom-Inhibitor, n (%)	249 (69)	253 (70)
ja	19 (8)	17 (7)
nein	230 (92)	236 (93)

¹⁾ Baseline war definiert als letzter Messzeitpunkt vor der 1. Gabe der Studienmedikation, zu dem der ECOG-PS erhoben wurde.
Abkürzungen: Dex: Dexamethason; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; IMiD: immunmodulatorischer Wirkstoff; ISS: International Staging System; ITT: Intention to Treat; Len: Lenalidomid; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Exposition mit der Studienmedikation

Tabelle 14: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; Sicherheitspopulation

Studie C16010 Exposition mit der Studienmedikation	Ixazomib/LenDex N = 361	Placebo/LenDex N = 359
<i>Anzahl an Behandlungszyklen¹⁾</i>		
MW (SD)	24,6 (23,8)	23,8 (22,8)
Median (min; max)	16 (1; 99)	15 (1; 100)
<i>Dosisanpassungen, n (%)</i>		
Verlängerung des Dosisintervalls	248 (69)	224 (62)
Dosisunterbrechung	122 (34)	78 (22)
Dosiserhöhung ²⁾	0 (0)	0 (0)
Dosisreduktion ³⁾	92 (25)	49 (14)

¹⁾ Ein Behandlungszyklus war als ein Zyklus definiert, in dem die Patientin / der Patient Ixazomib oder Placebo, unabhängig von der verabreichten Menge, erhalten hat.

²⁾ Umfasst ausschließlich die durch die Prüferärztin / den Prüferarzt angeordneten Dosiserhöhungen.

³⁾ Umfasst ausschließlich die durch die Prüferärztin / den Prüferarzt angeordneten Dosisreduktionen.

Abkürzungen: Dex: Dexamethason; Len: Lenalidomid; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

Begleitmedikation

Die Begleitmedikation wurde ab Beginn bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung erfasst. In der Studie C16010 erhielten insgesamt 719 (100 %) der Patientinnen und Patienten der Sicherheitspopulation mindestens eine Begleitmedikation. Eine Begleitmedikation erfolgte nach der 1. Einnahme der Studienmedikation am häufigsten mit antithrombotischen Mitteln (97 %), gefolgt von Mitteln bei peptischem Ulkus und gastroösophagealer Refluxkrankheit (77 %), anderen Analgetika und Antipyretika (72 %) und direkt wirkenden antiviralen Mitteln (66 %).

Tabelle 15: Angaben zur Begleitmedikation mit einer Häufigkeit von $\geq 20\%$ in mindestens einem Studienarm in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; Sicherheitspopulation

Studie C16010 Begleitmedikation mit einer Häufigkeit von $\geq 20\%$ <i>ATC-Klassifikation</i>	Ixazomib/LenDex N = 361 <i>n (%)</i>	Placebo/LenDex N = 359 <i>n (%)</i>
Erhalt mindestens einer Begleitmedikation	360 (100)	359 (100)
Antithrombotische Mittel	348 (96)	351 (98)
Mittel bei peptischem Ulkus und gastroösophagealer Refluxkrankheit	285 (79)	269 (75)
Andere Analgetika und Antipyretika	253 (70)	266 (74)
Direkt wirkende Antivirale Mittel	246 (68)	226 (63)
Betalactam-Antibiotika, Penicilline	204 (57)	188 (52)
Opioide	203 (56)	208 (58)
Mittel mit Einfluss auf Knochenstruktur und Mineralisation	189 (52)	182 (51)
Andere Beta-Lactam-Antibiotika	142 (39)	141 (39)
Osmotisch wirkende Laxanzien	140 (39)	130 (36)
Chinolone	136 (38)	128 (36)
Antiphlogistika und Antirheumatika	124 (34)	113 (31)
Sulfonamide und Trimethoprim	120 (33)	129 (36)
Makrolide, Lincosamide und Streptogramine	120 (33)	95 (26)
Calicum	115 (32)	99 (28)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	110 (30)	82 (23)
Blut und verwandte Produkte	105 (29)	97 (27)
Corticosteroide zur systemischen Anwendung, rein	100 (28)	100 (28)
Andere Hypnotika und Sedativa	98 (27)	107 (30)
High-ceiling-Diuretika	96 (27)	80 (22)
Additiva zu i.v.-Lösungen	94 (26)	89 (25)
Motilitätshemmer	93 (26)	71 (20)
Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, rein	92 (25)	101 (28)
Kalium	92 (25)	81 (23)
Immunstimulanzien	85 (24)	82 (23)
Prokinetika	85 (24)	71 (20)
Beta-Adrenozeptorantagonisten	84 (23)	102 (28)
Vitamin A und D, inklusive deren Kombinationen	81 (22)	68 (19)
Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	81 (22)	50 (14)
Expektoranzien, exklusive Kombinationen mit Antitussiva	80 (22)	65 (18)
Gichtmittel	76 (21)	82 (23)
Antidepressiva	72 (20)	80 (22)
Anxiolytika	71 (20)	87 (24)
ACE-Hemmer, rein	66 (18)	74 (21)

Abkürzungen: ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch (Klassifikationssystem); Dex: Dexamethason; Len: Lenalidomid.

Folgetherapien

Die Entscheidung über antineoplastische Folgetherapien lag nach einem Abbruch der Therapie im Ermessen der Prüffärztin / des Prüfarztes. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Folgetherapie betrug im Ixazomib-Arm 72 % und im Placebo-Arm 70 %. In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen und Patienten nach Abbruch der Studienmedikation am häufigsten eine Folgetherapie mit Kortikosteroiden (66 %), gefolgt von Immunmodulatoren (53 %) und Proteasom-Inhibitoren (53 %).

Tabelle 16: Angaben zu Folgetherapien mit einer Häufigkeit von ≥ 20 % in mindestens einem Studienarm in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; Sicherheitspopulation

Studie C16010 Folgetherapien mit einer Häufigkeit von ≥ 20 %	Ixazomib/LenDex N = 361 n (%)	Placebo/LenDex N = 359 n (%)
Erhalt von mindestens einer antineoplastischen Folgetherapie	259 (72)	251 (70)
Kortikosteroide Dexamethason	235 (65) 226 (63)	240 (67) 228 (64)
Immunmodulierende Substanzen (IMiD) Pomalidomid Lenalidomid	200 (55) 133 (37) 75 (21)	179 (50) 131 (36) 70 (19)
Proteasom-Inhibitoren Bortezomib Carfilzomib	186 (52) 147 (41) 70 (19)	193 (54) 155 (43) 84 (23)
Alkylierende Substanzen Cyclophosphamid	159 (44) 128 (35)	172 (48) 125 (35)
Andere Daratumumab	104 (29) 64 (18)	119 (33) 85 (24)

Abkürzungen: Dex: Dexamethason; IMiD: immunmodulatorischer Wirkstoff; Len: Lenalidomid.

3.2 Mortalität

Gesamtüberleben

Die medianen Beobachtungszeiten bis zum Datenschnitt vom 28.09.2020 waren im Ixazomib-Arm (85,0 Monate) und Placebo-Arm (85,1 Monate) vergleichbar lang. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren von den randomisierten Patientinnen und Patienten im Ixazomib-Arm 240 (67 %) verstorben und im Placebo-Arm 244 (67 %). Die Überlebensdauer war im Ixazomib-Arm mit 53,6 Monaten im Median um 2 Monate länger als im Placebo-Arm (51,6 Monate).

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR = 0,94 (95%-KI: [0,78; 1,13]); p = 0,495 [Log-Rank-Test]).

Tabelle 17: Ergebnisse zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

Studie C16010 Gesamtüberleben	Ixazomib/LenDex N = 360	Placebo/LenDex N = 362
Tod, n (%)	240 (67)	244 (67)
Zensierungen, n (%)	120 (33)	118 (33)
Lebend	113 (31)	116 (32)
Lost to Follow-up	7 (2)	2 (1)
Beobachtungszeit (in Monaten), Median [95%-KI]	85,0 [83,5; 86,0]	85,1 [83,6; 86,8]
Überlebensdauer (in Monaten), Median [95%-KI]	53,6 [49,3; 63,0]	51,6 [44,8; 59,1]
Hazard Ratio [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾	0,94 [0,78; 1,13]; 0,495	

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

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

Abkürzungen: Dex: Dexamethason; ISS: International Staging System; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; Len: Lenalidomid.

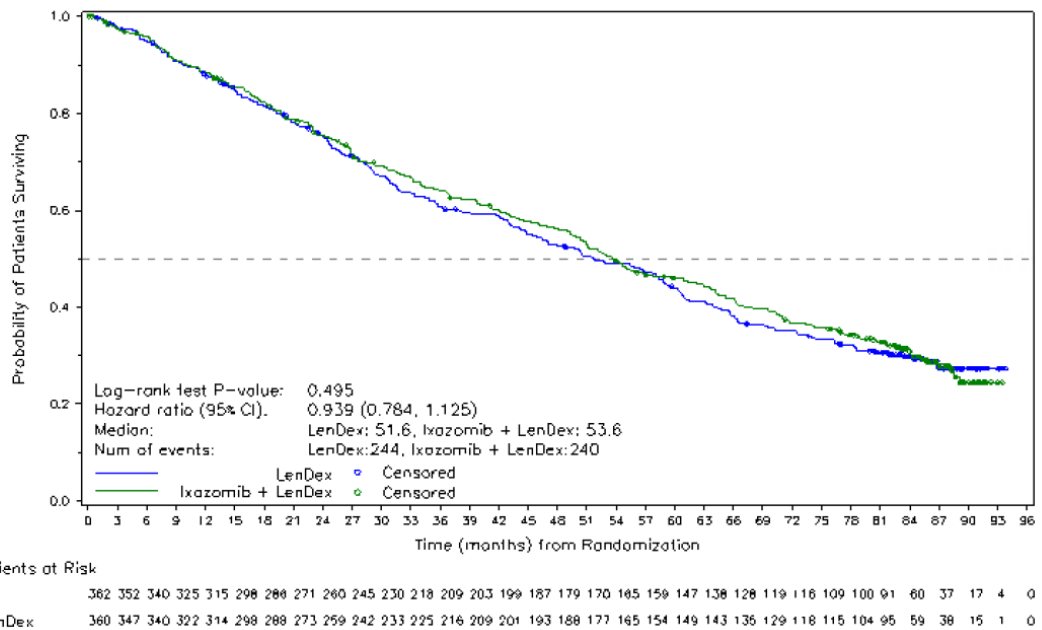


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

Subgruppenanalysen

Es zeigte sich, laut Angaben in Modul 4 des Nutzendossiers, eine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal „Vortherapie mit Bortezomib“ ($p = 0,0424$). Im Studienbericht zum Datenschnitt vom 28.09.2020 zeigte sich, stratifiziert nach den 3 Faktoren bei Randomisierung („Anzahl vorangegangener Therapien“ (1 vs. 2 oder 3), „Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitor“ (ja vs. nein) und „ISS-Stadium zum Zeitpunkt des Screenings“ (I oder II vs. III)) weder für Patientinnen und Patienten mit einer vorherigen Bortezomib-Therapie (HR = 1,06 (95%-KI: [0,85; 1,31]); $p = 0,618$ [Log-Rank-Test]) noch für jene ohne vorangegangene Therapie mit Bortezomib (HR = 0,74 (95%-KI: [0,53; 1,03]); $p = 0,076$ [Log-Rank-Test]) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In Modul 4 des Nutzendossiers präsentiert der pU zudem Ergebnisse für beide Subgruppen aus einem Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal, Interaktionsterm Behandlung x Subgruppenmerkmal sowie den 3 Stratifizierungsfaktoren. Hierbei zeigte sich in der Subgruppe der Personen mit vorausgegangener Therapie mit Bortezomib kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ixazomib/LenDex und Placebo/LenDex (HR = 1,06 (95%-KI: [0,85; 1,31]); $p = 0,599$ [Wald-Test]), in der Subgruppe der Personen ohne vorherige Bortezomib-Therapie dahingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ixazomib/LenDex (HR = 0,70 (95%-KI: [0,50; 0,98]); $p = 0,038$ [Wald-Test]).

Da für sämtliche weiteren, vom pU a priori definierten Subgruppenmerkmale (siehe Tabelle 2) keine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion (p -Wert $> 0,05$) vorliegt, wird in der vorliegenden Nutzenbewertung auf eine Darstellung weiterer Subgruppenergebnisse verzichtet.

3.3 Morbidität

Schmerzen (BPI-SF)

Die Beobachtungszeit bis zum Datenschnitt vom 28.09.2020 war für diesen Endpunkt im Ixazomib-Arm im Median ungefähr 3 Monate länger als im Placebo-Arm (19,6 vs. 16,9 Monate). Im Ixazomib-Arm zeigte sich bei 200 Patientinnen und Patienten (56 %) im stärksten Schmerz (BPI-SF-Item 3) eine Verschlechterung um ≥ 2 Punkte gegenüber dem Baseline-Wert und im Placebo-Arm bei 198 (55 %). Die mediane Zeit bis zur 1. Verschlechterung war im Ixazomib-Arm rund 3 Monate kürzer als im Placebo-Arm (10,8 vs. 13,7 Monate).

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR = 0,99 (95%-KI [0,81; 1,20]); p = 0,894 [Log-Rank-Test]).

Tabelle 18: Ergebnisse zum stärksten Schmerz (BPI-SF-Item 3) in der Studie C16010, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 2 Punkte, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

Studie C16010 BPI-SF-Item 3	Ixazomib/LenDex N = 360	Placebo/LenDex N = 362
Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 2 Punkte		
Ereignisse, n (%)	200 (56)	198 (55)
Zensierungen, n (%) Gründe	160 (44) k. A.	164 (45) k. A.
Beobachtungszeit (in Monaten), Median [95%-KI]	19,6 [k. A.]	16,9 [k. A.]
Zeit bis zum Ereignis (in Monaten), Median [95%-KI]	10,84 [8,31; 15,01]	13,70 [8,08; 22,74]
Hazard Ratio [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾³⁾	0,99 [0,81; 1,20]; 0,894	

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

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

³⁾ Hazard Ratio, 95%-KI und p-Wert post hoc berechnet.

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

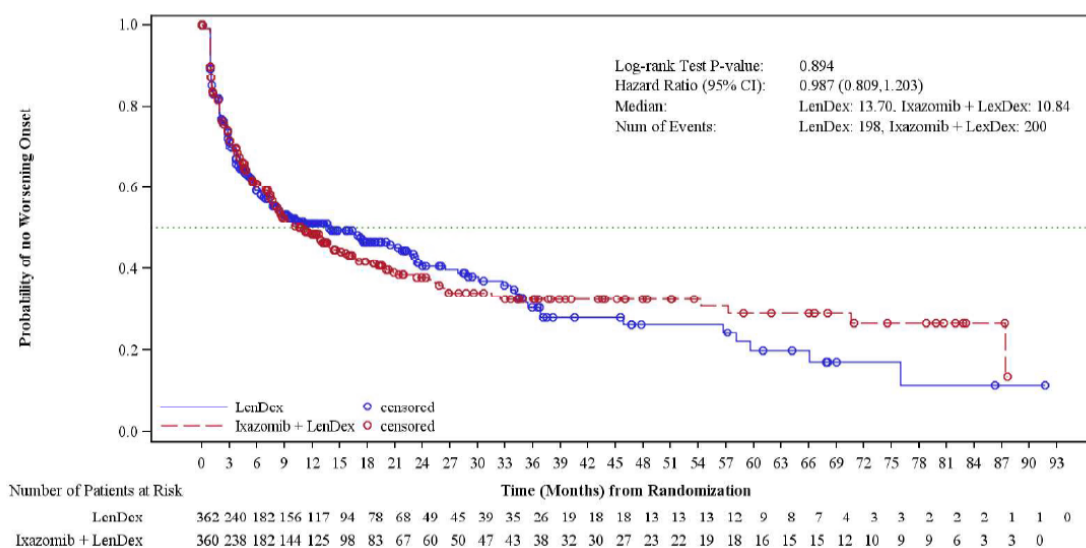


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum stärksten Schmerz (BPI-SF-Item 3) in der Studie C16010, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 2 Punkte, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

Für die Items 4, 5 und 6 (Schmerzintensität) sowie 9A–9G (Schmerzinterferenz) werden die stetigen Analysen (MMRM) zur mittleren Änderung bis Zyklus 8 herangezogen. Am 1. Tag von Zyklus 8 liegt der Rücklauf, bezogen auf alle randomisierten Patientinnen und Patienten, bei 69–70 % in beiden Studienarmen. Es zeigten sich weder in den 3 Items der Domäne „Schmerzintensität“ noch im Score über die 7 Items der Domäne „Schmerzinterferenz“ (9A–9G) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 19: Ergebnisse zum geringsten Schmerz (BPI-SF-Item 4), durchschnittlichen Schmerz (BPI-SF-Item 5), Schmerz im Moment (BPI-SF-Item 6) und zur Schmerzinterferenz (BPI-SF-Items 9A–9G) in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

Studie C16010 BPI-SF¹⁾	Ixazomib/LenDex N = 360	Placebo/LenDex N = 362
Geringste Schmerzen (Item 4)		
Werte zu Baseline ²⁾ , n (%) MW (SD)	349 (97) 2,08 (2,04)	352 (97) 2,06 (2,09)
Änderung Zyklus 8, n (%) MW (SD) ³⁾	251 (70) -0,43 (1,83)	253 (70) -0,22 (2,02)
LS-MD [95%-KI], p-Wert ⁴⁾	-0,09 [-0,38; 0,19], 0,595	
Durchschnittliche Schmerzen (Item 5)		
Werte zu Baseline ²⁾ , n (%) MW (SD)	349 (97) 3,21 (2,34)	351 (97) 3,17 (2,49)
Änderung Zyklus 8, n (%) MW (SD) ³⁾	251 (70) -0,73 (2,20)	251 (70) -0,57 (2,32)
LS-MD [95%-KI], p-Wert ⁴⁾	-0,05 [-0,37; 0,27], 0,807	
Schmerzen im Moment (Item 6)		
Werte zu Baseline ²⁾ , n (%) MW (SD)	348 (97) 2,68 (2,45)	352 (97) 2,65 (2,59)
Änderung Zyklus 8, n (%) MW (SD) ³⁾	251 (70) -0,73 (2,37)	254 (70) -0,40 (2,60)
LS-MD [95%-KI], p-Wert ⁴⁾	-0,23 [-0,56; 0,10], 0,251	
Schmerzinterferenz (Items 9A–9G)		
Werte zu Baseline ²⁾ , n (%) MW (SD)	345 (97) 2,75 (2,55)	351 (96) 2,74 (2,50)
Änderung Zyklus 8, n (%) MW (SD) ³⁾	247 (69) -0,37 (2,11)	253 (70) -0,40 (2,10)
LS-MD [95%-KI], p-Wert ⁴⁾	-0,11 [-0,43; 0,20], 0,559	

¹⁾ Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten weniger Schmerz, negative Effekte (Intervention – Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.

²⁾ Baseline war definiert als letzter Messzeitpunkt vor der 1. Gabe der Studienmedikation, zu dem der BPI-SF erhoben wurde.

³⁾ Mittlere Änderung zu Zyklus 8 gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe.

⁴⁾ MMRM mit Behandlung, Visite, Interaktionsterm Behandlung x Visite, Baseline-Wert und den 3 Stratifizierungsfaktoren „Anzahl vorangegangener Therapien“ (1 vs. 2 oder 3), „Vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor“ (ja vs. nein) und „ISS-Stadium zum Zeitpunkt des Screenings“ (I oder II vs. III) als Kovariaten, post hoc berechnet; Differenz der mittleren Änderung zu Zyklus 8 gegenüber Baseline zwischen den Behandlungsgruppen.

Abkürzungen: BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; Dex: Dexamethason; ISS: International Staging System; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; Len: Lenalidomid; LS: Least Squares; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)

Die Beobachtungszeit bis zum Datenschnitt vom 28.09.2020 war für diesen Endpunkt im Ixazomib-Arm im Median ungefähr 3 Monate länger als im Placebo-Arm (37,0 vs. 33,9 Monate). 211 (59 %) Patientinnen und Patienten im Ixazomib-Arm und 216 (60 %) im Placebo-Arm zeigten, gegenüber dem Baseline-Wert, eine Verschlechterung im Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) um ≥ 15 Punkte. Die Zeit bis zur 1. Verschlechterung war im Median zwischen den Studienarmen vergleichbar (17,1 (Ixazomib/LenDex) vs. 16,6 Monate (Placebo/LenDex)).

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR = 0,97 (95%-KI [0,80; 1,17]); p = 0,731 [Log-Rank-Test]).

Tabelle 20: Ergebnisse zum Endpunkt „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-VAS) in der Studie C16010, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

Studie C16010 EQ-5D-VAS	Ixazomib/LenDex N = 360	Placebo/LenDex N = 362
Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte		
Ereignisse, n (%)	211 (59)	216 (60)
Zensurierungen, n (%) Gründe	149 (41) k. A.	146 (40) k. A.
Beobachtungszeit (in Monaten), Median [95%-KI]	37,0 [k. A.]	33,9 [k. A.]
Zeit bis zum Ereignis (in Monaten), Median [95%-KI]	17,05 [13,57; 28,55]	16,59 [12,91; 26,68]
Hazard Ratio [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾³⁾	0,97 [0,80; 1,17]; 0,731	

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

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

³⁾ Hazard Ratio, 95%-KI und p-Wert post hoc berechnet.

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

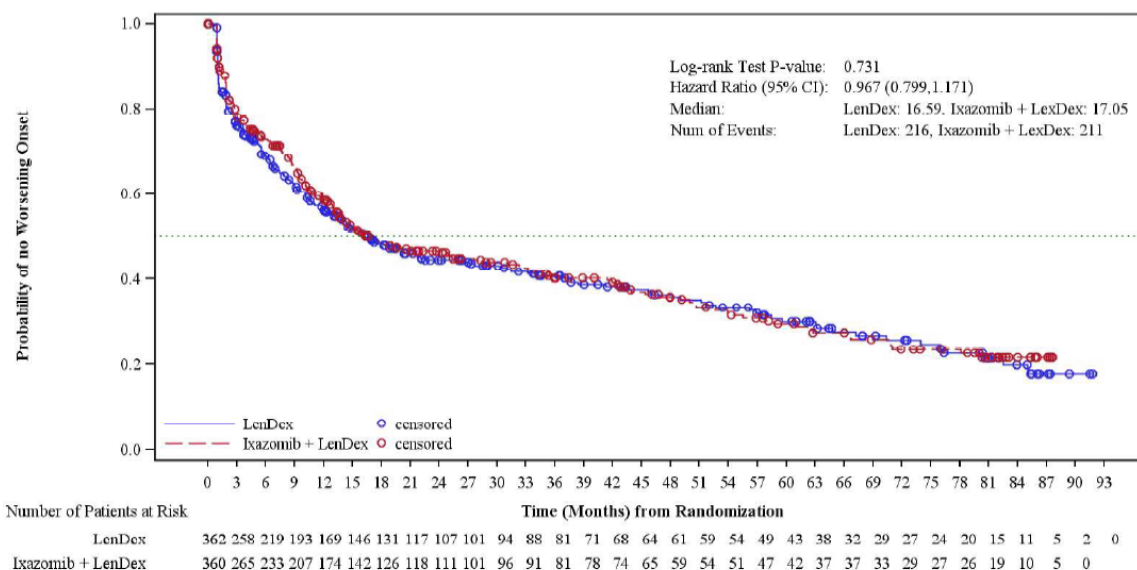


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS) in der Studie C16010, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ (Symptomskalen EORTC QLQ-C30) wird die Differenz der mittleren Veränderung bis Zyklus 8 aus einem MMRM herangezogen. Am 1. Tag von Zyklus 8 liegt der Rücklauf, bezogen auf alle randomisierten Patientinnen und Patienten, bei mindestens 70 % in beiden Studienarmen. Es zeigte sich lediglich für die Skala „Fatigue“ ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ixazomib/LenDex im Vergleich mit Placebo/LenDex (LS-MD = -3,2 (95%-KI: [-6,4; 0,0]); p = 0,049). Der pU macht für die Bewertung der Relevanz keine Angaben zur standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g. Aufgrund der berichteten Daten ist jedoch davon auszugehen, dass der Effekt klinisch nicht relevant ist.

Tabelle 21: Ergebnisse zum Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-C30) in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

Studie C16010 EORTC QLQ-C30 ¹⁾ (Krankheitssymptomatik)	Ixazomib/LenDex N = 360	Placebo/LenDex N = 362
Fatigue		
Werte zu Baseline ²⁾ , n (%) MW (SD)	356 (99) 38,4 (23,98)	360 (99) 39,5 (25,14)
Änderung Zyklus 8, n (%) LS-MW (SE) ³⁾⁴⁾	258 (72) -2,5 (1,38)	258 (71) 0,7 (1,40)
LS-MD [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾⁵⁾	-3,2 [-6,4; 0,0]; 0,049	
Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	k. A. [k. A.]; k. A.	
Übelkeit/Erbrechen		
Werte zu Baseline ²⁾ , n (%) MW (SD)	356 (99) 5,0 (12,89)	360 (99) 6,0 (13,31)
Änderung Zyklus 8, n (%) LS-MW (SE) ³⁾⁴⁾	258 (72) 0,6 (0,88)	258 (71) 0,7 (0,89)
LS-MD [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾⁵⁾	-0,1 [-2,2; 2,0]; 0,908	
Schmerzen		
Werte zu Baseline ²⁾ , n (%) MW (SD)	356 (99) 38,0 (28,30)	360 (99) 38,5 (30,99)
Änderung Zyklus 8, n (%) LS-MW (SE) ³⁾⁴⁾	257 (71) -5,1 (1,57)	258 (71) -2,6 (1,60)
LS-MD [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾⁵⁾	-2,4 [-6,1; 1,2]; 0,192	
Dyspnoe		
Werte zu Baseline ²⁾ , n (%) MW (SD)	356 (99) 21,2 (26,74)	360 (99) 23,7 (26,68)
Änderung Zyklus 8, n (%) LS-MW (SE) ³⁾⁴⁾	257 (71) -0,6 (1,65)	258 (71) 0,8 (1,68)
LS-MD [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾⁵⁾	-1,4 [-5,3; 2,5]; 0,472	
Schlaflosigkeit		
Werte zu Baseline ²⁾ , n (%) MW (SD)	356 (99) 27,4 (31,04)	360 (99) 30,5 (31,59)
Änderung Zyklus 8, n (%) LS-MW (SE) ³⁾⁴⁾	258 (71) 0,3 (1,74)	256 (71) -0,3 (1,78)
LS-MD [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾⁵⁾	0,6 [-3,5; 4,7]; 0,777	

Studie C16010 EORTC QLQ-C30¹⁾ (Krankheitssymptomatik)	Ixazomib/LenDex N = 360	Placebo/LenDex N = 362
Appetitverlust		
Wert zu Baseline ²⁾ , n (%) MW (SD)	356 (99) 16,9 (25,70)	360 (99) 15,3 (25,21)
Änderung Zyklus 8, n (%) LS-MW (SE) ³⁾⁴⁾	256 (71) 0,9 (1,60)	257 (71) 1,9 (1,62)
LS-MD [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾⁵⁾	-0,9 [-4,7; 2,8]; 0,620	
Obstipation		
Werte zu Baseline ²⁾ , n (%) MW (SD)	355 (99) 12,2 (22,58)	360 (99) 13,5 (24,30)
Änderung Zyklus 8, n (%) LS-MW (SE) ³⁾⁴⁾	253 (70) 5,0 (1,61)	257 (71) 5,6 (1,63)
LS-MD [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾⁵⁾	-0,6 [-4,4; 3,2]; 0,760	
Diarrhö		
Werte zu Baseline ²⁾ , n (%) MW (SD)	355 (99) 6,3 (16,08)	360 (99) 8,1 (18,49)
Änderung Zyklus 8, n (%) LS-MW (SE) ³⁾⁴⁾	251 (70) 9,8 (1,79)	256 (71) 8,4 (1,81)
LS-MD [95%-KI], p-Wert ⁴⁾⁵⁾	1,4 [-2,9; 5,6]; 0,525	

¹⁾ Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik, negative Effekte (Intervention – Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention

²⁾ Baseline war definiert als letzter Messzeitpunkt vor der 1. Gabe der Studienmedikation, zu dem der EORTC QLQ-C30 erhoben wurde.

³⁾ Mittlere Änderung zu Zyklus 8 gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe.

⁴⁾ MMRM mit Behandlung, Visite, Interaktionsterm Behandlung x Visite, Baseline-Wert und den 3 Stratifizierungsfaktoren „Anzahl vorangegangener Therapien“ (1 vs. 2 oder 3), „Vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor“ (ja vs. nein) und „ISS-Stadium zum Zeitpunkt des Screenings“ (I oder II vs. III) als Kovariaten.

⁵⁾ Differenz der mittleren Änderung zu Zyklus 8 gegenüber Baseline zwischen den Behandlungsgruppen.

Abkürzungen: Dex: Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; ISS: International Staging System; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angabe; Len: Lenalidomid; LS: Least Squares; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-MY20)

Für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ (Symptomskalen EORTC QLQ-MY20) wird die Differenz der mittleren Veränderung bis Zyklus 8 aus einem MMRM herangezogen. Am 1. Tag von Zyklus 8 liegt der Rücklauf, bezogen auf alle randomisierten Patientinnen und Patienten, bei 71 % in beiden Studienarmen. Es zeigten sich in keiner der Skalen des EORTC QLQ-MY20 statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 22: Ergebnisse zum Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-MY20) in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

Studie C16010 EORTC QLQ-MY20 ¹⁾ (Krankheitssymptomatik)	Ixazomib/LenDex N = 360	Placebo/LenDex N = 362
Krankheitssymptome		
Werte zu Baseline ²⁾ , n (%) MW (SD)	354 (98) 29,7 (20,85)	359 (99) 30,4 (23,07)
Änderung Zyklus 8, n (%) LS-MW (SE) ³⁾⁴⁾	257 (71) -6,8 (1,11)	257 (71) -7,0 (1,12)
LS-MD [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾⁵⁾	0,2 [-2,3; 2,8]; 0,869	
Nebenwirkungen		
Werte zu Baseline ²⁾ , n (%) MW (SD)	354 (98) 17,2 (14,29)	359 (99) 18,0 (14,68)
Änderung Zyklus 8, n (%) LS-MW (SE) ³⁾⁴⁾	256 (71) 2,6 (0,85)	257 (71) 2,1 (0,86)
LS-MD [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾⁵⁾	0,5 [-1,4; 2,4]; 0,612	

¹⁾ Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik, negative Effekte (Intervention – Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.

²⁾ Baseline war definiert als letzter Messzeitpunkt vor der 1. Gabe der Studienmedikation, zu dem das Zusatzmodul QLQ-MY20 der EORTC erhoben wurde.

³⁾ Mittlere Änderung zu Zyklus 8 gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe.

⁴⁾ MMRM mit Behandlung, Visite, Interaktionsterm Behandlung x Visite, Baseline-Wert und den 3 Stratifizierungsfaktoren „Anzahl vorangegangener Therapien“ (1 vs. 2 oder 3), „Vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor“ (ja vs. nein) und „ISS-Stadium zum Zeitpunkt des Screenings“ (I oder II vs. III) als Kovariaten.

⁵⁾ Differenz der mittleren Änderung zu Zyklus 8 gegenüber Baseline zwischen den Behandlungsgruppen.

Abkürzungen: Dex: Dexamethason; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; ISS: International Staging System; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; Len: Lenalidomid; LS: Least Squares; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

3.4 Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (Funktionsskalen und Skala „Globaler Gesundheitszustand / Globale Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30) wird die Differenz der mittleren Veränderung bis Zyklus 8 aus einem MMRM herangezogen. Am 1. Tag von Zyklus 8 betragen die Rücklaufquoten, bezogen auf alle randomisierten Patientinnen und Patienten, mindestens 70 % in beiden Studienarmen. Es zeigte sich lediglich für die Skala „Emotionale Funktion“ ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ixazomib/LenDex (LS-MD = 3,5 (95%-KI: [0,6; 6,3]); p = 0,018). Für die Bewertung der Relevanz des Effekts gibt der pU in den Studienunterlagen keine SMD in Form von Hedges' g an. Aufgrund der berichteten Daten ist allerdings davon auszugehen, dass der Effekt klinisch nicht relevant ist.

Tabelle 23: Ergebnisse zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (EORTC QLQ-C30) in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

Studie C16010 EORTC QLQ-C30 ¹⁾ (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)	Ixazomib/LenDex N = 360	Placebo/LenDex N = 362
Globaler Gesundheitszustand / Globale Lebensqualität		
Werte zu Baseline ²⁾ , n (%) MW (SD)	355 (99) 58,4 (22,60)	359 (99) 56,4 (22,12)
Änderung Zyklus 8, n (%) LS-MW (SE) ^{3,4)}	253 (70) 0,2 (1,25)	256 (71) 0,6 (1,27)
LS-MD [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾⁵⁾	-0,4 [-3,3; 2,5]; 0,786	
Körperliche Funktion		
Werte zu Baseline ²⁾ , n (%) MW (SD)	356 (99) 70,0 (21,74)	359 (99) 67,3 (23,54)
Änderung Zyklus 8, n (%) LS-MW (SE) ^{3,4)}	258 (72) 1,8 (1,13)	258 (71) 1,0 (1,16)
LS-MD [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾⁵⁾	0,8 [-1,7; 3,4]; 0,520	
Rollenfunktion		
Werte zu Baseline ²⁾ , n (%) MW (SD)	356 (99) 68,4 (28,75)	360 (99) 64,4 (30,24)
Änderung Zyklus 8, n (%) LS-MW (SE) ^{3,4)}	258 (72) 1,2 (1,70)	258 (71) -0,1 (1,74)
LS-MD [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾⁵⁾	1,3 [-2,6; 5,3]; 0,508	
Kognitive Funktion		
Werte zu Baseline ²⁾ , n (%) MW (SD)	355 (99) 81,9 (20,42)	360 (99) 81,6 (19,79)
Änderung Zyklus 8, n (%) LS-MW (SE) ^{3,4)}	253 (70) -2,6 (1,27)	256 (71) -3,3 (1,29)
LS-MD [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾⁵⁾	0,7 [-2,2; 3,6]; 0,638	
Emotionale Funktion		
Werte zu Baseline ²⁾ , n (%) MW (SD)	355 (99) 75,1 (23,47)	360 (99) 75,3 (22,22)
Änderung Zyklus 8, n (%) LS-MW (SE) ^{3,4)}	253 (70) 2,0 (1,25)	256 (71) -1,4 (1,26)
LS-MD [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾⁵⁾	3,5 [0,6; 6,3]; 0,018	
Hedges' g [95%-KI]; p-Wert	k. A. [k. A.]; k. A.	
Soziale Funktion		
Werte zu Baseline ²⁾ , n (%) MW (SD)	354 (98) 77,9 (26,07)	360 (99) 75,3 (26,47)
Änderung Zyklus 8, n (%) LS-MW (SE) ^{3,4)}	252 (70) -2,5 (1,57)	256 (71) -4,8 (1,59)
LS-MD [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾⁵⁾	2,3 [-1,3; 5,9]; 0,207	

¹⁾ Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besserer Gesundheitszustand / bessere Lebensqualität, positive Effekte (Intervention – Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.

²⁾ Baseline war definiert als letzter Messzeitpunkt vor der 1. Gabe der Studienmedikation, zu dem der EORTC QLQ-C30 erhoben wurde.

³⁾ Mittlere Änderung zu Zyklus 8 gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe.

⁴⁾ MMRM mit Behandlung, Visite, Interaktionsterm Behandlung x Visite, Baseline-Wert und den 3 Stratifizierungsfaktoren „Anzahl vorangegangener Therapien“ (1 vs. 2 oder 3), „Vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor“ (ja vs. nein) und „ISS-Stadium zum Zeitpunkt des Screenings“ (I oder II vs. III) als Kovariaten.

⁵⁾ Differenz der mittleren Änderung zu Zyklus 8 gegenüber Baseline zwischen den Behandlungsgruppen.

Abkürzungen: Dex: Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; ISS: International Staging System; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Len: Lenalidomid; LS: Least Squares; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-MY20)

Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (Skalen „Körperwahrnehmung“ und „Zukunftsperspektive“ des EORTC QLQ-MY20) wird die Differenz der mittleren Änderung bis Zyklus 8 aus einem MMRM herangezogen. Am 1. Tag von Zyklus 8 liegt der Rücklauf, jeweils bezogen auf alle randomisierten Patientinnen und Patienten, bei 69–71 % in beiden Studienarmen. Für die beiden Skalen des EORTC QLQ-MY20 zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied.

Tabelle 24: Ergebnisse zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (EORTC QLQ-MY20) in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

Studie C16010 EORTC QLQ-MY20¹⁾ (Gesundheitsbezogene Lebensqualität)	Ixazomib/LenDex N = 360	Placebo/LenDex N = 362
Körperwahrnehmung		
Werte zu Baseline ²⁾ , n (%) MW (SD)	353 (98) 78,0 (29,26)	359 (99) 79,5 (27,23)
Änderung Zyklus 8, n (%) LS-MW (SE) ³⁾⁴⁾	250 (69) -3,6 (1,58)	258 (71) -2,4 (1,59)
LS-MD [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾⁵⁾	-1,3 [-4,9; 2,4]; 0,499	
Zukunftsperspektive		
Werte zu Baseline ²⁾ , n (%) MW (SD)	353 (98) 57,0 (25,17)	359 (99) 60,3 (25,06)
Änderung Zyklus 8, n (%) LS-MW (SE) ³⁾⁴⁾	251 (70) 9,5 (1,29)	258 (71) 6,7 (1,30)
LS-MD [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾⁵⁾	2,8 [-0,2; 5,7]; 0,066	

¹⁾ Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besserer Gesundheitszustand / bessere Lebensqualität, positive Effekte (Intervention – Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.

²⁾ Baseline war definiert als letzter Messzeitpunkt vor der 1. Gabe der Studienmedikation, zu dem das Zusatzmodul QLQ-MY20 der EORTC erhoben wurde.

³⁾ Mittlere Änderung zu Zyklus 8 gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe.

⁴⁾ MMRM mit Behandlung, Visite, Interaktionsterm Behandlung x Visite, Baseline-Wert und den 3 Stratifizierungsfaktoren „Anzahl vorangegangener Therapien“ (1 vs. 2 oder 3), „Vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor“ (ja vs. nein) und „ISS-Stadium zum Zeitpunkt des Screenings“ (I oder II vs. III) als Kovariaten.

⁵⁾ Differenz der mittleren Änderung zu Zyklus 8 gegenüber Baseline zwischen den Behandlungsgruppen.

Abkürzungen: Dex: Dexamethason; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; ISS: International Staging System; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; Len: Lenalidomid; LS: Least Squares; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

3.5 Sicherheit

UE wurden, laut Studienprotokoll, ab der 1. Dosis der Studienmedikation bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis beobachtet. Die Erfassung der SUE erfolgte ab der Einwilligung zur Studienteilnahme bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung. In Modul 4 gibt der pU an, dass UE im Ixazomib-Arm im Median 17,8 Monate beobachtet wurden, im Placebo-Arm 15,5 Monate. In der Studie C16010 trat bei nahezu allen randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, mindestens ein UE auf (99 % in beiden Studienarmen). Für die Endpunkte „Schwere UE“ (CTCAE-Grad ≥ 3), „SUE“ und „Therapieabbrüche wegen UE“ zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 25: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020, mit Ereignissen, die im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen; Sicherheitspopulation

Studie C16010 Zusammenfassung der UE	Ixazomib/LenDex N = 361	Placebo/LenDex N = 359	Ixazomib/LenDex vs. Placebo/LenDex
Personen mit mindestens einem ...	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)	HR [95%-KI] ¹⁾ p-Wert ²⁾³⁾
UE	- 359 (99)	- 357 (99)	- -
Schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	4,34 [3,65; 6,34] 289 (80)	6,01 [4,40; 8,61] 266 (74)	1,17 [0,99; 1,39] 0,061
SUE	19,75 [16,20; 25,23] 205 (57)	16,26 [13,21; 22,41] 201 (56)	0,93 [0,77; 1,14] 0,484
Therapieabbruch wegen UE ⁴⁾	41,86 [33,74; 61,21] 140 (39)	44,35 [35,25; 60,06] 116 (32)	1,13 [0,88; 1,46] 0,319

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

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

³⁾ Hazard Ratio, 95%-KI und p-Wert post hoc berechnet.

⁴⁾ Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zur Krankheitsprogression, zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität, zum Widerruf der Einwilligungserklärung oder bis zum Tod, je nachdem, was früher auftrat. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UE stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt „Therapieabbrüche wegen UE“ dar. Daher ist die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Effektschätzer eingeschränkt.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Dex: Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; Len: Lenalidomid; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

In Sensitivitätsanalysen, in denen Ereignisse, die mit dem HLT „Plasmazellmyelome“ (umfasst die PT „Plasmozytom“, „Plasmazellmyelom“, „Plasmazellmyelom Rezidiv“, „Plasmazellenleukämie“) nach MedDRA kodiert wurden, aus den Gesamtraten der „UE“, „Schweren UE“ (CTCAE-Grad ≥ 3), „SUE“ und „Therapieabbrüche wegen UE“ herausgerechnet wurden, erwiesen sich die Ergebnisse als robust (siehe Tabelle 26).

Tabelle 26: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020, ohne Ereignisse, die im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen; Sicherheitspopulation

Studie C16010 Zusammenfassung der UE	Ixazomib/LenDex N = 361	Placebo/LenDex N = 359	Ixazomib/LenDex vs. Placebo/LenDex
Personen mit mindestens einem ...	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)	HR [95%-KI] ¹⁾ p-Wert ²⁾³⁾
UE	- 359 (99)	- 357 (99)	- -
Schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	4,37 [3,65; 6,47] 289 (80)	6,01 [4,40; 8,61] 265 (74)	1,17 [0,99; 1,39] 0,061
SUE	19,78 [16,30; 25,23] 203 (56)	16,76 [13,44; 22,90] 200 (56)	0,93 [0,76; 1,13] 0,438
Therapieabbruch wegen UE ⁴⁾	45,93 [33,81; 61,21] 138 (38)	44,71 [35,25; 60,06] 113 (31)	1,15 [0,89; 1,48] 0,280

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

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

³⁾ Hazard Ratio, 95%-KI und p-Wert post hoc berechnet.

⁴⁾ Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zur Krankheitsprogression, zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität, zum Widerruf der Einwilligungserklärung oder bis zum Tod, je nachdem, was früher auftrat. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UE stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt „Therapieabbrüche wegen UE“ dar. Daher ist die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Effektschätzer eingeschränkt.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Dex: Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; Len: Lenalidomid; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

UE (unabhängig vom Schweregrad), die bei ≥ 15 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, sind in Tabelle 27 dargestellt.

UE, die bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm oder die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und mit einer Inzidenz von ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, sind im Anhang Tabelle 33 ergänzend dargestellt.

Für den Endpunkt „UE“ (unabhängig vom Schweregrad) zeigte sich für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (HR = 0,56 (95%-KI: [0,40; 0,79]); p < 0,001) und für Ereignisse in den PT „Muskelspasmen“ (HR = 0,63 (95%-KI: [0,47; 0,86]); p = 0,003), „Schlaflosigkeit“ (HR = 0,72 (95%-KI: [0,54; 0,96]); p = 0,024) und „Katarakt“ (HR = 0,69 (95%-KI: [0,48; 0,99]); p = 0,044) jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ixazomib/LenDex im Vergleich zu Placebo/LenDex. Ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ixazomib/LenDex im Vergleich zu Placebo/LenDex zeigte sich für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (HR = 1,26 (95%-KI: [1,07; 1,50]); p = 0,006) und die darin enthaltenen PT „Diarrhö“ (HR = 1,27 (95%-KI: [1,02; 1,57]); p = 0,030), „Übelkeit“ (HR = 1,38 (95%-KI: [1,04; 1,83]); p = 0,25), „Erbrechen“ (HR = 2,13 (95%-KI: [1,50; 3,03]); p < 0,001) sowie „Obstipation“ (HR = 1,34 (95%-KI: [1,03; 1,74]); p = 0,030), für die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (HR = 1,38 (95%-KI: [1,12; 1,71]); p = 0,003) und für Ereignisse in den beiden PT „Periphere sensorische Neuropathie“ (HR = 1,49 (95%-KI: [1,07; 2,06]); p = 0,017) sowie „Thrombozytopenie“ (HR = 2,24 (95%-KI: [1,58; 3,17]); p < 0,001).

Tabelle 27: UE, die bei $\geq 15\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; Sicherheitspopulation

Studie C16010 UE (unabhängig vom Schweregrad)	Ixazomib/LenDex N = 361	Placebo/LenDex N = 359	Ixazomib/LenDex vs. Placebo/LenDex
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]¹⁾ p-Wert²⁾³⁾</i>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3,21 [2,45; 3,77] 290 (80)	4,20 [3,27; 5,39] 280 (78)	1,12 [0,95; 1,32] 0,187
Infektionen der oberen Atemwege	77,92 [40,07; n. b.] 98 (27)	71,67 [60,03; n. b.] 84 (23)	1,18 [0,88; 1,59] 0,265
Nasopharyngitis	n. e. [n. b.; n. b.] 90 (25)	n. e. [56,53; n. b.] 86 (24)	1,06 [0,79; 1,43] 0,688
Pneumonie	69,65 [58,38; n. b.] 81 (22)	n. e. [n. b.; n. b.] 71 (20)	1,07 [0,77; 1,47] 0,691
Bronchitis	n. e. [60,07; n. b.] 78 (22)	n. e. [n. b.; n. b.] 60 (17)	1,25 [0,89; 1,76] 0,193
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1,32 [0,86; 1,72] 280 (78)	2,81 [1,79; 4,00] 257 (72)	1,26 [1,07; 1,50] 0,006
Diarrhö	19,87 [12,40; 24,40] 188 (52)	27,74 [18,58; 41,82] 154 (43)	1,27 [1,02; 1,57] 0,030
Übelkeit	n. e. [70,51; n. b.] 114 (32)	n. e. [73,42; n. b.] 83 (23)	1,38 [1,04; 1,83] 0,025
Erbrechen	n. e. [n. b.; n. b.] 93 (26)	n. e. [n. b.; n. b.] 47 (13)	2,13 [1,50; 3,03] < 0,001
Obstipation	n. e. [n. b.; n. b.] 126 (35)	n. e. [n. b.; n. b.] 99 (28)	1,34 [1,03; 1,74] 0,030
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4,03 [2,74; 5,59] 247 (68)	3,60 [2,31; 6,38] 236 (66)	0,99 [0,83; 1,19] 0,922
Ermüdung	n. e. [61,59; n. b.] 114 (32)	n. e. [68,89; n. b.] 103 (29)	1,08 [0,83; 1,41] 0,576
Asthenie	n. e. [n. b.; n. b.] 63 (17)	n. e. [72,10; n. b.] 66 (18)	0,91 [0,64; 1,29] 0,592
Ödem peripher	n. e. [58,61; n. b.] 97 (27)	n. e. [75,24; n. b.] 76 (21)	1,31 [0,97; 1,76] 0,083
Fieber	n. e. [n. b.; n. b.] 65 (18)	n. e. [n. b.; n. b.] 80 (22)	0,73 [0,53; 1,02] 0,064
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	6,74 [5,42; 8,82] 245 (68)	5,52 [3,11; 7,70] 245 (68)	0,90 [0,76; 1,08] 0,260
Rückenschmerzen	n. e. [44,73; n. b.] 99 (27)	73,85 [40,83; n. b.] 85 (24)	1,13 [0,85; 1,52] 0,400
Schmerz in einer Extremität	n. e. [n. b.; n. b.] 55 (15)	n. e. [n. b.; n. b.] 41 (11)	1,27 [0,84; 1,91] 0,253
Muskelspasmen	n. e. [n. b.; n. b.] 70 (19)	n. e. [n. b.; n. b.] 102 (28)	0,63 [0,47; 0,86] 0,003

Studie C16010 UE (unabhängig vom Schweregrad)	Ixazomib/LenDex N = 361	Placebo/LenDex N = 359	Ixazomib/LenDex vs. Placebo/LenDex
MedDRA-Systemorganklasse <i>Preferred Term</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]¹⁾ p-Wert²⁾³⁾</i>
Arthralgie	n. e. [n. b.; n. b.] 60 (17)	n. e. [81,85; n. b.] 52 (14)	1,09 [0,75; 1,58] 0,659
Erkrankungen des Nervensystems	5,82 [4,03; 9,06] 236 (65)	7,97 [5,59; 11,21] 217 (60)	1,10 [0,91; 1,32] 0,317
Periphere sensorische Neuropathie	n. e. [68,13; n. b.] 88 (24)	n. e. [n. b.; n. b.] 61 (17)	1,49 [1,07; 2,06] 0,017
Schwindelgefühl	n. e. [n. b.; n. b.] 58 (16)	n. e. [73,42; n. b.] 43 (12)	1,33 [0,89; 1,97] 0,161
Kopfschmerzen	n. e. [n. b.; n. b.] 54 (15)	n. e. [80,56; n. b.] 56 (16)	0,93 [0,64; 1,35] 0,685
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	13,88 [10,21; 20,63] 209 (58)	17,98 [13,32; 22,61] 187 (52)	1,12 [0,92; 1,37] 0,258
Anämie	69,19 [47,77; 82,64] 125 (35)	n. b. [47,44; n. b.] 110 (31)	1,07 [0,83; 1,39] 0,604
Neutropenie	86,64 [65,69; n. b.] 112 (31)	n. b. [56,96; n. b.] 99 (28)	1,13 [0,86; 1,48] 0,375
Thrombozytopenie	n. e. [n. b.; n. b.] 100 (28)	n. e. [n. b.; n. b.] 47 (13)	2,24 [1,58; 3,17] < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	12,26 [7,47; 21,39] 196 (54)	25,52 [18,08; 39,37] 152 (42)	1,38 [1,12; 1,71] 0,003
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16,73 [12,79; 27,54] 178 (49)	19,64 [13,52; 28,43] 170 (47)	1,00 [0,81; 1,23] 0,969
Husten	n. e. [85,06; n. b.] 73 (20)	n. e. [71,31; n. b.] 65 (18)	1,11 [0,79; 1,55] 0,547
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	33,22 [23,47; 40,96] 155 (43)	37,02 [22,98; 51,04] 145 (40)	1,04 [0,83; 1,30] 0,753
Hypokaliämie	n. e. [n. b.; n. b.] 61 (17)	n. e. [73,09; n. b.] 51 (14)	1,14 [0,78; 1,66] 0,508
Psychiatrische Erkrankungen	46,21 [27,24; n. b.] 144 (40)	24,63 [16,56; 58,61] 157 (44)	0,82 [0,66; 1,04] 0,094
Schlaflosigkeit	n. e. [84,56; n. b.] 82 (23)	n. e. [58,61; n. b.] 106 (30)	0,72 [0,54; 0,96] 0,024
Untersuchungen	38,88 [28,73; 68,53] 144 (40)	43,54 [28,46; 61,19] 127 (35)	1,10 [0,86; 1,39] 0,450
Augenerkrankungen	32,23 [24,26; 45,06] 130 (36)	35,34 [28,50; 39,34] 106 (30)	1,23 [0,95; 1,60] 0,112
Katarakt	n. e. [n. b.; n. b.] 54 (15)	41,26 [36,20; n. b.] 66 (18)	0,69 [0,48; 0,99] 0,044
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	42,58 [29,69; 57,36] 116 (32)	35,97 [26,68; 57,09] 111 (31)	0,91 [0,71; 1,16] 0,443

Studie C16010 UE (unabhängig vom Schweregrad)	Ixazomib/LenDex N = 361	Placebo/LenDex N = 359	Ixazomib/LenDex vs. Placebo/LenDex
MedDRA-Systemorganklasse <i>Preferred Term</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]¹⁾ p-Wert²⁾³⁾</i>
Gefäßerkrankungen	n. e. [44,79; n. b.] 100 (28)	65,42 [45,79; n. b.] 100 (28)	0,95 [0,72; 1,26] 0,724
Herzerkrankungen	n. e. [n. b.; n. b.] 76 (21)	n. e. [67,17; n. b.] 76 (21)	0,92 [0,67; 1,27] 0,613
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	n. e. [n. b.; n. b.] 57 (16)	n. e. [50,31; n. b.] 88 (25)	0,56 [0,40; 0,79] < 0,001
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	90,88 [77,52; n. b.] 45 (12)	74,78 [58,28; n. b.] 57 (16)	0,71 [0,49; 1,02] 0,066

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

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

³⁾ Hazard Ratio, 95%-KI und p-Wert post hoc berechnet.

Abkürzungen: Dex: Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; Len: Lenalidomid; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, sind in Tabelle 28 dargestellt.

Im Anhang (Tabelle 34) sind ergänzend schwere UE dargestellt, die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm oder die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und mit einer Inzidenz von ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind.

Für den Endpunkt „Schwere UE“ zeigte sich für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (HR = 0,40 (95%-KI: [0,20; 0,79]); $p = 0,006$) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Ixazomib/LenDex im Vergleich zu Placebo/LenDex. Für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (HR = 2,63 (95%-KI: [1,58; 4,35]); $p < 0,001$) und den darin enthaltenen PT „Diarrhö“ (HR = 3,23 (95%-KI: [1,64; 6,37]); $p < 0,001$), die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (HR = 2,82 (95%-KI: [1,26; 6,31]); $p = 0,008$) sowie für die PT „Thrombozytopenie“ (HR = 2,22 (95%-KI: [1,40; 3,53]); $p < 0,001$), „Leukopenie“ (HR = 2,35 (95%-KI: [1,03; 5,37]); $p = 0,037$) und „Hypokaliämie“ (HR = 2,48 (95%-KI: [1,15; 5,34]); $p = 0,017$) zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ixazomib/LenDex.

Tabelle 28: Schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder höher), die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; Sicherheitspopulation

Studie C16010 Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Ixazomib/LenDex N = 361	Placebo/LenDex N = 359	Ixazomib/LenDex vs. Placebo/LenDex
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]¹⁾ p-Wert²⁾³⁾</i>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	51,87 [33,19; n. b.] 138 (38)	40,03 [28,03; n. b.] 130 (36)	1,03 [0,81; 1,31] 0,806
Neutropenie	86,64 [86,64; n. b.] 87 (24)	n. e. [62,28; n. b.] 81 (23)	1,04 [0,77; 1,41] 0,798
Thrombozytopenie	n. e. [n. b.; n. b.] 58 (16)	n. e. [n. b.; n. b.] 26 (7)	2,22 [1,40; 3,53] < 0,001
Anämie	n. e. [n. b.; n. b.] 41 (11)	n. e. [n. b.; n. b.] 53 (15)	0,67 [0,44; 1,02] 0,058
Leukopenie	n. e. [n. b.; n. b.] 18 (5)	n. e. [n. b.; n. b.] 8 (2)	2,35 [1,03; 5,37] 0,037
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	54,18 [45,45; n. b.] 110 (30)	50,84 [35,74; n. b.] 111 (31)	0,89 [0,68; 1,16] 0,384
Pneumonie	n. e. [n. b.; n. b.] 52 (14)	n. e. [n. b.; n. b.] 43 (12)	1,17 [0,78; 1,75] 0,455
Untersuchungen	n. e. [n. b.; n. b.] 55 (15)	n. e. [n. b.; n. b.] 45 (13)	1,11 [0,75; 1,64] 0,603
Neutrophilenzahl erniedrigt	n. e. [n. b.; n. b.] 15 (4)	n. e. [n. b.; n. b.] 21 (6)	0,62 [0,32; 1,22] 0,165
Thrombozytenzahl vermindert	n. e. [n. b.; n. b.] 20 (6)	n. e. [n. b.; n. b.] 12 (3)	1,61 [0,79; 3,30] 0,189
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n. e. [n. b.; n. b.] 55 (15)	n. e. [n. b.; n. b.] 21 (6)	2,63 [1,58; 4,35] < 0,001
Diarrhö	n. e. [n. b.; n. b.] 36 (10)	n. e. [n. b.; n. b.] 11 (3)	3,23 [1,64; 6,37] < 0,001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	n. e. [n. b.; n. b.] 48 (13)	n. e. [n. b.; n. b.] 41 (11)	1,07 [0,70; 1,63] 0,747
Hypokaliämie	n. e. [n. b.; n. b.] 26 (7)	n. e. [n. b.; n. b.] 9 (3)	2,48 [1,15; 5,34] 0,017
Erkrankungen des Nervensystems	n. e. [n. b.; n. b.] 46 (13)	n. e. [n. b.; n. b.] 34 (9)	1,28 [0,82; 1,99] 0,282
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	n. e. [n. b.; n. b.] 41 (11)	n. e. [n. b.; n. b.] 36 (10)	1,12 [0,72; 1,76] 0,613
Ermüdung	n. e. [n. b.; n. b.] 17 (5)	n. e. [n. b.; n. b.] 11 (3)	1,49 [0,70; 3,18] 0,304
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	n. e. [n. b.; n. b.] 35 (10)	n. e. [n. b.; n. b.] 46 (13)	0,70 [0,45; 1,09] 0,115
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	n. e. [n. b.; n. b.] 31 (9)	n. e. [n. b.; n. b.] 28 (8)	1,12 [0,67; 1,89] 0,657

Studie C16010 Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Ixazomib/LenDex N = 361	Placebo/LenDex N = 359	Ixazomib/LenDex vs. Placebo/LenDex
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)	HR [95%-KI] ¹⁾ p-Wert ²⁾³⁾
Herzerkrankungen	n. e. [n. b.; n. b.] 30 (8)	n. e. [n. b.; n. b.] 23 (6)	1,15 [0,67; 1,97] 0,621
Gefäßerkrankungen	n. e. [n. b.; n. b.] 25 (7)	n. e. [n. b.; n. b.] 19 (5)	1,30 [0,72; 2,38] 0,385
Augenerkrankungen	n. e. [n. b.; n. b.] 24 (7)	n. e. [n. b.; n. b.] 29 (8)	0,71 [0,41; 1,23] 0,221
Katarakt	n. e. [n. b.; n. b.] 19 (5)	n. e. [n. b.; n. b.] 28 (8)	0,56 [0,31; 1,02] 0,057
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	n. e. [n. b.; n. b.] 23 (6)	n. e. [n. b.; n. b.] 8 (2)	2,82 [1,26; 6,31] 0,008
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	n. e. [n. b.; n. b.] 20 (6)	n. e. [n. b.; n. b.] 18 (5)	0,97 [0,51; 1,84] 0,916
Psychiatrische Erkrankungen	n. e. [n. b.; n. b.] 26 (7)	n. e. [n. b.; n. b.] 19 (5)	0,66 [0,36; 1,20] 0,171
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	n. e. [n. b.; n. b.] 17 (5)	n. e. [n. b.; n. b.] 20 (6)	0,80 [0,42; 1,53] 0,506
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	n. e. [n. b.; n. b.] 12 (3)	n. e. [n. b.; n. b.] 28 (8)	0,40 [0,20; 0,79] 0,006

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

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

³⁾ Hazard Ratio, 95%-KI und p-Wert post hoc berechnet.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Dex: Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; Len: Lenalidomid; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

SUE, die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten innerhalb eines Studienarmes aufgetreten sind, sind in Tabelle 29 dargestellt.

Im Anhang (Tabelle 35) sind SUE, die bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm oder die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und mit einer Inzidenz von ≥ 1 % innerhalb eines Studienarmes aufgetreten sind, ergänzend dargestellt.

Für den Endpunkt „SUE“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied nur für Ereignisse in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ zum Nachteil von Ixazomib/LenDex im Vergleich zu Placebo/LenDex (HR = 2,46 (95%-KI: [1,22; 4,96]); p = 0,009). Im Ixazomib-Arm traten bei 28 (8 %) Patientinnen und Patienten Ereignisse in dieser SOC auf, im Placebo-Arm hingegen bei 11 (3 %) Patientinnen und Patienten.

Tabelle 29: SUE, die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; Sicherheitspopulation

Studie C16010 SUE	Ixazomib/LenDex N = 361	Placebo/LenDex N = 359	Ixazomib/LenDex vs. Placebo/LenDex
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Patienten mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Patienten mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]¹⁾ p-Wert²⁾³⁾</i>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	74,78 [47,07; n. b.] 102 (28)	57,09 [39,37; n. b.] 109 (30)	0,84 [0,64; 1,11] 0,220
Pneumonie	n. e. [n. b.; n. b.] 47 (13)	n. e. [n. b.; n. b.] 46 (13)	0,96 [0,64; 1,44] 0,846
Herzerkrankungen	n. e. [n. b.; n. b.] 31 (9)	n. e. [n. b.; n. b.] 27 (8)	1,04 [0,62; 1,76] 0,876
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n. e. [n. b.; n. b.] 28 (8)	n. e. [n. b.; n. b.] 11 (3)	2,46 [1,22; 4,96] 0,009
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	n. e. [n. b.; n. b.] 25 (7)	n. e. [n. b.; n. b.] 28 (8)	0,87 [0,50; 1,50] 0,607
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	n. e. [n. b.; n. b.] 24 (7)	n. e. [n. b.; n. b.] 28 (8)	0,81 [0,47; 1,40] 0,449
Fieber	n. e. [n. b.; n. b.] 12 (3)	n. e. [n. b.; n. b.] 18 (5)	0,64 [0,31; 1,33] 0,230
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	n. e. [n. b.; n. b.] 23 (6)	n. e. [n. b.; n. b.] 24 (7)	0,86 [0,48; 1,54] 0,614
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	n. e. [n. b.; n. b.] 19 (5)	n. e. [n. b.; n. b.] 20 (6)	0,88 [0,47; 1,66] 0,692
Erkrankungen des Nervensystems	n. e. [n. b.; n. b.] 19 (5)	n. e. [n. b.; n. b.] 16 (4)	1,03 [0,52; 2,03] 0,932
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	n. e. [n. b.; n. b.] 18 (5)	n. e. [n. b.; n. b.] 24 (7)	0,68 [0,37; 1,26] 0,213
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	n. e. [n. b.; n. b.] 16 (4)	n. e. [n. b.; n. b.] 24 (7)	0,58 [0,31; 1,09] 0,087
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	n. e. [n. b.; n. b.] 10 (3)	n. e. [n. b.; n. b.] 19 (5)	0,49 [0,23; 1,04] 0,059

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

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

³⁾ Hazard Ratio, 95%-KI und p-Wert post hoc berechnet.

Abkürzungen: Dex: Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; Len: Lenalidomid; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

UE, die zum Therapieabbruch führten und bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, sind in Tabelle 30 dargestellt.

Im Anhang (Tabelle 36) sind ergänzend Therapieabbrüche wegen UE, die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm oder die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und mit einer Inzidenz von $\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, dargestellt.

Abbrüche wegen UE, die bei $\geq 5\%$ der mit Ixazomib/LenDex oder Placebo/LenDex behandelten Personen aufgetreten sind, zeigten sich in den SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Erkrankungen des Nervensystems“ und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“. Für die beiden SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ sowie „Erkrankungen des Nervensystems“ zeigte sich im Ixazomib-Arm, im Vergleich zum Placebo-Arm, jeweils ein um ≥ 2 Prozentpunkte höherer Anteil an Personen mit einem Therapieabbruch.

Tabelle 30: Therapieabbrüche wegen UE, die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; Sicherheitspopulation

Studie C16010 Therapieabbrüche wegen UE	Ixazomib/LenDex N = 361	Placebo/LenDex N = 359
MedDRA-Systemorganklasse	n (%)	n (%)
Erkrankungen des Nervensystems	30 (8)	12 (3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	21 (6)	13 (4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	20 (6)	20 (6)

Abkürzungen: Dex: Dexamethason; Len: Lenalidomid; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse“ zeigte sich zum finalen Datenschnitt (28.09.2020) im Ixazomib-Arm bei 37 (10 %) Personen mindestens eine bösartige Neubildung, im Placebo-Arm bei 43 (12 %). Laut der im Studienbericht seitens des pU vorgenommenen Kategorisierung bösartiger Neubildungen traten in beiden Behandlungsgruppen mehrheitlich nicht-hämatologische Tumore auf.

Tabelle 31: UE von besonderem Interesse in Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; ITT-Population

Studie C16010 UE von besonderem Interesse	Ixazomib/LenDex N = 360 n (%)	Placebo/LenDex N = 362 n (%)
Personen mit mindestens einer bösartigen Neubildung	37 (10)	43 (12)
Lokalisation ¹⁾		
hämatologisch	2 (5)	4 (9)
nicht-hämatologisch (solide Tumore)	17 (46)	19 (44)
nicht-hämatologisch (nicht-melanozytärer Hautkrebs)	19 (51)	23 (53)
nicht-hämatologisch (Melanom)	1 (3)	0 (0)

¹⁾ Anteil bezogen auf alle Patientinnen und Patienten, bei denen mindestens ein weiterer Primärtumor diagnostiziert wurde.
Abkürzungen: Dex: Dexamethason; Len: Lenalidomid; ITT: Intention to Treat; UE: Unerwünschtes Ereignis.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Ixazomib

Ixazomib (NINLARO®) ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patientinnen und Patienten indiziert, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Initialdosis von

- Ixazomib: 4 mg oral einmal wöchentlich an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Behandlungszyklus
- Lenalidomid: 25 mg einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 eines 28-tägigen Behandlungszyklus
- Dexamethason: 40 mg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-tägigen Behandlungszyklus

Der G-BA hat in seiner Sitzung am 6. Juli 2017 die Geltungsdauer des Beschlusses zu Ixazomib bis zum 1. Juli 2020 befristet [12] und in seiner Sitzung am 5. September 2019 eine Verlängerung der Geltungsdauer des Beschlusses bis zum 1. August 2021 beschlossen [14]. Die ursprüngliche Befristung fand ihren sachlichen Grund darin, dass die finalen, durch den pU auch im Rahmen einer Post-Authorisation Efficacy Study bei der EMA (European Medicines Agency) vorlagepflichtigen Daten zum Gesamtüberleben und zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten (finaler Datenschnitt vom 28.09.2020) noch nicht vorlagen [15]. Da der pU im Jahr 2020 dargelegt hat, dass die für die finale Analyse zum Gesamtüberleben vorab definierte Ereigniszahl später eintreten wird als ursprünglich erwartet, wurde am 5. November 2020 eine Verlängerung der Befristung bis zum 1. November 2021 beschlossen [13]. Auf diese Weise sollte eine Einbeziehung der finalen Studienergebnisse in die Nutzenbewertung von Ixazomib nach Fristablauf ermöglicht werden.

Die Nutzenbewertung zu Ixazomib basiert auf der randomisierten, kontrollierten, doppelblinden und multizentrischen Phase-III-Studie C16010, in die Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem multiplen Myelom und 1–3 vorausgegangenen Therapien ab einem Alter von ≥ 18 Jahren eingeschlossen wurden. Die Patientinnen und Patienten stammten überwiegend aus Europa (67 %) und die Studienbehandlung mit Ixazomib/LenDex erfolgte gemäß Fachinformation [26]. Aus diesem Grund wird von einer Übertragbarkeit der finalen Studiendaten auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.2 Design und Methodik der Studie

Bei der Zulassungsstudie C16010 handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte, doppelblinde und multizentrische Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign, in der Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 und stratifiziert nach „Anzahl vorangegangener Therapien“ (1 vs. 2 oder 3), „Vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor“ (ja vs. nein) und „ISS-Stadium zum Zeitpunkt des Screenings“ (I oder II vs. III) einer Behandlung mit Ixazomib/LenDex ($n = 360$) oder mit Placebo/LenDex ($n = 362$) zugeteilt wurden.

Die doppelblinde Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen in 28-Tage-Zyklen. Da die Gabe der Studienmedikation, laut Studienprotokoll, bis zum Krankheitsprogress oder Auftreten inakzeptabler Toxizität vorgesehen war (je nachdem, was zuerst eintrat), wurden die Patientinnen und Patienten überwiegend bis zum Zeitpunkt einer bestätigten Krankheitsprogression (58 %) oder inakzeptablen Toxizität (24 %) behandelt. Patientinnen und Patienten im Ixazomib-Arm erhielten im Median (min; max) 16 Zyklen (1; 99), jene im Placebo-Arm 15 Zyklen (1; 100). Nach einem Therapieabbruch lag

die Entscheidung über Folgetherapien im Ermessen der Ärztin / des Arztes. Die Möglichkeit eines Cross-overs in den Ixazomib-Arm gab es in der Studie C16010 für Patientinnen und Patienten des Placebo-Arms nicht. Insgesamt erhielten zum finalen Datenschnitt (28.09.2020) 259 (72 %) Patientinnen und Patienten des Ixazomib-Arms und 251 (70 %) des Placebo-Arms nach Abbruch von Ixazomib/LenDex oder Placebo/LenDex ≥ 1 antineoplastische Folgetherapie. Von diesen Patientinnen und Patienten wurden für die weitere Therapieplanung 21 (8 %) im Ixazomib-Arm und 37 (15 %) im Placebo-Arm entblindet. In beiden Studienarmen war die Gabe von Kortikosteroiden die häufigste antineoplastische Folgetherapie (65 % Ixazomib/LenDex, 67 % Placebo/LenDex). Bei den Patientinnen und Patienten, die die Behandlung aus anderen Gründen als Progress (beurteilt durch das IRC) abgebrochen haben, sollte der primäre Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ weiterhin alle 4 Wochen bis zur Progression beobachtet werden. Bei einem Therapieabbruch ohne eine Krankheitsprogression gingen 66 (18 %) Patientinnen und Patienten des Ixazomib-Arms und 50 (14 %) des Placebo-Arms in die Nachbeobachtung für PFS über. Diese Nachbeobachtungsphase für PFS wurde mit Protokoll-Amendment 6 (12.12.2016) beendet. Ab dem Auftreten einer durch das IRC bestätigten Progression (mit Protokoll-Amendment 6 ab Behandlungsabbruch (unabhängig von der Ursache)) wurde der sekundäre Endpunkt „Gesamtüberleben“ alle 12 Wochen bis zum Tod oder Beendigung der Studie C16010 durch den Sponsor nachbeobachtet. In der Nachbeobachtung für OS betrug der Anteil an Patientinnen und Patienten im Ixazomib-Arm 88 % und im Placebo-Arm 86 %. Insgesamt wurden die Patientinnen und Patienten bis zum finalen Datenschnitt vom 28.09.2020 im Ixazomib-Arm im Median (min; max) 85,0 Monate (83,5; 86,0) nachbeobachtet und im Placebo-Arm 85,1 Monate (83,6; 86,8). Die Beobachtungsdauer weicht endpunktspezifisch jedoch ab, da ein Großteil der als patientenrelevant eingestufteten Endpunkte (z. B. Schmerzen) nicht über eine Krankheitsprogression hinaus erhoben wurde (siehe Kapitel 2.3.5).

Es wurden, gemäß Studienprotokoll, 3 Interimsanalysen (Datenschnitte 30.10.2014, 12.07.2015 und 25.10.2017) sowie eine finale Analyse (Datenschnitt 28.09.2020) durchgeführt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird für alle als patientenrelevant eingestufteten Endpunkte der finale Datenschnitt vom 28.09.2020 herangezogen.

Die Patientencharakteristika sind zwischen den beiden Studienarmen weitestgehend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren durchschnittlich 66 Jahre alt und 85 % waren kaukasischer Abstammung. Annähernd 57 % der Patientinnen und Patienten waren männlich. Mit ca. 77 % hatte ein Großteil der Patientinnen und Patienten ein rezidivierendes multiples Myelom, 12 % hatten ein rezidivierendes/refraktäres Myelom und 11 % ein refraktäres Myelom. Bei 64 % der Patientinnen und Patienten lag zu Studienbeginn ISS-Stadium I vor, bei 24 % ISS-Stadium II. Im Median waren zu Studienbeginn seit der Erstdiagnose des multiplen Myeloms etwa 43 Monate vergangen. Etwa 61 % der Patientinnen und Patienten hatten eine gegen das Myelom gerichtete vorangegangene Therapie erhalten, 29 % zwei vorangegangene Therapielinien und 10 % drei Therapielinien. Nahezu alle Patientinnen und Patienten waren mit Kortikosteroiden (98 %) vorbehandelt, gefolgt von Melphalan (81 %) und Bortezomib (69 %). Ein Gruppenunterschied (Ixazomib/LenDex vs. Placebo/LenDex) von ≥ 5 Prozentpunkten zeigte sich für jeweils eine Kategorie der 2 Subgruppenmerkmale „Alter“ (65–75 Jahre: 40 vs. 35 %) und „Zytogenetisches Risiko“ (Standard-Risiko: 55 vs. 60 %).

4.3 Mortalität

In der Endpunktkategorie „Mortalität“ wurden für die Nutzenbewertung Daten zum Gesamtüberleben aus der Studie C16010 herangezogen.

Die medianen Beobachtungszeiten bis zum Datenschnitt vom 28.09.2020 waren im Ixazomib-Arm (85,0 Monate) und Placebo-Arm (85,1 Monate) vergleichbar lang. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren von den randomisierten Patientinnen und Patienten im Ixazomib-Arm 240 (67 %) verstorben und im Placebo-Arm 244 (67 %). Die mediane Überlebensdauer betrug im Ixazomib-Arm 53,6 Monate, im Placebo-Arm 51,6 Monate.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen (HR = 0,94 (95%-KI: [0,78; 1,13]); $p = 0,495$ [Log-Rank-Test]).

In Modul 4 des Nutzendossiers präsentiert der pU eine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal „Vortherapie mit Bortezomib“ ($p = 0,0424$). Es zeigte sich in einer Post-hoc-Analyse, auf Basis eines Cox-Modells mit Behandlung, Subgruppenmerkmal, Interaktionsterm Behandlung x Subgruppenmerkmal und mit 3 Stratifizierungsfaktoren („Anzahl vorangegangener Therapien“ (1 vs. 2 oder 3), „Vorherige Therapie mit Proteasom-Inhibitor“ (ja vs. nein) und „ISS-Stadium zum Zeitpunkt des Screenings“ (I oder II vs. III)) als Kovariaten, für Patientinnen und Patienten ohne eine Bortezomib-Vortherapie ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ixazomib/LenDex gegenüber Placebo/LenDex (HR = 0,70 (95%-KI: [0,50; 0,98]); $p = 0,038$ [Wald-Test]). Im Studienbericht, für den in jeder Subgruppe separat ein Test auf Behandlungseffekt durchgeführt wurde, zeigte sich für diese Patientengruppe dagegen kein statistisch signifikantes Ergebnis ($p = 0,076$ [Log-Rank-Test]).

Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da Subgruppenanalysen durch den pU, mit Ausnahme des Endpunkts „Gesamtüberleben“, ausschließlich für nicht patientenrelevante Endpunkte (z. B. „Progressionsfreies Überleben“) durchgeführt wurden, ist nicht abschätzbar, ob sich für das Merkmal „Vortherapie mit Bortezomib“ eine konsistente Effektmodifikation über mehrere patientenrelevante Endpunkte zeigt.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird als niedrig eingestuft. Der pU geht für den Endpunkt von einem hohen Verzerrungspotential aus, das seiner Ansicht nach durch die Möglichkeit eines Behandlungswechsels von der Studienmedikation auf eine antineoplastische Folgetherapie vorliegt. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt, da das Design der Zulassungsstudie C16010 während der Gabe der Studienmedikation und Begleitmedikation keinen Therapiewechsel vorsah und die Entscheidung über Folgetherapien nach einem Therapieabbruch im Ermessen der Ärztin / des Arztes lag.

4.4 Morbidität

Für die Nutzenbewertung werden in der Endpunktkategorie „Morbidität“ die Endpunkte „Schmerzen“ (BPI-SF), „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-VAS), „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-C30) und „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-MY20) herangezogen.

Schmerzen (BPI-SF)

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Schmerzen“, erhoben mittels BPI-SF, werden zum Datenschnitt vom 28.09.2020 ausschließlich in Modul 4 des Nutzendossiers berichtet.

Der BPI-SF ist ein Fragebogen zur Selbsteinschätzung der krankheitsbezogenen Schmerzen, dem häufigsten Symptom des multiplen Myeloms. Dabei wird sowohl die Schmerzintensität (Items 3–6) als auch die Schmerzinterferenz (Items 9A–9G) in den letzten 24 Stunden abgefragt. Den Ausführungen des pU zur Relevanz des Items 3 des BPI-SF (stärkster Schmerz) wird gefolgt, da der von einer Patientin / einem Patienten empfundene stärkste Schmerz eine besondere Bedeutung hat. In der Nutzenbewertung wird daher die für das Nutzendossier vom pU post hoc durchgeführte Responder-Analyse für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung des stärksten Schmerzes (BPI-SF-Item 3) um mindestens 2 Punkte herangezogen. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR = 0,99 (95%-KI: [0,81; 1,20]); p = 0,894 [Log-Rank-Test]). Die mediane Zeit bis zur 1. Verschlechterung war im Ixazomib-Arm rund 3 Monate kürzer als im Placebo-Arm (10,8 vs. 13,7 Monate). Die in Modul 4 des Nutzendossiers berichteten Post-hoc-Analysen für die Zeit bis zur 1. Verbesserung des stärksten Schmerzes (BPI-SF-Item 3) um ≥ 2 Punkte und die Dauer der Verschlechterung werden in der Nutzenbewertung aufgrund von Limitationen hinsichtlich ihrer Operationalisierung (siehe Kapitel 2.4) nicht berücksichtigt.

Weder in den Einzelitems 4, 5 und 6 (Schmerzintensität) noch im Index-Score, der über die 7 Items 9A–9G gebildet wird (Schmerzinterferenz), zeigten sich in der mittleren Änderung zu Zyklus 8 gegenüber Baseline statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerzen“ (BPI-SF) werden in Anbetracht der im Studienverlauf stark sinkenden Rücklaufquote des Messinstruments als potentiell hoch verzerrt eingeschätzt. Der Rücklauf liegt für die Items 3–6 und den Index-Score über die Items 9A–9G bereits zu Zyklus 9 bei unter 70 % (siehe Kapitel 2.5). Die Erhebung des BPI-SF war bis zum Eintritt einer Progression geplant, die im Placebo-Arm früher auftraten als im Ixazomib-Arm (mediane progressionsfreie Zeit [95%-KI]: 22,4 [18,7; 27,7] Monate vs. 17,6 [14,5; 20,3] Monate). Es ergibt sich für die Ergebnisse aus der für den stärksten Schmerz (BPI-SF-Item 3) herangezogenen Überlebenszeitanalyse als Folge dessen ein weiterer verzerrender Aspekt, da die Beobachtungsdauern für den Endpunkt bei einem hinreichend großen Anteil der Patientinnen und Patienten (Ixazomib/LenDex: 44 % vs. Placebo/LenDex: 50 %) direkt mit der Krankheitsprogression verknüpft sind (mediane Beobachtungsdauer [95%-KI]: 19,6 [k. A.] Monate vs. 16,9 [k. A.] Monate). Aufgrund eines möglichen Zusammenhangs zwischen der Progression und dem stärksten Schmerz ist eine Beeinflussung der Ergebnisse durch informative Zensierung möglich (Verzerrung zugunsten von Placebo/LenDex).

Die MMRM-Analysen der mittleren Änderung zu Zyklus 8, die in der Nutzenbewertung für die Items 4, 5 und 6 (Schmerzintensität) und den Index-Score über die Items 9A–9G (Schmerzinterferenz) herangezogen wurden, berücksichtigten ausschließlich Patientinnen und Patienten, die zu diesem Erhebungszeitpunkt weiterhin mit der Studienmedikation behandelt wurden. Dabei blieben Daten, die von einer Patientin / einem Patienten während der Nachbeobachtung für PFS erhoben wurden,

unberücksichtigt (Ixazomib/LenDex: n = 59 (16 %), Placebo/LenDex: n = 52 (14 %)). Wegen der fehlenden Werte in den Auswertungen liegt jeweils eine Verletzung des ITT-Prinzips vor.

Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Gesundheitszustand“, erhoben mittels EQ-5D-VAS, werden zum Datenschnitt vom 28.09.2020 im Studienbericht lediglich deskriptiv dargestellt. Der pU legt in Modul 4 des Nutzendossiers Ergebnisse einer post hoc durchgeführten Responder-Analyse für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung des Gesundheitszustands (EQ-5D-VAS) um ≥ 15 Punkte vor. Die mediane Zeit [95%-KI] bis zur 1. Verschlechterung war zwischen den Studienarmen vergleichbar (Ixazomib/LenDex: 17,1 [13,6; 28,6] Monate vs. Placebo/LenDex: 16,6 [12,9; 26,7] Monate) und es lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor (HR = 0,97 (95%-KI [0,80; 1,17]); p = 0,731 [Log-Rank-Test]). Durch den pU wurden mit dem Nutzendossier keine Responder-Analysen für die Zeit bis zur 1. Verbesserung und die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung eingereicht. In Anbetracht des im hier vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden progredienten Krankheitsverlaufs misst eine Patientin / ein Patient einer dauerhaften Verschlechterung möglicherweise eine höhere Relevanz bei als einer temporären Verschlechterung des Gesundheitszustands, die sich im weiteren Verlauf zurückbildet oder die behandelt werden kann.

Die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-VAS) werden aufgrund der im Studienverlauf stark sinkenden Rücklaufquote des Messinstruments, die nicht allein durch Tod zu erklären ist, als potentiell hoch verzerrt eingestuft (siehe Abbildung 1). Der Rücklauf beträgt bereits zu Zyklus 3 unter 90 % und zu Zyklus 8 letztmalig in beiden Behandlungsgruppen mindestens 70 % (siehe Kapitel 2.5). In den vom pU mit dem Nutzendossier eingereichten Unterlagen wurden keine Angaben zu Zensierungsgründen gemacht.

Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)

Der pU gibt in Modul 4 des Nutzendossiers an, dass die Krankheitssymptome mit 9 Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben wurden („Fatigue“, „Übelkeit/Erbrechen“, „Schmerzen“, „Dyspnoe“, „Schlaglosigkeit“, „Appetitverlust“, „Obstipation“, „Diarrhö“ und „Finanzielle Schwierigkeiten“). Die Skala „Finanzielle Schwierigkeiten“ (1 Item) wird nicht als Bestandteil der Symptomatik eingestuft und daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Es zeigte sich ausschließlich für die Skala „Fatigue“ in der mittleren Änderung zu Zyklus 8 gegenüber Baseline ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ixazomib/LenDex im Vergleich zu Placebo/LenDex (LS-MD = -3,2 (95%-KI: [-6,4; 0,0]; p = 0,049). In den mit dem Nutzendossier eingereichten Unterlagen werden durch den pU keine Angaben zur SMD, in Form von Hedges' g, zur Bewertung der Relevanz des Effekts gemacht. Aufgrund der berichteten Studiendaten ist davon auszugehen, dass der Effekt klinisch nicht relevant ist.

Die Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-C30) werden aufgrund der im Studienverlauf stark sinkenden Rücklaufquote des Messinstruments als potentiell hoch verzerrt eingeschätzt. In die Auswertungen mittels MMRM sind zu Zyklus 8 letztmalig mindestens 70 % der randomisierten Patientinnen und Patienten eingegangen (siehe Kapitel 2.5). Erschwerend kommt hinzu, dass in den vom pU a priori geplanten MMRM-Analysen der mittleren Veränderung zu Zyklus 8 lediglich Patientinnen und Patienten berücksichtigt wurden, die sich zu dem Zeitpunkt noch unter Therapie befanden. Dabei wurden Daten, die von einer Patientin / einem Patienten anhand der 9 Symptomskalen während der präspezifizierten Nachbeobachtungsphase für PFS erhoben wurden,

außer Acht gelassen (Ixazomib/LenDex: n = 49 (14 %), Placebo/LenDex: n = 32 (9 %)). Aufgrund der fehlenden Werte in den Auswertungen liegt jeweils eine Verletzung des ITT-Prinzips vor.

Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-MY20)

Der pU führt in Modul 4 des Nutzendossiers aus, dass die Krankheitssymptomatik mit 2 Subskalen des EORTC QLQ-MY20 erhoben wurde („Krankheitssymptome“ und „Nebenwirkungen“ der Behandlung).

Es zeigte sich in beiden Subskalen in der mittleren Änderung zu Zyklus 8 gegenüber Baseline kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-MY20) werden, analog zum Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-C30), als potentiell hoch verzerrt eingestuft.

Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität

In der Endpunktkategorie „Morbidität“ liegt, unter den Skalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 zur Krankheitssymptomatik, ausschließlich für die Skala „Fatigue“ des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ixazomib/LenDex im Vergleich zu Placebo/LenDex vor. Für die Endpunkte „Schmerzen“ (BPI-SF) und „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-VAS) zeigten sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

Die Ergebnisse für die aufgeführten Endpunkte der Kategorie „Morbidität“ schätzt der pU jeweils als potentiell niedrig verzerrt ein. Der Einschätzung der Verzerrungsaspekte durch den pU in Modul 4 des Dossiers wird nicht gefolgt. Das Verzerrungspotential wird für die Endpunkte „Schmerzen“ (BPI-SF), „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-VAS) und „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20) als hoch eingestuft, unabhängig davon, ob der Fragebogen bis zur Krankheitsprogression oder darüber hinaus erhoben wurde.

4.5 Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Der pU führt in Modul 4 des Nutzendossiers an, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit der Skala „Globaler Gesundheitszustand / Globale Lebensqualität“ und mit 5 Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben wurde („Körperliche Funktion“, „Rollenfunktion“, „Kognitive Funktion“, „Emotionale Funktion“ und „Soziale Funktion“).

Ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ixazomib/LenDex im Vergleich zu Placebo/LenDex zeigte sich ausschließlich für die Skala „Emotionale Funktion“ (LS-MD = 3,5 (95%-KI: [0,6; 6,3]); p = 0,018). In den mit dem Dossier eingereichten Unterlagen werden vom pU keine Angaben zur SMD, in Form von Hedges' g, für eine Beurteilung der Relevanz des Effekts gemacht. Aufgrund der berichteten Daten ist davon auszugehen, dass der Effekt klinisch nicht relevant ist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-MY20)

Laut Angaben in Modul 4 des Nutzendossiers hat der pU die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit den Skalen „Körperwahrnehmung“ und „Zukunftsperspektive“ des EORTC QLQ-MY20 erhoben.

Es zeigte sich in beiden Subskalen in der mittleren Änderung zu Zyklus 8 gegenüber Baseline kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20, zeigte sich nur für die Skala „Emotionale Funktion“ des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ixazomib/LenDex im Vergleich zu Placebo/LenDex.

Die Ergebnisse für die aufgeführten Endpunkte der Kategorie Lebensqualität schätzt der pU jeweils als potentiell niedrig verzerrt ein. Der Einschätzung der Verzerrungsaspekte durch den pU in Modul 4 des Dossiers wird nicht gefolgt. Aufgrund der im Studienverlauf stark sinkenden Rücklaufquoten der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 wird das Verzerrungspotential für die Ergebnisse der beiden Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität als hoch beurteilt. Zu Zyklus 8 sind zuletzt mindestens 69–70 % der randomisierten Patientinnen und Patienten in die MMRM-Auswertungen eingegangen (siehe Kapitel 2.5). Erschwerend kommt hinzu, dass in durch den pU a priori geplanten MMRM-Analysen der mittleren Veränderung zu Zyklus 8 nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt wurden, die sich zu diesem Zeitpunkt noch unter Therapie befanden. Dabei wurden Daten, die von den Patientinnen und Patienten mittels der EORTC-Skalen während der Nachbeobachtungsphase für PFS erfasst wurden, außer Acht gelassen (Ixazomib/LenDex: n = 49 (14 %), Placebo/LenDex: n = 32 (9 %)). Aufgrund der fehlenden Werte in den Auswertungen liegt jeweils eine Verletzung des ITT-Prinzips vor.

4.6 Sicherheit

UE wurden ab der 1. Dosis der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Dosis beobachtet. Die Erfassung der SUE erfolgte ab Einwilligung zur Studienteilnahme bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Laut Angaben des pU in Modul 4 betrug die Beobachtungsdauer für den Endpunkt „UE“ im Ixazomib-Arm im Median 17,8 Monate, im Placebo-Arm 15,5 Monate. In der Studie C16010 trat bei nahezu allen randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, mindestens ein UE auf (99 % in beiden Studienarmen). Für die Endpunkte „Schwere UE“ (CTCAE-Grad ≥ 3), „SUE“ und „Therapieabbrüche wegen UE“ zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Gemäß den Studiencharakteristika der vom pU eingereichten Studie C16010 waren UE die zweithäufigste Ursache für einen Abbruch der Studienmedikation (Ixazomib/LenDex: n = 94 (26 %), Placebo/LenDex: n = 80 (22 %)) (siehe Tabelle 12). Die Angaben zu Anzahl und Anteil stimmen nicht mit der in Kapitel 3.5 berichteten Anzahl der Abbrüche wegen UE überein (Ixazomib/LenDex: n = 140 (39 %), Placebo/LenDex: n = 116 (32 %)). In den mit dem Nutzendossier eingereichten Unterlagen zum finalen Datenschnitt (28.09.2020) finden sich demnach widersprüchliche Angaben. Unabhängig davon ist die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Abbruchraten wegen UE eingeschränkt, da ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UE (z. B. infolge einer Progression) ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt „Therapieabbrüche wegen UE“ darstellt.

In Modul 4 des Nutzendossiers legt der pU Auswertungen vor, bei denen Ereignisse aus dem HLT „Plasmazellmyelome“ (umfasst die PT „Plasmozytom“, „Plasmazellmyelom“, „Plasmazellmyelom Rezidiv“ und „Plasmazellenleukämie“) aus den Gesamtraten der UE, schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SUE und Abbrüche wegen UE herausgerechnet wurden. UE (unabhängig vom Schweregrad) traten im HLT zum finalen Datenschnitt (28.09.2020) bei 9 / 361 (2 %) Personen im Ixazomib-Arm und bei 10 / 359 (3 %) im Placebo-Arm auf. Bei allen 4 Gesamtraten hat sich die Anzahl der Patientinnen und

Patienten mit mindestens einem Ereignis nicht oder lediglich in einem geringen Ausmaß reduziert und die Ergebnisse erwiesen sich als robust.

Für die Endpunkte „UE“ (unabhängig vom Schweregrad) und „Schwere UE“ (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigte sich auf Ebene der SOC und PT ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ixazomib/LenDex im Vergleich zu Placebo/LenDex für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (HR = 0,56 (95%-KI: [0,40; 0,79]); $p < 0,001$ [UE] bzw. HR = 0,40 (95%-KI: [0,20; 0,79]); $p = 0,006$ [schwere UE]). Ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ixazomib/LenDex zeigte sich für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (HR = 1,26 (95%-KI: [1,07; 1,50]); $p = 0,006$ [UE] bzw. HR = 2,63 (95%-KI: [1,58; 4,35]); $p < 0,001$ [schwere UE]) mit dem PT „Diarrhö“ (HR = 1,27 (95%-KI: [1,02; 1,57]); $p = 0,030$ [UE] bzw. HR = 3,23 (95%-KI: [1,64; 6,37]); $p < 0,001$ [schwere UE]), die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (HR = 1,38 (95%-KI: [1,12; 1,71]); $p = 0,003$ [UE] bzw. HR = 2,82 (95%-KI: [1,26; 6,31]); $p = 0,008$ [schwere UE]) und für den PT „Thrombozytopenie“ (HR = 2,24 (95%-KI: [1,58; 3,17]); $p < 0,001$ [UE] bzw. HR = 2,22 (95%-KI: [1,40; 3,53]); $p < 0,001$ [schwere UE]). Ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ixazomib/LenDex, der sich ausschließlich für den Endpunkt „Schwere UE“ zeigte, liegt für die PT „Hypokaliämie“ (HR = 2,48 (95%-KI: [1,15; 5,34]); $p = 0,017$) und „Leukopenie“ (HR = 2,35 (95%-KI: [1,03; 5,37]); $p = 0,037$) vor. Für den Endpunkt „UE“ (unabhängig vom Schweregrad) zeigten sich für weitere Ereignisse auf PT-Ebene statistisch signifikante Unterschiede sowohl zum Vorteil (PT „Muskelkrämpfe“, „Schlaflosigkeit“, „Katarakt“) als auch zum Nachteil (PT „Übelkeit“, „Erbrechen“, „Obstipation“, „Periphere sensorische Neuropathie“) von Ixazomib/ LenDex. Für den Endpunkt „SUE“ zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen lediglich ein statistisch signifikanter Unterschied für die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ mit einem Nachteil für Ixazomib/ LenDex (HR = 2,46 (95%-KI: [1,22; 4,96]); $p = 0,009$).

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass Ereignisse der Grunderkrankung, z. B. Knochenschmerzen und Fatigue (Ermüdung), möglicherweise als UE erfasst wurden.

Für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse“ zeigte sich zum finalen Datenschnitt (28.09.2020) bei 37 (10 %) Patientinnen und Patienten des Ixazomib-Arms und 43 (12 %) des Placebo-Arms ≥ 1 bösartige Neubildung, darunter mehrheitlich nicht-hämatologische Tumore.

Insgesamt stuft die EMA das Sicherheitsprofil von Ixazomib/LenDex wegen der folgenden, häufig auftretenden Nebenwirkungen als akzeptabel ein: Gastrointestinale Ereignisse (Diarrhö, Übelkeit/ Erbrechen, Obstipation), hämatologische Ereignisse (Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie), Fatigue (Ermüdung), peripheres Ödem, Rückenschmerzen und Nasopharyngitis [10].

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

In der Endpunktkategorie „Sicherheit“ zeigte sich sowohl für UE als auch schwere UE ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Ixazomib/LenDex im Vergleich zu Placebo/LenDex in der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“. Ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Ixazomib/LenDex zeigte sich für UE und schwere UE in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ mit dem darin enthaltenen PT „Diarrhö“, im PT „Thrombozytopenie“ und in der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“. In der letztgenannten SOC zeigte sich unter Ixazomib/ LenDex gegenüber Placebo/LenDex des Weiteren ein statistisch signifikant höheres Risiko für SUE.

Das Verzerrungspotential für die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie „Sicherheit“ wird als niedrig eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Einleitung und die Überwachung der Behandlung mit Ixazomib dürfen nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Ixazomib (NINLARO®) ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patientinnen und Patienten indiziert, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.

Die Nutzenbewertung von Ixazomib basiert auf der zulassungsbegründenden Studie C16010. Es handelt sich bei der Studie C16010 um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign, in der erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiertem und/oder refraktärem multiplem Myelom, die 1–3 vorausgegangene Therapien erhalten haben, im Verhältnis 1:1 und stratifiziert nach „Anzahl vorangegangener Therapien“ (1 vs. 2 oder 3), „Vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor“ (ja vs. nein) und „ISS-Stadium zum Zeitpunkt des Screenings“ (I oder II vs. III) einer Behandlung mit Ixazomib/LenDex oder Placebo/LenDex zugeteilt wurden.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Ixazomib ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte finden sich in den entsprechenden Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 32: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020

Studie C16010 Darstellung der Ergebnisse	Ixazomib/LenDex N = 360	Placebo/LenDex N = 362	Ixazomib/LenDex vs. Placebo/LenDex	Effekt
Mortalität				
Gesamtüberleben			HR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾	
Personen mit Ereignis, n (%)	240 (67)	244 (67)	0,94 [0,78; 1,13]; 0,495	↔
Mediane Überlebenszeit (in Monaten) [95%-KI]	53,6 [49,3; 63,0]	51,6 [44,8; 59,1]		
Mortalität				
Schmerzen (BPI-SF)				
Stärkste Schmerzen (Item 3)³⁾			HR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾	
Personen mit Ereignis, n (%)	200 (56)	198 (55)	0,99 [0,81; 1,20]; 0,894	↔
Mediane Zeit bis zum Ereignis (in Monaten) [95%-KI]	10,84 [8,31; 15,01]	13,70 [8,08; 22,74]		
Geringste Schmerzen (Item 4)⁴⁾			LS-MD [95%-KI] ⁵⁾ ; p-Wert	
Werte zu Baseline, n (%) MW (SD)	349 (97) 2,08 (2,04)	352 (97) 2,06 (2,09)	-0,09 [-0,38; 0,19]; 0,595	↔
Änderung Zyklus 8, n (%) MW (SD) ⁶⁾	251 (70) -0,43 (1,83)	253 (70) -0,22 (2,02)		

Studie C16010 Darstellung der Ergebnisse	Ixazomib/LenDex N = 360	Placebo/LenDex N = 362	Ixazomib/LenDex vs. Placebo/LenDex	Effekt
<i>Durchschnittliche Schmerzen (Item 5)⁴⁾</i>			<i>LS-MD [95%-KI]⁵⁾; p-Wert</i>	
Werte zu Baseline, n (%) MW (SD)	349 (97) 3,21 (2,34)	351 (97) 3,17 (2,49)	-0,05 [-0,37; 0,27]; 0,807	↔
Änderung Zyklus 8, n (%) MW (SD) ⁶⁾	251 (70) -0,73 (2,20)	251 (70) -0,57 (2,32)		
<i>Schmerzen im Moment (Item 6)⁴⁾</i>			<i>LS-MD [95%-KI]⁵⁾; p-Wert</i>	
Werte zu Baseline, n (%) MW (SD)	348 (97) 2,68 (2,45)	352 (97) 2,65 (2,59)	-0,23 [-0,56; 0,10]; 0,251	↔
Änderung Zyklus 8, n (%) MW (SD) ⁶⁾	251 (70) -0,73 (2,37)	254 (70) -0,40 (2,60)		
<i>Schmerzinterferenz (Items 9A–9G)⁴⁾</i>			<i>LS-MD [95%-KI]⁵⁾; p-Wert</i>	
Werte zu Baseline, n (%) MW (SD)	345 (97) 2,75 (2,55)	351 (96) 2,74 (2,50)	-0,11 [-0,43; 0,20]; 0,559	↔
Änderung Zyklus 8, n (%) MW (SD) ⁶⁾	247 (69) -0,37 (2,11)	253 (70) -0,40 (2,10)		
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)⁷⁾			<i>HR [95%-KI]¹⁾; p-Wert²⁾</i>	
Personen mit Ereignis, n (%)	211 (59)	216 (60)	0,97 [0,80; 1,17]; 0,731	↔
Mediane Zeit bis zum Ereignis (in Monaten) [95%-KI]	17,05 [13,57; 28,55]	16,59 [12,91; 26,68]		
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)⁸⁾			<i>LS-MD [95%-KI]⁹⁾¹⁰⁾; p-Wert</i>	
<i>Fatigue</i>				
Werte zu Baseline, n (%) MW (SD)	356 (99) 38,4 (23,98)	360 (99) 39,5 (25,14)	-3,2 [-6,4; 0,0]; 0,049	↑ ¹¹⁾
Änderung Zyklus 8, n (%) LS-MW (SE) ⁶⁾⁹⁾	258 (72) -2,5 (1,38)	258 (71) 0,7 (1,40)		
<i>Übelkeit/Erbrechen</i>				
Werte zu Baseline, n (%) MW (SD)	356 (99) 5,0 (12,89)	360 (99) 6,0 (13,31)	-0,1 [-2,2; 2,0]; 0,908	↔
Änderung Zyklus 8, n (%) LS-MW (SE) ⁶⁾⁹⁾	258 (72) 0,6 (0,88)	258 (71) 0,7 (0,89)		
<i>Schmerzen</i>				
Werte zu Baseline, n (%) MW (SD)	356 (99) 38,0 (28,30)	360 (99) 38,5 (30,99)	-2,4 [-6,1; 1,2]; 0,192	↔
Änderung Zyklus 8, n (%) LS-MW (SE) ⁶⁾⁹⁾	257 (71) -5,1 (1,57)	258 (71) -2,6 (1,60)		
<i>Dyspnoe</i>				
Werte zu Baseline, n (%) MW (SD)	356 (99) 21,2 (26,74)	360 (99) 23,7 (26,68)	-1,4 [-5,3; 2,5]; 0,472	↔
Änderung Zyklus 8, n (%) LS-MW (SE) ⁶⁾⁹⁾	257 (71) -0,6 (1,65)	258 (71) 0,8 (1,68)		

Studie C16010 Darstellung der Ergebnisse	Ixazomib/LenDex N = 360	Placebo/LenDex N = 362	Ixazomib/LenDex vs. Placebo/LenDex	Effekt
<i>Schlaflosigkeit</i>				
Werte zu Baseline, n (%) MW (SD)	356 (99) 27,4 (31,04)	360 (99) 30,5 (31,59)	0,6 [-3,5; 4,7]; 0,777	↔
Änderung Zyklus 8, n (%) LS-MW (SE) ⁶⁾⁹⁾	258 (71) 0,3 (1,74)	256 (71) -0,3 (1,78)		
<i>Appetitverlust</i>				
Werte zu Baseline, n (%) MW (SD)	356 (99) 16,9 (25,70)	360 (99) 15,3 (25,21)	-0,9 [-4,7; 2,8]; 0,620	↔
Änderung Zyklus 8, n (%) LS-MW (SE) ⁶⁾⁹⁾	256 (71) 0,9 (1,60)	257 (71) 1,9 (1,62)		
<i>Obstipation</i>				
Werte zu Baseline, n (%) MW (SD)	355 (99) 12,2 (22,58)	360 (99) 13,5 (24,30)	-0,6 [-4,4; 3,2]; 0,760	↔
Änderung Zyklus 8, n (%) LS-MW (SE) ⁶⁾⁹⁾	253 (70) 5,0 (1,61)	257 (71) 5,6 (1,63)		
<i>Diarrhö</i>				
Werte zu Baseline, n (%) MW (SD)	355 (99) 6,3 (16,08)	360 (99) 8,1 (18,49)	1,4 [-2,9; 5,6]; 0,525	↔
Änderung Zyklus 8, n (%) LS-MW (SE) ⁶⁾⁹⁾	251 (70) 9,8 (1,79)	256 (71) 8,4 (1,81)		
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-MY20)⁸⁾			<i>LS-MD [95%-KI]⁹⁾¹⁰⁾; p-Wert</i>	
<i>Krankheitssymptome</i>				
Werte zu Baseline, n (%) MW (SD)	354 (98) 29,7 (20,85)	359 (99) 30,4 (23,07)	0,2 [-2,3; 2,8]; 0,869	↔
Änderung Zyklus 8, n (%) LS-MW (SE) ⁶⁾⁹⁾	257 (71) -6,8 (1,11)	257 (71) -7,0 (1,12)		
<i>Nebenwirkungen</i>				
Werte zu Baseline, n (%) MW (SD)	354 (98) 17,2 (14,29)	359 (99) 18,0 (14,68)	0,5 [-1,4; 2,4]; 0,612	↔
Änderung Zyklus 8, n (%) LS-MW (SE) ⁶⁾⁹⁾	256 (71) 2,6 (0,85)	257 (71) 2,1 (0,86)		
Lebensqualität				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)¹²⁾			<i>LS-MD [95%-KI]⁹⁾¹⁰⁾; p-Wert</i>	
<i>Globaler Gesundheitszustand / Globale Lebensqualität</i>				
Werte zu Baseline, n (%) MW (SD)	355 (99) 58,4 (22,60)	359 (99) 56,4 (22,12)	-0,4 [-3,3; 2,5]; 0,786	↔
Änderung Zyklus 8, n (%) LS-MW (SE) ⁶⁾⁹⁾	253 (70) 0,2 (1,25)	256 (71) 0,6 (1,27)		

Studie C16010 Darstellung der Ergebnisse	Ixazomib/LenDex N = 360	Placebo/LenDex N = 362	Ixazomib/LenDex vs. Placebo/LenDex	Effekt
<i>Körperliche Funktion</i>				
Werte zu Baseline, n (%) MW (SD)	356 (99) 70,0 (21,74)	359 (99) 67,3 (23,54)	0,8 [-1,7; 3,4]; 0,520	↔
Änderung Zyklus 8, n (%) LS-MW (SE) ^{6,9)}	258 (72) 1,8 (1,13)	258 (71) 1,0 (1,16)		
<i>Rollenfunktion</i>				
Werte zu Baseline, n (%) MW (SD)	356 (99) 68,4 (28,75)	360 (99) 64,4 (30,24)	1,3 [-2,6; 5,3]; 0,508	↔
Änderung Zyklus 8, n (%) LS-MW (SE) ^{6,9)}	258 (72) 1,2 (1,70)	258 (71) -0,1 (1,74)		
<i>Kognitive Funktion</i>				
Werte zu Baseline, n (%) MW (SD)	355 (99) 81,9 (20,42)	360 (99) 81,6 (19,79)	0,7 [-2,2; 3,6]; 0,638	↔
Änderung Zyklus 8, n (%) LS-MW (SE) ^{6,9)}	253 (70) -2,6 (1,27)	256 (71) -3,3 (1,29)		
<i>Emotionale Funktion</i>				
Werte zu Baseline, n (%) MW (SD)	355 (99) 75,1 (23,47)	360 (99) 75,3 (22,22)	3,5 [0,6; 6,0]; 0,018	↑ ¹¹⁾
Änderung Zyklus 8, n (%) LS-MW (SE) ^{6,9)}	253 (70) 2,0 (1,25)	256 (71) -1,4 (1,26)		
<i>Soziale Funktion</i>				
Werte zu Baseline, n (%) MW (SD)	354 (98) 77,9 (26,07)	360 (99) 75,3 (26,47)	2,3 [-1,3; 5,9]; 0,207	↔
Änderung Zyklus 8, n (%) LS-MW (SE) ^{6,9)}	252 (70) -2,5 (1,57)	256 (71) -4,8 (1,59)		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-MY20)¹²⁾			<i>LS-MD [95%-KI]^{9,10)}; p-Wert</i>	
<i>Körperwahrnehmung</i>				
Werte zu Baseline, n (%) MW (SD)	353 (98) 78,0 (29,26)	359 (99) 79,5 (27,23)	-1,3 [-4,9; 2,4]; 0,499	↔
Änderung Zyklus 8, n (%) LS-MW (SE) ^{6,9)}	250 (69) -3,6 (1,58)	258 (71) -2,4 (1,59)		
<i>Zukunftsperspektive</i>				
Werte zu Baseline, n (%) MW (SD)	353 (98) 57,0 (25,17)	359 (99) 60,3 (25,06)	2,8 [-0,2; 5,7]; 0,066	↔
Änderung Zyklus 8, n (%) LS-MW (SE) ^{6,9)}	251 (70) 9,5 (1,29)	258 (71) 6,7 (1,30)		

Studie C16010 Darstellung der Ergebnisse	Ixazomib/LenDex N = 360	Placebo/LenDex N = 362	Ixazomib/LenDex vs. Placebo/LenDex	Effekt
Sicherheit				
<i>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</i>			<i>HR [95%-KI]¹⁾; p-Wert²⁾</i>	
Personen mit Ereignis, n (%)	289 (80)	266 (74)	1,17 [0,99; 1,39]; 0,061	↔
Mediane Zeit bis zum Ereignis (in Monaten) [95%-KI]	4,34 [3,65; 6,34]	6,01 [4,40; 8,61]		
<i>SUE</i>			<i>HR [95%-KI]¹⁾; p-Wert²⁾</i>	
Personen mit Ereignis, n (%)	205 (57)	201 (56)	0,93 [0,77; 1,14]; 0,484	↔
Mediane Zeit bis zum Ereignis (in Monaten) [95%-KI]	19,75 [16,20; 25,23]	16,26 [13,21; 22,41]		
<i>Therapieabbrüche wegen UE</i>			<i>HR [95%-KI]¹⁾; p-Wert²⁾</i>	
Personen mit Ereignis, n (%)	140 (39)	116 (32)	1,13 [0,88; 1,46]; 0,319	↔
Mediane Zeit bis zum Ereignis (in Monaten) [95%-KI]	41,86 [33,74; 61,21]	44,35 [35,25; 60,06]		
<i>UE von besonderem Interesse</i>				
Personen mit ≥ 1 sekundären Primärtumor, n (%) ¹⁴⁾	37 (10)	43 (12)	k. A.	n. b.

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

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

³⁾ Zeit bis zur 1. Verschlechterung, definiert als erstmalige Zunahme des Scores um mindestens 2 Punkte.

⁴⁾ Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten weniger Schmerz, negative Effekte (Intervention – Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.

⁵⁾ MMRM mit Behandlung, Visite, Interaktionsterm Behandlung x Visite, Baseline-Wert und den 3 Stratifizierungsfaktoren „Anzahl vorangegangener Therapien“ (1 vs. 2 oder 3), „Vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor“ (ja vs. nein) und „ISS-Stadium zum Zeitpunkt des Screenings“ (I oder II vs. III) als Kovariaten, Differenz der mittleren Änderung zu Zyklus 8 gegenüber Baseline zwischen den Behandlungsgruppen.

⁶⁾ Mittlere Änderung zu Zyklus 8 gegenüber Baseline pro Behandlungsgruppe.

⁷⁾ Zeit bis zur 1. Verschlechterung, definiert als erstmalige Abnahme des Scores um mindestens 15 Punkte.

⁸⁾ niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik, negative Effekte (Intervention – Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.

⁹⁾ MMRM mit Behandlung, Visite, Interaktionsterm Behandlung x Visite, Baseline-Wert und den 3 Stratifizierungsfaktoren „Anzahl vorangegangener Therapien“ (1 vs. 2 oder 3), „Vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor“ (ja vs. nein) und „ISS-Stadium zum Zeitpunkt des Screenings“ (I oder II vs. III) als Kovariaten.

¹⁰⁾ Differenz der mittleren Änderung zu Zyklus 8 gegenüber Baseline zwischen den Behandlungsgruppen.

¹¹⁾ Der pU gibt zur Bewertung der Relevanz keine SMD in Form von Hedges' g an.

¹²⁾ Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besserer Gesundheitszustand / bessere Lebensqualität, positive Effekte (Intervention – Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.

¹³⁾ Die Auswertungen erfolgten auf Basis der Sicherheitspopulation, die alle Patientinnen und Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Ixazomib/LenDex: n = 361 und Placebo/LenDex: n = 359).

¹⁴⁾ Angaben zur Lokalisation finden sich in Kapitel 3.5.

Abkürzungen: BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; Dex: Dexamethason; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma 20; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Len: Lenalidomid; LS: Least Square; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; n. b.: nicht bestimmbar; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al.** The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the national cancer institute* 1993;85:365-376.
2. **Atkinson TM, Mendoza TR, Sit L, Passik S, Scher HI, Cleeland C, et al.** The Brief Pain Inventory and its "pain at its worst in the last 24 hours" item: clinical trial endpoint considerations. *Pain Med* 2010;11(3):337-346.
3. **Cleeland CS.** The Brief Pain Inventory User Guide [online]. Houston (USA): University of Texas M. D. Anderson Cancer Center; 2009. [Zugriff: 09.12.2021]. URL: https://www.mdanderson.org/documents/Departments-and-Divisions/Symptom-Research/BPI_UserGuide.pdf.
4. **Cleeland CS, Nakamura Y, Mendoza TR, Edwards KR, Douglas J, Serlin RC.** Dimensions of the impact of cancer pain in a four country sample: new information from multidimensional scaling. *Pain* 1996;67(2-3):267-273.
5. **Cleeland CS, Ryan KM.** Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singap* 1994;23(2):129-138.
6. **Cocks K, Cohen D, Wisløff F, Sezer O, Lee S, Hippe E, et al.** An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-MY20) in assessing the quality of life of patients with multiple myeloma. *European Journal of Cancer* 2007;43:1670-1678.
7. **Daut RL, Cleeland CS, Flanery RC.** Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. *Pain* 1983;17(2):197-210.
8. **Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al.** International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467-1473.
9. **Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT, et al.** Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain* 2008;9(2):105-121.
10. **European Medicines Agency (EMA).** Ninlaro (Ixazomib): European public assessment report EMEA/H/C/003844/0000 [online]. 15.09.2016. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 14.12.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ninlaro-epar-public-assessment-report_en.pdf.
11. **Food and Drug Administration (FDA), Oncology Center of Excellence, Center for Biologics Evaluation and Research, Center for Drug Evaluation and Research.** Guidance for industry: clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics [online]. 05.07.2020. Bethesda (USA): Food and Drug Administration (FDA); 2018. [Zugriff: 14.12.2021]. URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics>.

12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ixazomib vom 06. Juli 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 09.12.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2994/2017-07-06_AM-RL-XII_Ixazomib_D-272_BAnz.pdf.
13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ixazomib vom 5. November 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 09.12.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4532/2020-11-05_AM-RL-XII_Ixazomib_D-272_BAnz.pdf.
14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ixazomib vom 5. September 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 09.12.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3945/2019-09-05_AM-RL-XII_Ixazomib_D-272_BAnz.pdf.
15. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ixazomib vom 06. Juli 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 09.12.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4454/2017-07-06_AM-RL-XII_Ixazomib_D-272_TrG.pdf.
16. **Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S.** Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *J Clin Oncol* 1995;13(5):1249-1254.
17. **Kvam AK, Fayers PM, Wisloff F.** Responsiveness and minimal important score differences in quality-of-life questionnaires: a comparison of the EORTC QLQ-C30 cancer-specific questionnaire to the generic utility questionnaires EQ-5D and 15D in patients with multiple myeloma. *European journal of haematology* 2011;87:330-337.
18. **Millennium Pharmaceuticals.** A phase 3, randomized, double-blind, multicenter study comparing oral MLN9708 plus lenalidomide and dexamethasone vs. placebo plus lenalidomide and dexamethasone in adult patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma, C16010; Clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.
19. **Millennium Pharmaceuticals.** A phase 3, randomized, double-blind, multicenter study comparing oral MLN9708 plus lenalidomide and dexamethasone vs. placebo plus lenalidomide and dexamethasone in adult patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma, C16010; Clinical study report Addendum 1 [unveröffentlicht]. 2016.
20. **Millennium Pharmaceuticals.** A phase 3, randomized, double-blind, multicenter study comparing oral MLN9708 plus lenalidomide and dexamethasone vs. placebo plus lenalidomide and dexamethasone in adult patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma, C16010; Statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 16.12.2014.

21. **Millennium Pharmaceuticals.** A phase 3, randomized, double-blind, multicenter study comparing oral MLN9708 plus lenalidomide and dexamethasone vs. placebo plus lenalidomide and dexamethasone in adult patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma; C16010; Clinical study protocol Amendment 6 [unveröffentlicht]. 02.12.2016.
22. **Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J.** Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998;16(1):139-144.
23. **Rajkumar SV, Harousseau J-L, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al.** Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 2011;117:4691-4695.
24. **Richardson PG, Kumar SK, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, et al.** Final overall survival analysis of the TOURMALINE-MM1 phase III trial of Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology* 2021;39(22):2430-2442.
25. **Takeda.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Ixazomib: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 2021.
26. **Takeda.** Ninlaro; 2,3 mg / 3 mg / 4 mg Hartkapseln [online]. 11.2021. Berlin (GER). [Zugriff: 14.12.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. **Takeda.** A phase 3, randomized, double-blind, multicenter study comparing oral MLN9708 plus lenalidomide and dexamethasone vs. placebo plus lenalidomide and dexamethasone in adult patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma; C16010; Clinical study report addendum 2. 09.04.2021.
28. **Turk DC, Dworkin RH, Allen RR, Bellamy N, Brandenburg N, Carr DB, et al.** Core outcome domains for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 2003;106(3):337-345.
29. **Wisløff F, Eika S, Hippe E, Hjorth M, Holmberg E, Kaasa S, et al.** Measurement of health-related quality of life in multiple myeloma. Nordic Myeloma Study Group. *Br J Haematol* 1996;92(3):604-613.

Anhang

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 33: UE, die bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm oder bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und mit einer Inzidenz von $\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; Sicherheitspopulation

Studie C16010 UE (unabhängig vom Schweregrad)	Ixazomib/LenDex N = 361	Placebo/LenDex N = 359	Ixazomib/LenDex vs. Placebo/LenDex
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	<i>Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Patienten mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]¹⁾ p-Wert²⁾³⁾</i>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3,21 [2,45; 3,77] 290 (80)	4,20 [3,27; 5,39] 280 (78)	1,12 [0,95; 1,32] 0,187
Infektionen der oberen Atemwege	77,92 [40,07; n. b.] 98 (27)	71,67 [60,03; n. b.] 84 (23)	1,18 [0,88; 1,59] 0,265
Nasopharyngitis	n. e. [n. b.; n. b.] 90 (25)	n. e. [56,53; n. b.] 86 (24)	1,06 [0,79; 1,43] 0,688
Sinusitis	n. e. [n. b.; n. b.] 25 (7)	n. e. [n. b.; n. b.] 21 (6)	1,09 [0,61; 1,96] 0,768
Pharyngitis	n. e. [n. b.; n. b.] 17 (5)	n. e. [n. b.; n. b.] 22 (6)	0,71 [0,38; 1,34] 0,291
Rhinitis	n. e. [n. b.; n. b.] 9 (2)	n. e. [n. b.; n. b.] 15 (4)	0,57 [0,25; 1,31] 0,183
Pneumonie	69,65 [58,38; n. b.] 81 (22)	n. e. [n. b.; n. b.] 71 (20)	1,07 [0,77; 1,47] 0,691
Bronchitis	n. e. [60,07; n. b.] 78 (22)	n. e. [n. b.; n. b.] 60 (17)	1,25 [0,89; 1,76] 0,193
Infektion der unteren Atemwege	n. e. [n. b.; n. b.] 19 (5)	n. e. [n. b.; n. b.] 21 (6)	0,70 [0,37; 1,33] 0,271
Harnwegsinfektion	n. e. [n. b.; n. b.] 44 (12)	n. e. [n. b.; n. b.] 40 (11)	1,05 [0,68; 1,61] 0,843
Zystitis	n. e. [n. b.; n. b.] 15 (4)	n. e. [n. b.; n. b.] 3 (1)	4,67 [1,35; 16,16] 0,008
Atemwegsinfektion	n. e. [n. b.; n. b.] 24 (7)	n. e. [n. b.; n. b.] 34 (9)	0,63 [0,37; 1,08] 0,089
Herpes Zoster	n. e. [n. b.; n. b.] 22 (6)	n. e. [n. b.; n. b.] 10 (3)	2,16 [1,02; 4,56] 0,040
Oraler Herpes	n. e. [n. b.; n. b.] 17 (5)	n. e. [n. b.; n. b.] 11 (3)	1,53 [0,71; 3,27] 0,271
Konjunktivitis	n. e. [n. b.; n. b.] 33 (9)	n. e. [n. b.; n. b.] 10 (3)	3,10 [1,52; 6,31] 0,001
Gastroenteritis	n. e. [n. b.; n. b.] 30 (8)	n. e. [n. b.; n. b.] 18 (5)	1,60 [0,88; 2,88] 0,118
Influenza	n. e. [n. b.; n. b.] 33 (9)	n. e. [n. b.; n. b.] 31 (9)	1,02 [0,62; 1,68] 0,936
Zellulitis	n. e. [n. b.; n. b.] 12 (3)	n. e. [n. b.; n. b.] 7 (2)	1,69 [0,66; 4,29] 0,267

Studie C16010 UE (unabhängig vom Schweregrad)	Ixazomib/LenDex N = 361	Placebo/LenDex N = 359	Ixazomib/LenDex vs. Placebo/LenDex
<i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	<i>Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Patienten mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]¹⁾ p-Wert²⁾³⁾</i>
Orale Candidose	n. e. [n. b.; n. b.] 17 (5)	n. e. [n. b.; n. b.] 19 (5)	0,77 [0,40; 1,49] 0,441
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1,32 [0,86; 1,72] 280 (78)	2,81 [1,79; 4,00] 257 (72)	1,26 [1,07; 1,50] 0,006
Diarrhö	19,87 [12,40; 24,40] 188 (52)	27,74 [18,58; 41,82] 154 (43)	1,27 [1,02; 1,57] 0,030
Übelkeit	n. e. [70,51; n. b.] 114 (32)	n. e. [73,42; n. b.] 83 (23)	1,38 [1,04; 1,83] 0,025
Erbrechen	n. e. [n. b.; n. b.] 93 (26)	n. e. [n. b.; n. b.] 47 (13)	2,13 [1,50; 3,03] < 0,0001
Obstipation	n. e. [n. b.; n. b.] 126 (35)	n. e. [n. b.; n. b.] 99 (28)	1,34 [1,03; 1,74] 0,030
Gastroösophageale Refluxerkrankung	n. e. [n. b.; n. b.] 16 (4)	n. e. [n. b.; n. b.] 13 (4)	1,26 [0,61; 2,62] 0,538
Abdominalschmerz	n. e. [n. b.; n. b.] 37 (10)	n. e. [n. b.; n. b.] 36 (10)	0,98 [0,62; 1,57] 0,947
Schmerzen Oberbauch	n. e. [n. b.; n. b.] 26 (7)	n. e. [n. b.; n. b.] 17 (5)	1,56 [0,85; 2,87] 0,152
Dyspepsie	n. e. [n. b.; n. b.] 33 (9)	n. e. [n. b.; n. b.] 31 (9)	1,03 [0,63; 1,69] 0,897
Mundulzeration	n. e. [n. b.; n. b.] 14 (4)	n. e. [n. b.; n. b.] 11 (3)	1,22 [0,55; 2,70] 0,620
Stomatitis	n. e. [n. b.; n. b.] 12 (3)	n. e. [n. b.; n. b.] 14 (4)	0,86 [0,40; 1,85] 0,692
Abdominale Beschwerden	n. e. [n. b.; n. b.] 13 (4)	n. e. [n. b.; n. b.] 8 (2)	1,69 [0,70; 4,09] 0,236
Mundtrockenheit	n. e. [n. b.; n. b.] 16 (4)	n. e. [n. b.; n. b.] 25 (7)	0,61 [0,32; 1,14] 0,115
Hämorrhoiden	n. e. [n. b.; n. b.] 13 (4)	n. e. [n. b.; n. b.] 13 (4)	0,96 [0,44; 2,07] 0,908
Bauch aufgetrieben	n. e. [n. b.; n. b.] 11 (3)	n. e. [n. b.; n. b.] 7 (2)	1,58 [0,61; 4,07] 0,342
Zahnschmerzen	n. e. [n. b.; n. b.] 14 (4)	n. e. [n. b.; n. b.] 16 (4)	0,86 [0,42; 1,77] 0,689
Gastritis	n. e. [n. b.; n. b.] 12 (3)	n. e. [n. b.; n. b.] 4 (1)	2,61 [0,83; 8,19] 0,089
Karies	n. e. [n. b.; n. b.] 8 (2)	n. e. [n. b.; n. b.] 11 (3)	0,69 [0,28; 1,71] 0,418
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4,03 [2,74; 5,59] 247 (68)	3,60 [2,31; 6,38] 236 (66)	0,99 [0,83; 1,19] 0,922
Ermüdung	n. e. [61,59; n. b.] 114 (32)	n. e. [68,89; n. b.] 103 (29)	1,08 [0,83; 1,41] 0,576
Asthenie	n. e. [n. b.; n. b.] 63 (17)	n. e. [72,10; n. b.] 66 (18)	0,91 [0,64; 1,29] 0,592

Studie C16010 UE (unabhängig vom Schweregrad)	Ixazomib/LenDex N = 361	Placebo/LenDex N = 359	Ixazomib/LenDex vs. Placebo/LenDex
<i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	<i>Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Patienten mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]¹⁾ p-Wert²⁾³⁾</i>
Unwohlsein	n. e. [n. b.; n. b.] 17 (5)	n. e. [n. b.; n. b.] 12 (3)	1,37 [0,66; 2,88] 0,399
Ödem peripher	n. e. [58,61; n. b.] 97 (27)	n. e. [75,24; n. b.] 76 (21)	1,31 [0,97; 1,76] 0,083
Fieber	n. e. [n. b.; n. b.] 65 (18)	n. e. [n. b.; n. b.] 80 (22)	0,73 [0,53; 1,02] 0,064
Grippeähnliche Erkrankung	n. e. [n. b.; n. b.] 25 (7)	n. e. [n. b.; n. b.] 15 (4)	1,62 [0,85; 3,08] 0,140
Periphere Schwellung	n. e. [n. b.; n. b.] 21 (6)	n. e. [n. b.; n. b.] 7 (2)	2,94 [1,25; 6,94] 0,010
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	n. e. [n. b.; n. b.] 12 (3)	n. e. [n. b.; n. b.] 10 (3)	1,13 [0,49; 2,63] 0,770
Schmerz	n. e. [n. b.; n. b.] 11 (3)	n. e. [n. b.; n. b.] 10 (3)	1,04 [0,44; 2,46] 0,936
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	6,74 [5,42; 8,82] 245 (68)	5,52 [3,11; 7,70] 245 (68)	0,90 [0,76; 1,08] 0,260
Rückenschmerzen	n. e. [44,73; n. b.] 99 (27)	73,85 [40,83; n. b.] 85 (24)	1,13 [0,85; 1,52] 0,400
Schmerz in einer Extremität	n. e. [n. b.; n. b.] 55 (15)	n. e. [n. b.; n. b.] 41 (11)	1,27 [0,84; 1,91] 0,253
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	n. e. [n. b.; n. b.] 37 (10)	n. e. [n. b.; n. b.] 35 (10)	1,05 [0,66; 1,68] 0,829
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	n. e. [n. b.; n. b.] 34 (9)	n. e. [n. b.; n. b.] 39 (11)	0,78 [0,49; 1,24] 0,288
Nackenschmerzen	n. e. [n. b.; n. b.] 15 (4)	n. e. [n. b.; n. b.] 21 (6)	0,68 [0,35; 1,33] 0,258
Muskelspasmen	n. e. [n. b.; n. b.] 70 (19)	n. e. [n. b.; n. b.] 102 (28)	0,63 [0,47; 0,86] 0,003
Arthralgie	n. e. [n. b.; n. b.] 60 (17)	n. e. [81,85; n. b.] 52 (14)	1,09 [0,75; 1,58] 0,659
Gelenkschwellung	n. e. [n. b.; n. b.] 12 (3)	n. e. [n. b.; n. b.] 4 (1)	2,35 [0,75; 7,38] 0,131
Knochenschmerzen	n. e. [n. b.; n. b.] 34 (9)	n. e. [n. b.; n. b.] 34 (9)	0,95 [0,59; 1,53] 0,840
Wirbelsäulenschmerz	n. e. [n. b.; n. b.] 11 (3)	n. e. [n. b.; n. b.] 11 (3)	0,95 [0,41; 2,20] 0,910
Myalgie	n. e. [n. b.; n. b.] 22 (6)	n. e. [n. b.; n. b.] 16 (4)	1,37 [0,72; 2,62] 0,337
Muskuläre Schwäche	n. e. [n. b.; n. b.] 21 (6)	n. e. [n. b.; n. b.] 27 (8)	0,72 [0,41; 1,29] 0,270
Osteoarthrose	n. e. [n. b.; n. b.] 9 (2)	n. e. [n. b.; n. b.] 14 (4)	0,63 [0,28; 1,41] 0,256
Pathologische Fraktur	n. e. [82,15; n. b.] 15 (4)	n. e. [71,21; n. b.] 11 (3)	1,00 [0,60; 1,64] 0,983

Studie C16010 UE (unabhängig vom Schweregrad)	Ixazomib/LenDex N = 361	Placebo/LenDex N = 359	Ixazomib/LenDex vs. Placebo/LenDex
<i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	<i>Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Patienten mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]¹⁾ p-Wert²⁾³⁾</i>
Erkrankungen des Nervensystems	5,82 [4,03; 9,06] 236 (65)	7,97 [5,59; 11,21] 217 (60)	1,10 [0,91; 1,32] 0,317
Periphere sensorische Neuropathie	n. e. [68,13; n. b.] 88 (24)	n. e. [n. b.; n. b.] 61 (17)	1,49 [1,07; 2,06] 0,017
Periphere Neuropathie	n. e. [n. b.; n. b.] 35 (10)	n. e. [n. b.; n. b.] 26 (7)	1,26 [0,76; 2,10] 0,371
Polyneuropathie	n. e. [n. b.; n. b.] 16 (4)	n. e. [n. b.; n. b.] 6 (2)	2,66 [1,04; 6,81] 0,034
Schwindelgefühl	n. e. [n. b.; n. b.] 58 (16)	n. e. [73,42; n. b.] 43 (12)	1,33 [0,89; 1,97] 0,161
Dysgeusie	n. e. [n. b.; n. b.] 23 (6)	n. e. [n. b.; n. b.] 15 (4)	1,49 [0,77; 2,86] 0,230
Geschmacksstörung	n. e. [n. b.; n. b.] 10 (3)	n. e. [n. b.; n. b.] 14 (4)	0,69 [0,31; 1,56] 0,370
Kopfschmerzen	n. e. [n. b.; n. b.] 54 (15)	n. e. [80,56; n. b.] 56 (16)	0,93 [0,64; 1,35] 0,685
Parästhesie	n. e. [n. b.; n. b.] 33 (9)	n. e. [n. b.; n. b.] 19 (5)	1,74 [0,99; 3,07] 0,053
Hypästhesie	n. e. [n. b.; n. b.] 11 (3)	n. e. [n. b.; n. b.] 14 (4)	0,77 [0,35; 1,70] 0,515
Synkope	n. e. [n. b.; n. b.] 15 (4)	n. e. [n. b.; n. b.] 13 (4)	1,02 [0,48; 2,19] 0,956
Somnolenz	n. e. [n. b.; n. b.] 14 (4)	n. e. [n. b.; n. b.] 11 (3)	1,28 [0,58; 2,83] 0,534
Tremor	n. e. [n. b.; n. b.] 22 (6)	n. e. [n. b.; n. b.] 38 (11)	0,55 [0,33; 0,93] 0,024
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	13,88 [10,21; 20,63] 209 (58)	17,98 [13,32; 22,61] 187 (52)	1,12 [0,92; 1,37] 0,258
Anämie	69,19 [47,77; 82,64] 125 (35)	n. b. [47,44; n. b.] 110 (31)	1,07 [0,83; 1,39] 0,604
Neutropenie	86,64 [65,69; n. b.] 112 (31)	n. b. [56,96; n. b.] 99 (28)	1,13 [0,86; 1,48] 0,375
Febrile Neutropenie	n. e. [n. b.; n. b.] 3 (< 1)	n. e. [n. b.; n. b.] 11 (3)	0,27 [0,08; 0,97] 0,032
Thrombozytopenie	n. e. [n. b.; n. b.] 100 (28)	n. e. [n. b.; n. b.] 47 (13)	2,24 [1,58; 3,17] < 0,0001
Leukopenie	n. e. [n. b.; n. b.] 28 (8)	n. e. [n. b.; n. b.] 19 (5)	1,51 [0,84; 2,69] 0,162
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	12,26 [7,47; 21,39] 196 (54)	25,52 [18,08; 39,37] 152 (42)	1,38 [1,12; 1,71] 0,003
Ausschlag makulo-papulös	n. e. [n. b.; n. b.] 34 (9)	n. e. [n. b.; n. b.] 15 (4)	2,45 [1,31; 4,57] 0,004
Makulöser Ausschlag	n. e. [n. b.; n. b.] 26 (7)	n. e. [n. b.; n. b.] 29 (8)	0,87 [0,51; 1,48] 0,616

Studie C16010 UE (unabhängig vom Schweregrad)	Ixazomib/LenDex N = 361	Placebo/LenDex N = 359	Ixazomib/LenDex vs. Placebo/LenDex
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	<i>Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Patienten mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]¹⁾ p-Wert²⁾³⁾</i>
Ausschlag	n. e. [n. b.; n. b.] 21 (6)	n. e. [n. b.; n. b.] 11 (3)	1,92 [0,92; 3,98] 0,076
Erythematöser Hautausschlag	n. e. [n. b.; n. b.] 12 (3)	n. e. [n. b.; n. b.] 4 (1)	3,02 [0,97; 9,36] 0,044
Ausschlag papulös	n. e. [n. b.; n. b.] 12 (3)	n. e. [n. b.; n. b.] 3 (< 1)	3,94 [1,11; 13,97] 0,022
Pruritus	n. e. [n. b.; n. b.] 45 (12)	n. e. [n. b.; n. b.] 32 (9)	1,38 [0,87; 2,17] 0,167
Trockene Haut	n. e. [n. b.; n. b.] 14 (4)	n. e. [n. b.; n. b.] 15 (4)	0,95 [0,46; 1,97] 0,890
Erythem	n. e. [n. b.; n. b.] 22 (6)	n. e. [n. b.; n. b.] 13 (4)	1,63 [0,82; 3,24] 0,162
Hyperhidrosis	n. e. [n. b.; n. b.] 14 (4)	n. e. [n. b.; n. b.] 18 (5)	0,69 [0,34; 1,41] 0,309
Nächtliche Schweißausbrüche	n. e. [n. b.; n. b.] 6 (2)	n. e. [n. b.; n. b.] 12 (3)	0,50 [0,19; 1,32] 0,153
Ekchymose	n. e. [n. b.; n. b.] 10 (3)	n. e. [n. b.; n. b.] 3 (< 1)	3,03 [0,83; 11,06] 0,078
Hautulkus	n. e. [n. b.; n. b.] 11 (3)	n. e. [n. b.; n. b.] 5 (1)	2,13 [0,74; 6,16] 0,153
Alopecia	n. e. [n. b.; n. b.] 4 (1)	n. e. [n. b.; n. b.] 10 (3)	0,40 [0,13; 1,28] 0,111
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16,73 [12,79; 27,54] 178 (49)	19,64 [13,52; 28,43] 170 (47)	1,00 [0,81; 1,23] 0,969
Husten	n. e. [85,06; n. b.] 73 (20)	n. e. [71,31; n. b.] 65 (18)	1,11 [0,79; 1,55] 0,547
Husten mit Auswurf	n. e. [n. b.; n. b.] 9 (2)	n. e. [n. b.; n. b.] 16 (4)	0,53 [0,23; 1,20] 0,120
Dyspnoe	n. e. [n. b.; n. b.] 45 (12)	n. e. [n. b.; n. b.] 43 (12)	0,98 [0,65; 1,50] 0,934
Belastungsdyspnoe	n. e. [n. b.; n. b.] 17 (5)	n. e. [n. b.; n. b.] 24 (7)	0,60 [0,32; 1,13] 0,107
Schmerzen im Oropharynx	n. e. [n. b.; n. b.] 16 (4)	n. e. [n. b.; n. b.] 21 (6)	0,72 [0,38; 1,39] 0,330
Rhinorrhö	n. e. [n. b.; n. b.] 13 (4)	n. e. [n. b.; n. b.] 6 (2)	2,01 [0,76; 5,34] 0,153
Dysphonie	n. e. [n. b.; n. b.] 7 (2)	n. e. [n. b.; n. b.] 21 (6)	0,32 [0,14; 0,76] 0,006
Epistaxis	n. e. [n. b.; n. b.] 20 (6)	n. e. [n. b.; n. b.] 17 (5)	1,09 [0,57; 2,08] 0,797
Schluckauf	n. e. [n. b.; n. b.] 11 (3)	n. e. [n. b.; n. b.] 8 (2)	1,38 [0,55; 3,42] 0,489
Lungenembolie	n. e. [n. b.; n. b.] 10 (3)	n. e. [n. b.; n. b.] 10 (3)	0,97 [0,41; 2,35] 0,954

Studie C16010 UE (unabhängig vom Schweregrad)	Ixazomib/LenDex N = 361	Placebo/LenDex N = 359	Ixazomib/LenDex vs. Placebo/LenDex
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	<i>Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Patienten mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]¹⁾ p-Wert²⁾³⁾</i>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	33,22 [23,47; 40,96] 155 (43)	37,02 [22,98; 51,04] 145 (40)	1,04 [0,83; 1,30] 0,753
Hypokaliämie	n. e. [n. b.; n. b.] 61 (17)	n. e. [73,09; n. b.] 51 (14)	1,14 [0,78; 1,66] 0,508
Appetit vermindert	n. e. [n. b.; n. b.] 51 (14)	n. e. [n. b.; n. b.] 42 (12)	1,20 [0,79; 1,80] 0,392
Hypokalzämie	n. e. [n. b.; n. b.] 24 (7)	n. e. [n. b.; n. b.] 21 (6)	1,11 [0,62; 2,01] 0,717
Hyperglykämie	n. e. [n. b.; n. b.] 18 (5)	n. e. [n. b.; n. b.] 24 (7)	0,73 [0,39; 1,34] 0,302
Hypomagnesämie	n. e. [n. b.; n. b.] 18 (5)	n. e. [n. b.; n. b.] 26 (7)	0,64 [0,35; 1,17] 0,147
Hypophosphatämie	n. e. [n. b.; n. b.] 9 (2)	n. e. [n. b.; n. b.] 14 (4)	0,58 [0,25; 1,34] 0,196
Diabetes mellitus	n. e. [n. b.; n. b.] 6 (2)	n. e. [n. b.; n. b.] 13 (4)	0,43 [0,16; 1,14] 0,082
Psychiatrische Erkrankungen	46,21 [27,24; n. b.] 144 (40)	24,63 [16,56; 58,61] 157 (44)	0,82 [0,66; 1,04] 0,094
Schlaflosigkeit	n. e. [84,56; n. b.] 82 (23)	n. e. [58,61; n. b.] 106 (30)	0,72 [0,54; 0,96] 0,024
Angst	n. e. [n. b.; n. b.] 18 (5)	n. e. [n. b.; n. b.] 23 (6)	0,71 [0,39; 1,31] 0,273
Agitiertheit	n. e. [n. b.; n. b.] 12 (3)	n. e. [n. b.; n. b.] 15 (4)	0,81 [0,38; 1,72] 0,575
Stimmungsänderung	n. e. [n. b.; n. b.] 12 (3)	n. e. [n. b.; n. b.] 21 (6)	0,56 [0,28; 1,15] 0,109
Reizbarkeit	n. e. [n. b.; n. b.] 9 (2)	n. e. [n. b.; n. b.] 10 (3)	0,86 [0,35; 2,13] 0,750
Depression	n. e. [n. b.; n. b.] 20 (6)	n. e. [n. b.; n. b.] 18 (5)	1,04 [0,55; 1,98] 0,897
Verwirrheitszustand	n. e. [n. b.; n. b.] 14 (4)	n. e. [n. b.; n. b.] 13 (4)	0,96 [0,45; 2,10] 0,924
Untersuchungen	38,88 [28,73; 68,53] 144 (40)	43,54 [28,46; 61,19] 127 (35)	1,10 [0,86; 1,39] 0,450
Gewicht erniedrigt	n. e. [n. b.; n. b.] 36 (10)	n. e. [n. b.; n. b.] 28 (8)	1,23 [0,75; 2,02] 0,422
Gewicht erhöht	n. e. [n. b.; n. b.] 11 (3)	n. e. [n. b.; n. b.] 10 (3)	1,09 [0,46; 2,56] 0,853
Neutrophilenzahl erniedrigt	n. e. [n. b.; n. b.] 26 (7)	n. e. [n. b.; n. b.] 28 (8)	0,87 [0,51; 1,49] 0,606
Leukozytenzahl erniedrigt	n. e. [n. b.; n. b.] 10 (3)	n. e. [n. b.; n. b.] 13 (4)	0,78 [0,34; 1,77] 0,547
Lymphozytenzahl erniedrigt	n. e. [n. b.; n. b.] 8 (2)	n. e. [n. b.; n. b.] 10 (3)	0,79 [0,31; 2,01] 0,623

Studie C16010 UE (unabhängig vom Schweregrad)	Ixazomib/LenDex N = 361	Placebo/LenDex N = 359	Ixazomib/LenDex vs. Placebo/LenDex
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	<i>Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Patienten mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]¹⁾ p-Wert²⁾³⁾</i>
Thrombozytenzahl vermindert	n. e. [n. b.; n. b.] 37 (10)	n. e. [n. b.; n. b.] 22 (6)	1,64 [0,97; 2,78] 0,064
Kreatinin im Blut erhöht	n. e. [n. b.; n. b.] 14 (4)	n. e. [n. b.; n. b.] 15 (4)	0,82 [0,39; 1,72] 0,602
Alanin-Aminotransferase erhöht	n. e. [n. b.; n. b.] 9 (2)	n. e. [n. b.; n. b.] 14 (4)	0,62 [0,27; 1,44] 0,261
Augenerkrankungen	32,23 [24,26; 45,06] 130 (36)	35,34 [28,50; 39,34] 106 (30)	1,23 [0,95; 1,60] 0,112
Katarakt	n. e. [n. b.; n. b.] 54 (15)	41,26 [36,20; n. b.] 66 (18)	0,69 [0,48; 0,99] 0,044
Sehen verschwommen	n. e. [n. b.; n. b.] 26 (7)	n. e. [n. b.; n. b.] 18 (5)	1,49 [0,82; 2,73] 0,189
Trockenes Auge	n. e. [n. b.; n. b.] 22 (6)	n. e. [n. b.; n. b.] 6 (2)	3,38 [1,37; 8,38] 0,005
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	42,58 [29,69; 57,36] 116 (32)	35,97 [26,68; 57,09] 111 (31)	0,91 [0,71; 1,16] 0,443
Sturz	n. e. [n. b.; n. b.] 36 (10)	n. e. [72,36; n. b.] 41 (11)	0,79 [0,50; 1,24] 0,303
Kontusion	n. e. [n. b.; n. b.] 23 (6)	n. e. [n. b.; n. b.] 23 (6)	0,94 [0,52; 1,67] 0,822
Zahnfraktur	n. e. [n. b.; n. b.] 14 (4)	n. e. [n. b.; n. b.] 7 (2)	1,80 [0,72; 4,50] 0,202
Verletzung der Gliedmaßen	n. e. [n. b.; n. b.] 11 (3)	n. e. [n. b.; n. b.] 3 (1)	3,40 [0,94; 12,26] 0,047
Wirbelsäulenkompressionsfraktur	n. e. [n. b.; n. b.] 6 (2)	n. e. [n. b.; n. b.] 15 (4)	0,33 [0,14; 0,75] 0,005
Gefäßerkrankungen	n. b. [44,79; n. b.] 100 (28)	65,42 [45,79; n. b.] 100 (28)	0,95 [0,72; 1,26] 0,724
Hypertension	n. e. [n. b.; n. b.] 29 (8)	n. e. [n. b.; n. b.] 27 (8)	0,97 [0,57; 1,66] 0,922
Hypotension	n. e. [n. b.; n. b.] 19 (5)	n. e. [n. b.; n. b.] 17 (5)	1,04 [0,54; 2,01] 0,911
Tiefe Venenthrombose	n. e. [n. b.; n. b.] 15 (4)	n. e. [n. b.; n. b.] 24 (7)	0,62 [0,32; 1,20] 0,153
Flush	n. e. [n. b.; n. b.] 8 (2)	n. e. [n. b.; n. b.] 13 (4)	0,62 [0,26; 1,50] 0,288
Herzerkrankungen	n. e. [n. b.; n. b.] 76 (21)	n. e. [67,17; n. b.] 76 (21)	0,92 [0,67; 1,27] 0,613
Vorhofflimmern	n. e. [n. b.; n. b.] 21 (6)	n. e. [n. b.; n. b.] 23 (6)	0,76 [0,42; 1,38] 0,360
Palpitationen	n. e. [n. b.; n. b.] 10 (3)	n. e. [n. b.; n. b.] 8 (2)	1,27 [0,50; 3,22] 0,616

Studie C16010 UE (unabhängig vom Schweregrad)	Ixazomib/LenDex N = 361	Placebo/LenDex N = 359	Ixazomib/LenDex vs. Placebo/LenDex
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Patienten mit Ereignis, n (%)	HR [95%-KI] ¹⁾ p-Wert ²⁾³⁾
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	n. e. [n. b.; n. b.] 57 (16)	n. e. [50,31; n. b.] 88 (25)	0,56 [0,40; 0,79] < 0,001
Akute Nierenschädigung	n. e. [n. b.; n. b.] 9 (2)	n. e. [n. b.; n. b.] 14 (4)	0,58 [0,26; 1,34] 0,197
Nierenversagen	n. e. [n. b.; n. b.] 9 (2)	n. e. [n. b.; n. b.] 11 (3)	0,75 [0,31; 1,82] 0,516
Chronische Nierenerkrankung	n. e. [n. b.; n. b.] 4 (1)	n. e. [n. b.; n. b.] 17 (5)	0,23 [0,08; 0,69] 0,004
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	90,88 [77,52; n. b.] 45 (12)	74,78 [58,28; n. b.] 57 (16)	0,71 [0,49; 1,02] 0,066
Plattenepithelkarzinom der Haut	n. e. [n. b.; n. b.] 8 (2)	n. e. [n. b.; n. b.] 10 (3)	0,75 [0,30; 1,89] 0,538
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	n. e. [n. b.; n. b.] 38 (11)	n. e. [n. b.; n. b.] 38 (11)	0,96 [0,61; 1,51] 0,868
Vertigo	n. e. [n. b.; n. b.] 14 (4)	n. e. [n. b.; n. b.] 14 (4)	0,97 [0,46; 2,03] 0,927
Endokrine Erkrankungen	n. e. [n. b.; n. b.] 18 (5)	n. e. [n. b.; n. b.] 25 (7)	0,65 [0,35; 1,20] 0,163
Cushingoid	n. e. [n. b.; n. b.] 6 (2)	n. e. [n. b.; n. b.] 11 (3)	0,56 [0,21; 1,51] 0,244
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse	n. e. [n. b.; n. b.] 16 (4)	n. e. [n. b.; n. b.] 14 (4)	1,08 [0,52; 2,22] 0,837
Erkrankungen des Immunsystems	n. e. [n. b.; n. b.] 10 (3)	n. e. [n. b.; n. b.] 6 (2)	1,63 [0,59; 4,48] 0,342

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

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

³⁾ Hazard Ratio, 95%-KI und p-Wert post hoc berechnet.

Abkürzungen: Dex: Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; Len: Lenalidomid; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Tabelle 34: Schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder höher), die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm oder bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und mit einer Inzidenz von $\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; Sicherheitspopulation

Studie C16010 Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Ixazomib/LenDex N = 361	Placebo/LenDex N = 359	Ixazomib/LenDex vs. Placebo/LenDex
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)	HR [95%-KI] ¹⁾ p-Wert ²⁾³⁾
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	51,87 [33,19; n. b.] 138 (38)	40,03 [28,03; n. b.] 130 (36)	1,03 [0,81; 1,31] 0,806
Neutropenie	86,64 [86,64; n. b.] 87 (24)	n. b. [62,28; n. b.] 81 (23)	1,04 [0,77; 1,41] 0,798
Febrile Neutropenie	k. A. 3 (< 1)	k. A. 11 (3)	k. A. k. A.
Thrombozytopenie	n. e. [n. b.; n. b.] 58 (16)	n. e. [n. b.; n. b.] 26 (7)	2,22 [1,40; 3,53] < 0,001
Anämie	n. e. [n. b.; n. b.] 41 (11)	n. e. [n. b.; n. b.] 53 (15)	0,67 [0,44; 1,02] 0,058
Leukopenie	n. e. [n. b.; n. b.] 18 (5)	n. e. [n. b.; n. b.] 8 (2)	2,35 [1,03; 5,37] 0,037
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	54,18 [45,45; n. b.] 110 (30)	50,84 [35,74; n. b.] 111 (31)	0,89 [0,68; 1,16] 0,384
Pneumonie	n. e. [n. b.; n. b.] 52 (14)	n. e. [n. b.; n. b.] 43 (12)	1,17 [0,78; 1,75] 0,455
Untersuchungen	n. e. [n. b.; n. b.] 55 (15)	n. e. [n. b.; n. b.] 45 (13)	1,11 [0,75; 1,64] 0,603
Neutrophilenzahl erniedrigt	n. e. [n. b.; n. b.] 15 (4)	n. e. [n. b.; n. b.] 21 (6)	0,62 [0,32; 1,22] 0,165
Thrombozytenzahl vermindert	n. e. [n. b.; n. b.] 20 (6)	n. e. [n. b.; n. b.] 12 (3)	1,61 [0,79; 3,30] 0,189
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n. e. [n. b.; n. b.] 55 (15)	n. e. [n. b.; n. b.] 21 (6)	2,63 [1,58; 4,35] < 0,001
Diarrhö	n. e. [n. b.; n. b.] 36 (10)	n. e. [n. b.; n. b.] 11 (3)	3,23 [1,64; 6,37] < 0,001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	n. e. [n. b.; n. b.] 48 (13)	n. e. [n. b.; n. b.] 41 (11)	1,07 [0,70; 1,63] 0,747
Hypokaliämie	n. e. [n. b.; n. b.] 26 (7)	n. e. [n. b.; n. b.] 9 (3)	2,48 [1,15; 5,34] 0,017
Erkrankungen des Nervensystems	n. e. [n. b.; n. b.] 46 (13)	n. e. [n. b.; n. b.] 34 (9)	1,28 [0,82; 1,99] 0,282
Synkope	k. A. 15 (4)	k. A. 11 (3)	k. A. k. A.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	n. e. [n. b.; n. b.] 41 (11)	n. e. [n. b.; n. b.] 36 (10)	1,12 [0,72; 1,76] 0,613
Ermüdung	n. e. [n. b.; n. b.] 17 (5)	n. e. [n. b.; n. b.] 11 (3)	1,49 [0,70; 3,18] 0,304

Studie C16010 Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Ixazomib/LenDex N = 361	Placebo/LenDex N = 359	Ixazomib/LenDex vs. Placebo/LenDex
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]¹⁾ p-Wert²⁾³⁾</i>
Asthenie	k. A. 10 (3)	k. A. 4 (1)	k. A. k. A.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	n. e. [n. b.; n. b.] 35 (10)	n. e. [n. b.; n. b.] 46 (13)	0,70 [0,45; 1,09] 0,115
Rückenschmerzen	k. A. 3 (< 1)	k. A. 11 (3)	k. A. k. A.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	n. e. [n. b.; n. b.] 31 (9)	n. e. [n. b.; n. b.] 28 (8)	1,12 [0,67; 1,89] 0,657
Lungenembolie	k. A. 10 (3)	k. A. 10 (3)	k. A. k. A.
Herzerkrankungen	n. e. [n. b.; n. b.] 30 (8)	n. e. [n. b.; n. b.] 23 (6)	1,15 [0,67; 1,97] 0,621
Gefäßerkrankungen	n. e. [n. b.; n. b.] 25 (7)	n. e. [n. b.; n. b.] 19 (5)	1,30 [0,72; 2,38] 0,385
Hypertonie	k. A. 15 (4)	k. A. 8 (2)	k. A. k. A.
Augenerkrankungen	n. e. [n. b.; n. b.] 24 (7)	n. e. [n. b.; n. b.] 29 (8)	0,71 [0,41; 1,23] 0,221
Katarakt	n. e. [n. b.; n. b.] 19 (5)	n. e. [n. b.; n. b.] 28 (8)	0,56 [0,31; 1,02] 0,057
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	n. e. [n. b.; n. b.] 23 (6)	n. e. [n. b.; n. b.] 8 (2)	2,82 [1,26; 6,31] 0,008
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	n. e. [n. b.; n. b.] 20 (6)	n. e. [n. b.; n. b.] 18 (5)	0,97 [0,51; 1,84] 0,916
Psychiatrische Erkrankungen	n. e. [n. b.; n. b.] 26 (7)	n. e. [n. b.; n. b.] 19 (5)	0,66 [0,36; 1,20] 0,171
Schlaflosigkeit	k. A. 7 (2)	k. A. 11 (3)	k. A. k. A.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	n. e. [n. b.; n. b.] 17 (5)	n. e. [n. b.; n. b.] 20 (6)	0,80 [0,42; 1,53] 0,506
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	n. e. [n. b.; n. b.] 12 (3)	n. e. [n. b.; n. b.] 28 (8)	0,40 [0,20; 0,79] 0,006
Akute Nierenschädigung	k. A. 4 (1)	k. A. 10 (3)	k. A. k. A.

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

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

³⁾ Hazard Ratio, 95%-KI und p-Wert post hoc berechnet.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Dex: Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; k. A.: Keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Len: Lenalidomid; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 35: SUE, die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm oder bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und mit einer Inzidenz von $\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; Sicherheitspopulation

Studie C16010 SUE	Ixazomib/LenDex N = 361	Placebo/LenDex N = 359	Ixazomib/LenDex vs. Placebo/LenDex
MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95%-KI] Personen mit Ereignis, n (%)	HR [95%-KI] ¹⁾ p-Wert ²⁾³⁾
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	74,78 [47,07; n. b.] 102 (28)	57,09 [39,37; n. b.] 109 (30)	0,84 [0,64; 1,11] 0,220
Pneumonie	n. e. [n. b.; n. b.] 47 (13)	n. e. [n. b.; n. b.] 46 (13)	0,96 [0,64; 1,44] 0,846
Bronchitis	k. A. 6 (2)	k. A. 10 (3)	k. A. k. A.
Herzerkrankungen	n. e. [n. b.; n. b.] 31 (9)	n. e. [n. b.; n. b.] 27 (8)	1,04 [0,62; 1,76] 0,876
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n. e. [n. b.; n. b.] 28 (8)	n. e. [n. b.; n. b.] 11 (3)	2,46 [1,22; 4,96] 0,009
Diarrhö	k. A. 12 (3)	k. A. 3 (< 1)	k. A. k. A.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	n. e. [n. b.; n. b.] 25 (7)	n. e. [n. b.; n. b.] 28 (8)	0,87 [0,50; 1,50] 0,607
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	n. e. [n. b.; n. b.] 24 (7)	n. e. [n. b.; n. b.] 28 (8)	0,81 [0,47; 1,40] 0,449
Fieber	n. e. [n. b.; n. b.] 12 (3)	n. e. [n. b.; n. b.] 18 (5)	0,64 [0,31; 1,33] 0,230
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	n. e. [n. b.; n. b.] 23 (6)	n. e. [n. b.; n. b.] 24 (7)	0,86 [0,48; 1,54] 0,614
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	n. e. [n. b.; n. b.] 19 (5)	n. e. [n. b.; n. b.] 20 (6)	0,88 [0,47; 1,66] 0,692
Erkrankungen des Nervensystems	n. e. [n. b.; n. b.] 19 (5)	n. e. [n. b.; n. b.] 16 (4)	1,03 [0,52; 2,03] 0,932
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	n. e. [n. b.; n. b.] 18 (5)	n. e. [n. b.; n. b.] 24 (7)	0,68 [0,37; 1,26] 0,213
Anämie	k. A. 5 (1)	k. A. 10 (3)	k. A. k. A.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	n. e. [n. b.; n. b.] 16 (4)	n. e. [n. b.; n. b.] 24 (7)	0,58 [0,31; 1,09] 0,087
Gefäßerkrankungen	k. A. 11 (3)	k. A. 14 (4)	k. A. k. A.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	n. e. [n. b.; n. b.] 10 (3)	n. e. [n. b.; n. b.] 19 (5)	0,49 [0,23; 1,04] 0,059

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

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

³⁾ Hazard Ratio, 95%-KI und p-Wert post hoc berechnet.

Abkürzungen: Dex: Dexamethason; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Len: Lenalidomid; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

Tabelle 36: Therapieabbrüche wegen UE, die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm oder die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und mit einer Inzidenz von $\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie C16010, Datenschnitt 28.09.2020; Sicherheitspopulation

Studie C16010 Therapieabbrüche wegen UE	Ixazomib/LenDex N = 361	Placebo/LenDex N = 359
<i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
Erkrankungen des Nervensystems	30 (8)	12 (3)
Periphere sensorische Neuropathie	11 (3)	2 (< 1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	21 (6)	13 (4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	20 (6)	20 (6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	16 (4)	15 (4)
Herzerkrankungen	15 (4)	13 (4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (4)	8 (2)
Diarrhö	10 (3)	6 (2)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	9 (2)	13 (4)
Psychiatrische Erkrankungen	8 (2)	13 (4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (1)	11 (3)

Abkürzungen: Dex: Dexamethason; Len: Lenalidomid; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.