

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Daratumumab (Darzalex[®])

Janssen-Cilag GmbH

Modul 4 A

Daratumumab als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	8
Abkürzungsverzeichnis.....	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik.....	29
4.2.1 Fragestellung.....	29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	32
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	34
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	34
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	34
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	36
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	37
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	38
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	40
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	40
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	41
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	50
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	51
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	52
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	53
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	56
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	56
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	57
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	60
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	61
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	63
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	64
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx>– RCT.....	64
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	67
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	67
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	68
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	68

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	68
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	68
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	68
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx>– indirekte Vergleiche aus RCT	69
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	71
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	71
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	71
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	72
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	72
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx>– nicht randomisierte vergleichende Studien.....	72
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	73
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	74
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	74
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	75
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	76
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	80
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder mit der zweckmäßige Vergleichstherapie	81
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	83
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	83
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	96
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	98
4.3.2.3.3.1	Mortalität – weitere Untersuchungen	99
4.3.2.3.3.2	Morbidität – weitere Untersuchungen	108
4.3.2.3.3.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen	118
4.3.2.3.3.4	Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen.....	120
4.3.2.3.3.5	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	132
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	132
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	138
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	138
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	139
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	148
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	148
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	148
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	149
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	150
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	150
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	152
4.7	Referenzliste.....	154

Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	159
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	172
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	179
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	183
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien.....	194
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	235

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse sowie Ausmaß des Zusatznutzens	18
Tabelle 4-2: Nutzendimensionen mit Begründung und Ausmaß des Zusatznutzens	27
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien sowie Begründung für die Studienbewertung von Daratumumab-Monotherapie und der Alternativtherapie Pomalidomid+loDex	32
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit Daratumumab	57
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit Daratumumab	57
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit Daratumumab	60
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit Daratumumab	61
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit Daratumumab	62
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Daratumumab	63
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit Daratumumab	63
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit Daratumumab	64
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit Daratumumab	64
Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	65
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit Daratumumab	66
Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit Daratumumab	66
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	68
Tabelle 4-17: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	69
Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	69
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	70
Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	70
Tabelle 4-21: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	72
Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	72
Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	73
Tabelle 4-24: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit Daratumumab	75

Tabelle 4-25: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit Daratumumab	76
Tabelle 4-26: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit Daratumumab und RCT mit Pomalidomid+loDex	80
Tabelle 4-27: Studienpool – weitere Untersuchungen mit Daratumumab und RCT mit Pomalidomid+loDex	82
Tabelle 4-28: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - weitere Untersuchungen mit Daratumumab und RCT mit Pomalidomid+loDex	84
Tabelle 4-29: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit Daratumumab	87
Tabelle 4-30: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Pomalidomid+loDex.....	88
Tabelle 4-31: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit Daratumumab	89
Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen der Vergleichsstudien – RCT mit Pomalidomid+loDex	91
Tabelle 4-33: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit Daratumumab	97
Tabelle 4-34: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit Pomalidomid loDex	97
Tabelle 4-35: Matrix der Endpunkte in den für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien zu Daratumumab und für die Alternativtherapie Pomalidomid+loDex.....	98
Tabelle 4-36: Zusammenfassung der verfügbaren Datenquellen, die für den Vergleich zur Mortalität herangezogen wurden.....	99
Tabelle 4-37: Operationalisierung von Gesamtüberleben - weitere Untersuchungen und RCT	99
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben - weitere Untersuchungen mit Daratumumab.....	100
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben - RCT mit Pomalidomid+loDex	100
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus den Studien mit Daratumumab – weitere Untersuchungen	101
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus den Studien mit Pomalidomid+loDex - RCT	104
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus dem nicht-adjustierten und dem Matching-adjustierten indirekten Vergleich (MAIC).....	105
Tabelle 4-43: Operationalisierung von Morbidität - weitere Untersuchungen	108
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zur Morbidität - weitere Untersuchungen mit Daratumumab.....	110
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen/Zeit bis zum besten Ansprechen aus den Studien mit Daratumumab – weitere Untersuchungen	111

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitsansprechen aus den Studien mit Daratumumab – weitere Untersuchungen	113
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitsansprechen aus den Studien mit Daratumumab – weitere Untersuchungen	115
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens aus den Studien mit Daratumumab – weitere Untersuchungen	116
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus den Studien mit Daratumumab – weitere Untersuchungen.....	117
Tabelle 4-50: Zusammenfassung der verfügbaren Datenquellen, die für den Vergleich des Endpunktes Sicherheit und Verträglichkeit herangezogen wurden	120
Tabelle 4-51: Operationalisierung von Sicherheit und Verträglichkeit - weitere Untersuchungen.....	120
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit - weitere Untersuchungen mit Daratumumab	121
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit - RCT mit Pomalidomid+loDex.....	122
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamthäufigkeit unerwünschter Ereignisse aus den Studien mit Daratumumab – weitere Untersuchungen	123
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamthäufigkeit unerwünschter Ereignisse aus den Studien Pomalidomid+loDex - RCT.....	124
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamthäufigkeit unerwünschter Ereignisse aus dem nicht-adjustierten indirekten Vergleich.....	125
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4 aus den Studien mit Daratumumab – weitere Untersuchungen	127
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4 aus den Studien mit Pomalidomid+loDex - RCT.....	128
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4 aus dem nicht-adjustierten indirekten Vergleich.....	129
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus den Studien mit Daratumumab – weitere Untersuchungen	131
Tabelle 4-61: Zusammenfassung der Ergebnisse der gepoolten Analyse der Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) sowie die Ergebnisse aus den Vergleichen mit der Alternativtherapie Pomalidomid+loDex und Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens.....	141
Tabelle 4-62: Zusammenfassung der Effekte der Daratumumab-Monotherapie.....	146
Tabelle 4-63: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	148
Tabelle 4-64: Liste der eingeschlossenen Studien	152
Tabelle 4-65 (Anhang): Studiendesign und –methodik für die Daratumumab-Studie SIRIUS nach TREND	194
Tabelle 4-66 (Anhang): Studiendesign und –methodik für die Daratumumab-Studie GEN501 nach TREND.....	208

Tabelle 4-67 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie MM003 nach CONSORT	227
Tabelle 4-68 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SIRIUS	236
Tabelle 4-69 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GEN501	245
Tabelle 4-70 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für MM003-Studie (NCT01311687).....	254

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Daratumumab.....	59
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Daratumumab.....	77
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT bzw. weiteren Untersuchungen mit Pomalidomid+loDex.....	79
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (gepoolte Analyse der Daratumumab-Studien zum Zeitpunkt des dritten Datenschnittes Dezember 2015 (mediane Nachbeobachtungsdauer 20,7 Monate)	103
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier Kurve gepoolte Analyse der Daratumumab-Studien vs. MM003-Studie (nicht-adjustiert indirekter Vergleich)	106
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier Kurve gepoolte Analyse der Daratumumab-Studien vs. MM003-Studie (Matching-adjustierter indirekter Vergleich).....	106

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AL-Amyloidose	Systemische Leichtketten-Amyloidose
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMNutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASCT	Autologous Stem Cell Transplantation (autologe Stammzell-transplantation)
AST	Aspartat-Aminotransferase
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CA	Computergestützter Algorithmus
Carf	Carfilzomib
CBR	Clinical Benefit Rate
CD	Cluster of Differentiation (Internationales System für die Bezeichnung von Differenzierungsantigenen)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
cm	Zentimeter
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CR	Complete Response (komplettes Ansprechen)
CSR	Clinical Study Report (klinischer Studienbericht)
CTC	Common Terminology Criteria
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
del	Deletion
Dex	Dexamethason
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dl	Deziliter
DoR	Duration of Response (Dauer des Ansprechens)
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	EuroQoL 5 Dimensions
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU-Clinical Trials Register
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FEV	forciertes expiratorisches Volumen
FLC	Free Light Chain (freie Leichtkette)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
h	Stunde
hiDex	hoch-dosiertes Dexamethason
HIV	Human Immunodeficiency Virus (humanes Immundefizienzvirus)
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health-related Quality of Life
HTA	Health Technology Assessment
ICTRP	International Clinical Trial Registry Platform
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
Ig	Immunglobulin
IMiD	Immunomodulatory Drug (Immunmodulator)
IMWG	International Myeloma Working Group
inkl.	inklusive
IRAC	Independent Response Adjudication Committee
IRC	Independent Review Committee
IRR	Infusion-Related Reactions (Infusionsbedingte Reaktionen)
ISS	International Staging System

ITT	Intention-to-treat
i.v.	intravenös
IVRS	Interactive Voice-Response System
IWRS	Interactive Web-Response System
k.A.	keine Angabe
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
Len	Lenalidomid
loDex	niedrig-dosiertes Dexamethason
MAIC	Matching-Adjusted Indirect Comparison (Matching-adjustierter indirekter Vergleich)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
mind.	mindestens
ml	Milliliter
M-Protein	monoklonales Protein
MR	Minimal Response (minimales Ansprechen)
MTC	Mixed Treatment Comparison
n	Anzahl
N	Anzahl der analysierten Studienteilnehmer
NA	Not Applicable (nicht berechenbar)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
n.e.	Nicht erreicht
NE	Not Evaluable
N _{eff}	Effective Sample Size
NYHA	New York Heart Association
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechrate)
PD	Progressive Disease (fortschreitende Erkrankung)
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PI	Proteasom-Inhibitor

p.o.	per os
Pom	Pomalidomid
PR	Partial Response (partiellles Ansprechen)
q.d.	quaque die (einmal täglich)
QLQ C-30	Quality of Life Questionnaire Core-30
QLQ MY-20	Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma-20
QoL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	Risk Ratio (Relatives Risiko)
SAP	Statistical Analysis Plan (statistischer Analyse-Plan)
s.c.	subkutan
sCR	stringent Complete Response (stringent komplettes Ansprechen)
SCT	Stem Cell Transplantation (Stammzelltransplantation)
SD	Stable Disease (stabile Erkrankung)
SGB V	Fünftes Sozialgesetzbuch
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase
SOC	System and Organ Class
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
t	Translokation
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event (behandlungsbedürftige unerwünschte Ereignisse)
THAL	Thalidomid
TNM	Tumour-Node-Metastasis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Designs
U	Unit (Enzymeinheit)
u.a.	unter anderem
UE	unerwünschte Ereignisse
UK	United Kingdom (Vereinigtes Königreich Großbritannien und Nordirland)
ULN	Upper Limit of Normal
U.S.; USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)

VD	Velcade-Dexamethason
VerfO	Verfahrensordnung
VGPR	Very Good Partial Response (sehr gutes partielles Ansprechen)
VMP	Velcade-Melphalan-Prednison
VTD	Velcade-Thalidomid-Dexamethason
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Das Modul 4 des Nutzendossiers zeigt das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab als Monotherapie in der Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor (PI) und einem Immunmodulator (IMiD) behandelt wurden und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. Der medizinische Zusatznutzen gilt für Daratumumab als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Fünftes Sozialgesetzbuch (SGB V) bereits mit Erteilung der Zulassung durch die Europäische Kommission vom 20. Mai 2016 als belegt (Europäische Kommission, 2016).

Daratumumab ist der einzige vollständig humane monoklonale Antikörper zur Therapie des Multiplen Myeloms, der spezifisch gegen das Oberflächenprotein CD38 gerichtet ist und sich durch seine zielgerichtete und vielfältige Wirkweise auszeichnet. Neben dem direkten Wirkmechanismus führen auch systemisch immunvermittelte Mechanismen zur Zerstörung der Myelomzelle.

Das Multiple Myelom ist trotz bestehender Therapieoptionen eine grundsätzlich unheilbare Erkrankung. Für Patienten mit rezidivierter und refraktärer Erkrankung, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, stehen nur wenige Arzneimittel und Kombinationstherapien zur Verfügung, jedoch keine die eine mit Daratumumab vergleichbare signifikante Wirkung entfalten und zudem vergleichbar verträglich sind.

Datenquellen

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab als Monotherapie erfolgt auf Basis der gepoolten Analyse der Studien 54767414MMY2002 (NCT01985126; im Folgenden SIRIUS-Studie) und 54767414GEN501 (NCT00574288; im Folgenden GEN501-Studie) (Teil 2).

Zusätzlich wird der Zusatznutzen durch Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben und Sicherheit und Verträglichkeit aus einem nicht-adjustierten indirekten Vergleich von Daratumumab (gepoolte Analyse der Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2)) mit der Alternativtherapie Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason (loDex) (Studie CC-4047-MM003 (NCT01311687; im Folgenden MM003-Studie)) unterstützt. Für das Gesamtüberleben wird zusätzlich ein Matching-adjustierter indirekter Vergleich (Matching-Adjusted Indirect Comparison, MAIC) dargestellt, der die Robustheit des Ergebnisses aus dem nicht-adjustierten Vergleich bestätigt.

Ein-/ Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien (Tabelle 4-3) erfassen die für die Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation, d.h. erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. Die Intervention war Daratumumab als Monotherapie in der zulassungsrelevanten Dosierung 16 mg/kg Körpergewicht (KG). Es wurden patientenrelevante Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit untersucht. Zunächst wurde nach der höchsten Evidenzstufe, nach randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial, RCT), gesucht und die bestmögliche verfügbare Evidenz zugrunde gelegt.

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgt anhand der in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO G-BA) vorgegebenen Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotentials. Die Studien SIRIUS und GEN501 zeigen eine verlässliche Evidenz für die Wirksamkeit von Daratumumab in der Monotherapie bei Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mehrfach vorbehandelt und auf viele Therapieoptionen refraktär sind. Auch wenn es sich um einarmige Studien handelt, die als verzerrt angesehen werden, so ist auf Endpunktebene nur ein geringes Verzerrungspotential gegeben. Insbesondere die Endpunkte Gesamtüberleben, Krankheitsansprechen sowie Sicherheit und Verträglichkeit zeigen eine hohe Ergebnissicherheit (Abschnitt 4.3.2.3.2.2).

Bei der MM003-Studie handelt es sich um eine RCT mit der Alternativtherapie Pomalidomid+loDex. Das Verzerrungspotenzial wurde, soweit dies bei einer nicht unternehmenseigenen Studie möglich ist, auf Studien- und Endpunktebene bewertet.

Die eingeschlossenen Daratumumab-Studien SIRIUS und GEN501 wurden anhand des TREND-Statements bzw. die MM003-Studie mit der Alternativtherapie Pomalidomid+loDex anhand des CONSORT-Statements beschrieben und der Patientenfluss in einem Flussdiagramm dargestellt (Anhang 4-E).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens beruht auf den patientenrelevanten Endpunkten der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit.

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte aus den Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) wurden sowohl einzeln als auch als gepoolte Analyse berichtet (Abschnitt 4.3.2). Die Daten der Patienten, die in den Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) mit Daratumumab als Monotherapie in einer Dosierung von 16 mg/kg KG behandelt wurden, wurden gepoolt, um eine größere Patientenpopulation (N=148) als in den Einzelstudien SIRIUS (N=106) und GEN501 (Teil 2) (N=42) auswerten zu können. Das Poolen der Patientendaten aus den Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) führt zu einer der Zulassung entsprechenden, repräsentativeren Datenbasis als die Einzelstudien allein und ist auf Basis ähnlicher Studiendesigns, Patientenpopulation, Medikamentengabe und Bewertung des Ansprechens gerechtfertigt.

Ergänzend werden Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben sowie Sicherheit und Verträglichkeit aus einem nicht-adjustierten indirekten Vergleich der Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) gegenüber der MM003-Studie gezeigt. Für das Gesamtüberleben wird zusätzlich ein MAIC dargestellt, der die Robustheit des Ergebnisses aus dem nicht-adjustierten Vergleich unterstützt. (Abschnitt 4.3.2).

In den Studien SIRIUS und GEN501 wurde die Wirksamkeit sowie die Sicherheit und Verträglichkeit von Daratumumab als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, untersucht. Die patientenrelevanten Endpunkte waren in den Studien SIRIUS und GEN501 das Gesamtüberleben, die Zeit bis zum Ansprechen, Zeit bis zum besten Ansprechen, das Krankheitsansprechen, die Dauer des Ansprechens, das progressionsfreie Überleben sowie die Sicherheit und Verträglichkeit. Für alle Endpunkte der Studien gab es einen Datenschnitt im Januar 2015 (Nachbeobachtungsdauer SIRIUS-Studie: 9,3 Monate sowie GEN501-Studie (Teil 2): 10,2 Monate). Zusätzlich wurden für das Gesamtüberleben Datenschnitte im Juni 2015 (Nachbeobachtungsdauer SIRIUS-Studie: 14,7 Monate sowie GEN501-Studie (Teil 2): 15,2 Monate) sowie im Dezember 2015 (mediane Nachbeobachtungsdauer gepoolte Analyse der Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2): 20,7 Monate) erhoben. Im Folgenden werden die Ergebnisse der gepoolten Analysen des aktuellsten Datenschnittes sowie des nicht-adjustierten Vergleichs und des MAIC beschrieben (Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse sowie Ausmaß des Zusatznutzens

Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten	Begründung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Mortalität	
Gesamtüberleben	
Median [95%-KI]: 20,1 Monate [16,6 ; n.e.] nicht-adjustierter indirekter Vergleich ^a : HR [95%-KI]: 0,61 [0,46 ; 0,81] MAIC ^a : HR [95%-KI]: 0,56 [0,38 ; 0,83]	Ausmaß des Zusatznutzens Erheblich Begründung Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer
Morbidität	
Zeit bis zum Ansprechen/Zeit bis zum besten Ansprechen	
<u>Zeit bis zum Ansprechen</u> Median [95%-KI]: 1,0 Monate [1,0 ; 1,8] <u>Zeit bis zum besten Ansprechen</u> Median [95%-KI]: 1,9 Monate [1,0 ; 2,6]	Ausmaß des Zusatznutzens Erheblich Begründung Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch sehr kurze Zeit bis zum Ansprechen bzw. zum besten Ansprechen
Krankheitsansprechen	
sCR: n=3 (2,0%); CR: n=2 (1,4%); VGPR: n=12 (8,1%); PR: n=29 (19,6%); MR: n=9 (6,1%) SD: n=68 (45,9%); PD: n=18 (12,2%); NE: n=7 (4,7%) ≥SD (ORR+MR+SD): n=123 (83,1%) CBR (ORR+MR): n=55 (37,2%) ORR (sCR+CR+VGPR+PR): n=46 (31,1%) ≥VGPR (sCR+CR+VGPR): n=17 (11,5%) ≥CR (sCR+CR): n=5 (3,4%)	Ausmaß des Zusatznutzens Erheblich Begründung Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch ein sehr großes Krankheitsansprechen und eine bisher nicht erreichte Ansprechtiefe
Dauer des Ansprechens	
Median [95%-KI]: 7,6 Monate [5,6 ; n.e.]	Ausmaß des Zusatznutzens Erheblich Begründung Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine langfristige Dauer des Ansprechens
Progressionsfreies Überleben	
Median [95%-KI]: 4,0 Monate [3,0 ; 5,6]	Ausmaß des Zusatznutzens Beträchtlich Begründung Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch die Länge des progressionsfreien Überlebens

Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten	Begründung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Sicherheit und Verträglichkeit	
UE	
n=146 (98,6%) nicht-adjustierter indirekter Vergleich ^b : RR [95%-KI]: 1,00 [0,97 ; 1,02]	Keine Herabstufung
SUE	
n=46 (31,1%) nicht-adjustierter indirekter Vergleich ^b : RR [95%-KI]: 0,51 [0,39 ; 0,66]	Ausmaß des Zusatznutzens Erheblich Begründung Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
UE CTCAE-Grad 3/4	
n=81 (54,7%) nicht-adjustierter indirekter Vergleich ^b : RR [95%-KI]: 0,63 [0,54 ; 0,74]	Ausmaß des Zusatznutzens Erheblich Begründung Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine weitgehende Vermeidung von Nebenwirkungen CTCAE-Grad 3/4
UE, die zum Therapieabbruch führten	
n=6 (4,1%) nicht-adjustierter indirekter Vergleich ^b : RR [95%-KI]: 0,39 [0,17 ; 0,92]	Ausmaß des Zusatznutzens Erheblich Begründung Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine weitgehende Vermeidung von Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch führten
UE, die zum Tod führten	
n=3 (2,0%) nicht-adjustierter indirekter Vergleich ^b : RR [95%-KI]: 0,14 [0,04 ; 0,44]	Ausmaß des Zusatznutzens Erheblich Begründung Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen, die zum Tod führten

Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten	Begründung des Ausmaßes des Zusatznutzens
UE CTCAE-Grad 3/4	
<u>Anämie</u> n=26 (17,6%) nicht-adjustierter indirekter Vergleich ^b : RR [95%-KI]: 0,53 [0,36 ; 0,78] <u>Dyspnoe</u> n=1 (0,7%) nicht-adjustierter indirekter Vergleich ^b : RR [95%-KI]: 0,14 [0,02 ; 1,01] <u>Fatigue</u> n=3 (2,0%) nicht-adjustierter indirekter Vergleich ^b : RR [95%-KI]: 0,38 [0,11 ; 1,28] <u>Febrile Neutropenie</u> n=0 (0%) nicht-adjustierter indirekter Vergleich ^b : RR [95%-KI]: 0,04 [0,00 ; 0,58] <u>Infektionen und Infestationen</u> n=14 (9,5%) nicht-adjustierter indirekter Vergleich ^b : RR [95%-KI]: 0,31 [0,18 ; 0,53] <u>Leukopenie</u> n=4 (2,7%) nicht-adjustierter indirekter Vergleich ^b : RR [95%-KI]: 0,31 [0,11 ; 0,88] <u>Neutropenie</u> n=15 (10,1%) nicht-adjustierter indirekter Vergleich ^b : RR [95%-KI]: 0,21 [0,13 ; 0,35] <u>Pneumonie</u> n=7 (4,7%) nicht-adjustierter indirekter Vergleich ^b : RR [95%-KI]: 0,37 [0,17 ; 0,82] <u>Rückenschmerzen</u> n=3 (2,0%) nicht-adjustierter indirekter Vergleich ^b : RR [95%-KI]: 0,41 [0,12 ; 1,38] <u>Thrombozytopenie</u> n=21 (14,2%) nicht-adjustierter indirekter Vergleich ^b : RR [95%-KI]: 0,64 [0,41 ; 1,00]	Ausmaß des Zusatznutzens Erheblich Begründung Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens durch eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen CTCAE-Grad 3/4

Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten	Begründung des Ausmaßes des Zusatznutzens
<u>Knochenschmerzen</u> n=1 (0,7%) nicht-adjustierter indirekter Vergleich ^b : RR [95%-KI]: 0,10 [0,01 ; 0,71]	
UE von besonderem Interesse	
<u>Infusionsbedingte Reaktionen</u> n=76 (51,4%) <u>Infektionen und Infestationen</u> n=81 (54,7%) <u>Bronchospasmen</u> n=5 (3,4%)	Keine Herabstufung
a: Gepoolte Analyse der Daratumumab-Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2); Datenschnitt Dezember 2015 (mediane Nachbeobachtungsdauer ca. 20,7 Monate) vs. MM003-Studie; Datenschnitt September 2013 (mediane Nachbeobachtungsdauer ca. 15,4 Monate) b: Gepoolte Analyse der Daratumumab-Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2); Datenschnitt Januar 2015 (mediane Nachbeobachtungsdauer ca. zehn Monate) vs. MM003-Studie; Datenschnitt März 2013 (mediane Nachbeobachtungsdauer ca. zehn Monate) In der obigen Tabelle sind die unerwünschten Ereignisse CTCAE-Grad 3/4 dargestellt, welche entweder bei der gepoolten Analyse der Daratumumab Studien oder der Alternativtherapie bei $\geq 5\%$ der Studienteilnehmer auftraten. CBR: Clinical Benefit Rate; CR: Complete Response; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MAIC: Matching-Adjusted Indirect Comparison; MR: Minimal Response; n: Anzahl; n.e.: nicht erreicht; NE: Not Evaluable; ORR: Overall Response Rate; PD: Progressive Disease; PR: Partial Response; RR: Risk Ratio; sCR: stringent Complete Response; SD: Stable Disease; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; VGPR: Very Good Partial Response	

Mortalität

Das Gesamtüberleben zählt aufgrund seiner klaren Definition und der eindeutigen und objektiven Erhebung als harter und patientenrelevanter Endpunkt.

In der gepoolten Analyse der Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) erreichten die Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnittes im Dezember 2015 (mediane Nachbeobachtungsdauer 20,7 Monate) ein medianes Gesamtüberleben von 20,1 Monaten (95%-KI: 16,6 ; n.e.), während die bisherigen Therapieoptionen bis zu acht bzw. neun Monate Gesamtüberleben erreichen (Usmani et al., 2015).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab der nicht-adjustierte indirekte Vergleich zwischen Daratumumab als Monotherapie und Pomalidomid+loDex ein für Daratumumab-Patienten um 39% reduziertes Risiko zu versterben (HR [95%-KI]: 0,61 [0,46 ; 0,81]). Der MAIC ergab ein um 44% reduziertes Risiko zu versterben (HR [95%-KI]: 0,56 [0,38 ; 0,83]) und unterstützt somit die Robustheit des Ergebnisses des nicht-adjustierten indirekten Vergleiches.

Der Vorteil von Daratumumab als Monotherapie gegenüber der Alternativtherapie Pomalidomid+loDex hinsichtlich der Verlängerung des Gesamtüberlebens ist sowohl im nicht-adjustierten Vergleich als auch im MAIC statistisch signifikant.

Daratumumab zeigt im patientenrelevanten Endpunkt Mortalität eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer.

Morbidität

Patientenrelevante Endpunkte in der Nutzenkategorie Morbidität sind die Zeit bis zum Ansprechen, Zeit bis zum besten Ansprechen, das Krankheitsansprechen, die Dauer des Ansprechens und das progressionsfreie Überleben.

- Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response)/Zeit bis zum besten Ansprechen (Time to best Response)

Ein schnelles Ansprechen auf eine Therapie ist ein patientenrelevantes Therapieziel, um die krankheitsspezifischen Symptome der Patienten möglichst schnell zu lindern und darauf einzuwirken, dass sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität, bezüglich des Wissens über den eigenen Gesundheitszustand, nicht weiter verschlechtert.

In der gepoolten Analyse der Daratumumab-Studien erreichten 46 von 148 Studienteilnehmern (31,1%) mindestens ein partielles Ansprechen (Partial Response, PR). Die mediane Zeit bis zu diesem Ansprechen auf die Daratumumab betrug einen Monat (95%-KI: 1,0 ; 1,8) und die mediane Zeit bis zum besten Ansprechen 1,9 Monate (95%-KI: 1,0 ; 2,6).

Daratumumab zeigt als Monotherapie eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch sehr kurze Zeit bis zum Ansprechen sowie bis zum besten Ansprechen.

- Krankheitsansprechen

Das Krankheitsansprechen zeigt die Wirksamkeit der Therapie und ist somit ein wichtiger prognostischer Faktor für den Verlauf der Erkrankung und wesentlich für weiterführende Therapieentscheidungen des Arztes. Zudem liegen Erkenntnisse vor, die eine direkte Korrelation der Tiefe des Ansprechens mit der Verlängerung des Gesamtüberlebens aufweist.

In der gepoolten Analyse der Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) konnte bei 45,9% der Studienteilnehmer das Fortschreiten der Erkrankung gestoppt werden (Stable Disease, SD) darüber hinaus bei weiteren 6,1% der Studienteilnehmer ein minimales Ansprechen der Erkrankung beobachtet werden (Minimal Response, MR). 19,6% der Studienteilnehmer erreichten ein partielles Ansprechen (PR) und 8,1% ein sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response, VGPR).

Bei 1,4% der Studienteilnehmer konnte ein komplettes Ansprechen (Complete Response, CR) nachgewiesen werden, was definiert ist durch weniger als 5% Plasmazellen im Knochenmark, einer negativen Immunfixation im Serum und Urin sowie dem fehlenden Nachweis von Weichteilmanifestationen des Multiplen Myeloms.

Bei drei Patienten (2,0%) konnte sogar ein stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response, sCR) erreicht werden, d.h. diese Patienten zeigten eine Normalisierung des FLC-Quotienten sowie einen fehlenden Nachweis klonaler Plasmazellen im Knochenmark. Dies entspricht einer fehlenden Nachweisbarkeit von Zellen des Multiplen Myeloms auch mit sehr empfindlichen Nachweismethoden.

Bei der Betrachtung der Wahrscheinlichkeit des Krankheitsansprechens, die sich mit steigender Anzahl der Vortherapien verringert, ist es umso bemerkenswerter, dass mindestens ein Stopp der Progression in den Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) bei 83,1% der Studienteilnehmer erreicht wurde ($\geq$ SD). Die Clinical Benefit Rate (CBR, $\geq$ MR) belief sich auf 37,2% und die Gesamtansprechrate (ORR, $\geq$ PR) auf 31,1%. Ein mindestens sehr gutes partielles Ansprechen ($\geq$ VGPR) zeigten 11,5% der Studienteilnehmer und ein mindestens komplettes Ansprechen ($\geq$ CR) erreichten 3,4%.

Daratumumab führt zu einem therapielevanten Nutzens durch ein sehr großes Krankheitsansprechen und eine bisher nicht erreichte Ansprechtiefe.

- Dauer des Ansprechens

Sowohl die Tiefe als auch die Dauer des Ansprechens sind prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben der betroffenen Patienten und essentiell für die Ausrichtung der therapeutischen Zukunft des Patienten.

In der gepoolten Analyse der Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) sprachen die Patienten im Median 7,6 Monate (95%-KI: 5,6 ; n.e.) auf die Therapie mit Daratumumab an.

Damit wird eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine langfristige Dauer des Ansprechens durch Daratumumab erzielt.

- Progressionsfreies Überleben

Die progressionsfreie Zeit bedeutet eine patientenrelevante Verminderung der Krankheitslast, die Verzögerung weiterer notwendiger Therapien und ein längeres Gesamtüberleben.

Bei Einschluss in die Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) hatten alle Studienteilnehmer einen Progress der Erkrankung. Die Länge der progressionsfreien Überlebenszeit in der gepoolten Analyse der beiden Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) von 4,0 Monaten (95%-KI: 3,0 ; 5,6) zeigt deutlich, dass sich unter der Therapie mit Daratumumab als Monotherapie die Behandlungssituation dieser vielfach vorththerapierten und von Refraktärität geprägten Patienten, für die es keine weiteren effektiven Therapieoptionen gibt, verbessert.

Die Länge des progressionsfreien Überlebens spricht für eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens von Daratumumab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Aufgrund der Schwere der Erkrankung von bereits vorthapierten Myelom-Patienten ist der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der verbleibenden Lebenszeit während der Therapie von zentraler Bedeutung.

Die Zulassung von Daratumumab im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgte auf der Grundlage von Phase-I/II-Studien in einem beschleunigten Verfahren. In den noch laufenden Studien der Phase-III werden Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt, jedoch nicht in den diesem Dossier zugrunde liegenden Studien SIRIUS und GEN501 der Phase-I/II, was der gängigen Praxis in diesen Phasen der klinischen Arzneimittelentwicklung entspricht. Dennoch kann eine Abschätzung der Auswirkungen von Daratumumab auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität über vorhandene Daten erfolgen. Der meist verwendete Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebserkrankungen, der EORTC QLQ C-30 beruht u.a. auf Fragestellungen zu den Endpunkten Schmerz, Fatigue sowie Dyspnoe (EORTC Study Group on Quality of Life, 1995).

Der ebenfalls regelmäßig eingesetzte Myelom-spezifische Lebensqualitäts-Fragebogen EORTC QLQ MY-20 erfragt ebenfalls krankheitsbedingte Symptome (sechs Fragen), Nebenwirkungen (zehn Fragen), Zukunftsperspektiven (drei Fragen) und körperliche Selbstwahrnehmung (eine Frage) (Cocks et al., 2007). Die krankheitsbedingten Symptome umfassen allesamt Schmerzen in unterschiedlichen Körperregionen (z.B. Rücken, Knochen). Die in den Fragebögen erhobenen Treiber der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bilden somit eine Kombination aus Aussicht auf Überleben und mit der Erkrankung einhergehende Verträglichkeit ab. Ein wesentlicher Teil der für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wesentlichen Parameter wurde in den Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) erfasst und unter dem Aspekt der körperlichen Beschwerden und der Aussicht auf ein Überleben dargestellt.

Die in den Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfassten körperlichen Beschwerden treten in schwerwiegender Form bei nahezu keinem Studienteilnehmer auf; in ganz wenigen Fällen treten die Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE)-Grad 3/4: Knochenschmerzen (0,7%), Rückenschmerzen (2,0%), Fatigue (2,0%) und Dyspnoe (0,7%) auf.

Der psychische Aspekt für Aussicht auf Überleben basiert auf einem schnellen, tiefen und dauerhaften Ansprechen. Bei Daratumumab wird ein Ansprechen im Median nach einem Monat erreicht. Die mediane Dauer des Ansprechens beträgt unter der Daratumumab-Therapie 7,6 Monate. Es ist für diese stark vorbehandelten und refraktären Myelom-Patienten sogar möglich, ein komplettes und stringentes komplettes Ansprechen zu erreichen. Für den Patienten bedeutet das Erreichen eines schnellen, tiefen und dauerhaften Ansprechens eine gute Aussicht auf ein längeres symptomfreies Intervall und auf ein längeres Gesamtüberleben. Dies kann im Umkehrschluss die Ängste deutlich verringern und die persönliche Perspektive der Patienten positiver erscheinen lassen. Dies kann eine erhebliche Auswirkung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität haben.

Spezifische Morbiditäts- und Verträglichkeitsendpunkte lassen eine Aussage über die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu. Daratumumab führt zu einem schnellen (Median ein Monat), tiefen und dauerhaftem Ansprechen (Median 7,6 Monate) und zeigt bei den Verträglichkeitsendpunkten nahezu keine die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinflussenden unerwünschten Ereignisse CTCAE-Grad 3/4 (Knochenschmerzen (0,7%), Rückenschmerzen (2,0%), Fatigue (2,0%) und Dyspnoe (0,7%)). Dies deutet auf eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, insbesondere Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hin, was für Myelom-Patienten vor allem in der deutlich spürbaren Linderung der Erkrankung zu werten ist.

Sicherheit und Verträglichkeit

Neben einer guten Wirksamkeit ist auch ein gutes und handhabbares Nebenwirkungsprofil einer Therapie ein wichtiges und patientenrelevantes Therapieziel.

In der gepoolten Analyse der Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) wurden bei 98,6% der Studienteilnehmer zum Zeitpunkt des ersten Datenschnittes im Januar 2015 (mediane Nachbeobachtungsdauer zehn Monate) unerwünschte Ereignisse beobachtet, wie es in diesem Anwendungsgebiet zu erwarten ist. Der Anteil der Studienteilnehmer mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bzw. unerwünschten Ereignissen gemäß der CTCAE-Grad 3/4 betrug in der gepoolte Analyse 31,1% bzw. 54,7%. Bei 4,1% bzw. 2,0% der Studienteilnehmer führten unerwünschte Ereignisse zum Abbruch der Therapie bzw. zum Tod.

In der gepoolten Analyse der Ergebnisse der Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) traten Anämie (17,6%), Infektionen und Infestationen (9,5%), Neutropenie (10,1%) sowie Thrombozytopenie (14,2%) als unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4 (Auftreten bei $\geq 5\%$ der Studienteilnehmer) auf.

Wie in diesem Indikationsgebiet zu erwarten, erlitten nahezu alle Patienten ein unerwünschtes Ereignis, sodass auch der nicht-adjustierte indirekte Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse keinen Unterschied zwischen der Therapie mit Daratumumab als Monotherapie und der Alternativtherapie Pomalidomid+loDex aufwies (RR [95%-KI]: 1,00 [0,97 ; 1,02]).

Für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse zeigt der nicht-adjustierte indirekte Vergleich mit einer 49%-igen Reduktion des Risikos (RR [95%-KI]: 0,51 [0,39 ; 0,66]) einen statistisch signifikanten geringeren Schaden unter der Behandlung mit Daratumumab als Monotherapie gegenüber der Alternativtherapie Pomalidomid+loDex.

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4 zeigt der nicht-adjustierte indirekte Vergleich mit einer 37%-igen Reduktion des Risikos (RR [95%-KI]: 0,63 [0,54 ; 0,74]) einen statistisch signifikanten geringeren Schaden unter der Behandlung mit Daratumumab als Monotherapie gegenüber der Alternativtherapie Pomalidomid+loDex.

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, zeigt der nicht-adjustierte indirekte Vergleich mit einer 61%-igen Reduktion des Risikos (RR [95%-KI]: 0,39 [0,17 ; 0,92]) einen statistisch signifikanten geringeren Schaden unter der Behandlung mit Daratumumab als Monotherapie gegenüber der Alternativtherapie Pomalidomid+loDex.

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten, zeigt der nicht-adjustierte indirekte Vergleich mit einer 86%-igen Reduktion des Risikos (RR [95%-KI]: 0,14 [0,04 ; 0,44]) einen statistisch signifikanten geringeren Schaden unter der Behandlung mit Daratumumab als Monotherapie gegenüber der Alternativtherapie Pomalidomid+loDex.

Es liegen statistisch signifikant geringere Schäden bei den folgenden unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad 3/4 unter der Therapie mit Daratumumab im Vergleich zur Alternativtherapie Pomalidomid+loDex vor: Anämie (47%; RR [95%-KI]: 0,53 [0,36 ; 0,78]), febriler Neutropenie (96%; RR [95%-KI]: 0,04 [0,00 ; 0,58]), Infektionen und Infestationen (69%; RR [95%-KI]: 0,31 [0,18 ; 0,53]), Leukopenie (69%; RR [95%-KI]: 0,31 [0,11 ; 0,88]), Neutropenie (79%; RR [95%-KI]: 0,21 [0,13 ; 0,35]), Pneumonie (63%; RR [95%-KI]: 0,37 [0,17 ; 0,82]) und Knochenschmerzen (90%; RR [95%-KI]: 0,10 [0,01 ; 0,71]). Eine Risikoverringerung unter Daratumumab im Vergleich zur Alternativtherapie Pomalidomid+loDex liegt für die unerwünschten Ereignisse CTCAE-Grad 3/4 Dyspnoe (86%; RR [95%-KI]: 0,14 [0,02 ; 1,01]), Fatigue (62%; RR [95%-KI]: 0,38 [0,11 ; 1,28]), Rückenschmerzen (59%; RR [95%-KI]: 0,41 [0,12 ; 1,38]) und Thrombozytopenie (36%; RR [95%-KI]: 0,64 [0,41 ; 1,00]) vor.

Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden in der gepoolten Analyse der Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) bei 51,4% der Studienteilnehmer infusionsbedingte Reaktionen, bei 54,7% Infektionen und Infestationen sowie bei 3,4% Bronchospasmen beobachtet.

Insgesamt führt Daratumumab zu bisher nicht erreichten großen Verbesserungen des therapierelevanten Nutzens durch eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Tabelle 4-2: Nutzendimensionen mit Begründung und Ausmaß des Zusatznutzens

Nutzendimension	Begründung	Ausmaß
Mortalität	Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, insbesondere eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer.	Erheblich
Morbidität	Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, insbesondere langfristige Verbesserung des Gesundheitszustandes, durch schnelles und langandauerndes Ansprechen und bisher nicht erreichte Ansprechtiefe.	Erheblich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, insbesondere Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, was für die Patientinnen und Patienten besonders in der deutlich spürbaren Linderung der Erkrankung zu werten ist.	Erheblich
Sicherheit und Verträglichkeit	Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, insbesondere eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.	Erheblich

Daratumumab zeigte in den Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) als Monotherapie bei schwer vorbehandelten, progredienten Patienten mit Multiplem Myelom ein medianes Gesamtüberleben von 20,1 Monaten. Andere verfügbare Therapieoptionen erzielten bislang nur acht bzw. neun Monate (Usmani et al., 2015). Mindestens das Fortschreiten der Erkrankung wurde bei 83,1% aller behandelten Studienteilnehmer gestoppt und 31,1% aller Studienteilnehmer erreichten mindestens ein partielles Ansprechen. Neben den überzeugenden Ergebnissen beim Gesamtüberleben und Therapieansprechen zeichnet sich die zielgerichtete Monotherapie mit Daratumumab als humaner monoklonaler Antikörper als besonders nebenwirkungsarme und gut verträgliche Therapie aus.

Für Patienten mit rezidiertem und refraktärem Multiplem Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden und somit als stark vorbehandelt gelten, bestehen kaum noch Behandlungsmöglichkeiten mit verfügbarer vergleichbarer Evidenz für Wirksamkeit und Sicherheit. Für diese Patienten ist Daratumumab eine bedeutsame Therapieoption. Als Alternativtherapie steht im Wesentlichen Pomalidomid+loDex zur Verfügung, das im vergleichbaren Anwendungsgebiet zugelassen ist und erst kürzlich vom G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen erhalten hat (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016a).

Die Behandlung mit Daratumumab ermöglicht eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer von stark vorbehandelten Myelom-Patienten, die auch in diesem Ausmaß durch die zur Verfügung stehenden Therapiealternativen (einschließlich Pomalidomid+loDex) bisher nicht erreicht wurde. Diese große Verbesserung geht mit therapeutisch bedeutungsvollen Ergebnissen im Bereich der Morbidität wie schnelles, tiefes und dauerhaftes Ansprechen, hohen Ansprechraten und Länge des progressionsfreien Überlebens einher. Daratumumab zeigt in der Nutzendimension Morbidität eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere eine langfristige Verbesserung des Gesundheitszustandes. Daratumumab deutet auf eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, auch durch Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hin, was für Myelom-Patienten besonders in der deutlich spürbaren Linderung der Erkrankung zu werten ist.

Dies geht zusätzlich mit einem besonders gut verträglichen und handhabbaren Nebenwirkungsprofil einher, das eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen bedeutet.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab als Monotherapie in der Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, ist somit insgesamt **erheblich**.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Fragestellung

Wie ist das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab als Monotherapie in der Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, zu bewerten?

Das Nutzendossier stellt gemäß § 35a SGB V das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, dar. Der medizinische Zusatznutzen gilt für Daratumumab als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V bereits mit Erteilung der Zulassung durch die Europäische Kommission vom 20. Mai 2016 als belegt (Europäische Kommission, 2016).

Patientenpopulation

Die Zielpopulation für das zu bewertende Arzneimittel Daratumumab als Monotherapie sind erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Intervention

Die Behandlung mit Daratumumab erfolgt in vierwöchigen Zyklen mit einer Dosierung von 16 mg/kg KG durch Infusion des Wirkstoffes an Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus. In der Phase der Initialdosierung erfolgt eine zusätzliche Therapie jeweils am ersten Tag der Behandlung mit Daratumumab in den Wochen 2, 3, 4, 6, 7, 8, 11, 15, 19, 23 (Janssen-Cilag International N.V., 2016a).

Patientenrelevante Endpunkte

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens erfolgt anhand der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit auf Grundlage der patientenrelevanten Endpunkte. Diese sind in der gepoolte Analyse der der Zulassung zugrundeliegenden Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) definiert. Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens wird aus der gepoolten Analyse abgeleitet (Abschnitt 4.3.2.3.3).

Im Dossier werden Ergebnisse zu folgenden Endpunkten dargestellt:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Zeit bis zum Ansprechen/Zeit bis zum besten Ansprechen
- Krankheitsansprechen
 - Stringentes komplettes Ansprechen (sCR)
 - Komplettes Ansprechen (CR)
 - Sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR)
 - Partielles Ansprechen (PR)
 - Minimales Ansprechen (MR)
 - Stabile Erkrankung (SD)
 - Fortschreitende Erkrankung (PD)

Zusätzlich wurden die folgenden Kategorien des Ansprechens ausgewertet:

- o $\geq$ SD (ORR+MR+SD)
- o CBR (Clinical Benefit Rate, ORR+MR)
- o ORR (Overall Response Rate, sCR+CR+VGPR+PR)
- o $\geq$ VGPR (sCR+CR+VGPR)
- o $\geq$ CR (sCR+CR)
- Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DoR)
- Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Sicherheit und Verträglichkeit

- Gesamthäufigkeit
 - o Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - o Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - o UE CTCAE-Grad 3/4
 - o UE, die zum Therapieabbruch führten
 - o UE, die zum Tod führten
- Detaildarstellungen
 - o UE CTCAE-Grad 3/4 (Auftreten bei $\geq$ 5% der Studienteilnehmer)
- UE von besonderem Interesse
 - o Infusionsbedingte Reaktionen
 - o Infektionen und Infestationen
 - o Bronchospasmen

Studientyp

Die wissenschaftliche Fragestellung wird auf Basis der gepoolten Analyse der Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) beantwortet. Es handelt sich um zwei einarmige, nicht-kontrollierte klinische Phase-(I)/II-Studien.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien sowie Begründung für die Studienbewertung von Daratumumab-Monotherapie und der Alternativtherapie Pomalidomid+loDex

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit rezidiertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten	Patientenpopulation nicht dem Label entsprechend	Konsistenz mit Fachinformation (Janssen-Cilag International N.V., 2016a)
2	Intervention	Daratumumab (Monotherapie)	Intervention abweichend	Zieltechnologie der Nutzenbewertung
3	Alternativtherapie	Pomalidomid+loDex	Intervention abweichend	
4	Endpunkt(e)^a	Endpunkte aus den Nutzenkategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sicherheit und Verträglichkeit	Keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder Sicherheit und Verträglichkeit verwendet werden können	Auswahl der Nutzenkategorien nach Vorgaben der VerFO G-BA

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
5	Studientyp	RCT Randomisierte kontrollierte, klinische Studien	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder klinisch sind	Gemäß § 5 Absatz 3 Verfo G-BA ist Ergebnisunsicherheit bei RCT am geringsten (Evidenzklasse Ib)
		Weitere Untersuchungen Nicht randomisierte, nicht vergleichende, klinische Studien	Nicht klinische Studien, Case Reports	Falls keine RCT identifiziert werden, wird auf die nächstmögliche verfügbare Evidenz zurückgegriffen
6	Studiendauer	Nicht eingeschränkt, da ereignisgesteuert	Nicht anwendbar	Klinische Studien in der Onkologie sind ereignisgesteuert, so dass eine Mindeststudiendauer nicht praktikabel ist
7	Sprache	Deutsch, Englisch		
8	Zeitraum	Ab 2003 bis heute	Vor 2003	Entsprechend dem Label von Daratumumab, muss u.a. eine Vortherapie mit einem PI erfolgt sein. Bortezomib ist der erste zugelassene PI als Mono- oder Kombinationstherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Multiplen Myelom und wurde 2004 zugelassen (Janssen-Cilag International N.V., 2016b)
9	Publikationstyp^b	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT bzw. TREND Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Primärpublikation, Review-Artikel, Abstract, Poster	Siehe Anforderungen der Verfo G-BA (Abschnitt 4.2.2)
a: Operationalisierungen siehe Tabelle 4-37 und Tabelle 4-51 (Abschnitt 4.3.2.3.3) b: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden (z.B. ClinicalTrials.gov), können ebenfalls berücksichtigt werden. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMiD: Immunomodulatory Drug; loDex: niedrig-dosiertes Dexamethason; PI: Proteasom-Inhibitor; RCT: Randomized Controlled Trial; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design; u.a.: unter anderem; Verfo: Verfahrensordnung; z.B.: zum Beispiel				

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wurde eine systematische bibliographische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt: 04. April 2016). Diese erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Für die Recherche wurde auf der Suchoberfläche des DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) jeweils einzeln in den Datenbanken Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE und EMBASE nach relevanten Treffern gesucht.

Die Suchstrategie war jeweils getrennt nach Indikation und Intervention aufgebaut und an die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur, human (klinische Studien) und Publikationen seit 2003, da in 2004 Bortezomib (erster PI) durch die Europäische Kommission zugelassen wurde und sichergestellt werden soll, dass in 2003 publizierte Studienergebnisse eingeschlossen werden, beschränkt.

Es wurden getrennte Suchen für die Identifizierung randomisierter klinischer Studien und weiterer Untersuchungen durchgeführt. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps RCT wurde der validierte und in der Verfo des G-BA empfohlene Wong-Filter verwendet (Wong et al., 2006). Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Es wurden ausschließlich in Fachzeitschriften veröffentlichte Vollpublikationen berücksichtigt. Die Ergebnisse der einzelnen Literaturrecherchen sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 und Abschnitt 4.3.2.3.1.2 dargestellt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

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

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

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Selektion relevanter Publikationen bzw. Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche erfolgte unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien durch zwei Personen unabhängig voneinander. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden Reviewer wurden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung eines dritten Reviewers. Die selektierten Studien wurden mit dem bekannten Studienpool abgeglichen, um gegebenenfalls neue, für die Fragestellung relevante Studien, in einem Studienpool zusammenzuführen.

Die Listen der im Volltext ausgeschlossenen Publikationen bzw. Studien sind getrennt nach den unterschiedlichen Suchen und unter Angabe des Ausschlussgrundes in Anhang 4-C bzw. Anhang 4-D hinterlegt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Für die Bewertung der Aussagekraft des Nachweises der Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) wurde das Verzerrungspotenzial basierend auf den relevanten Studienberichten unter endpunktspezifischen Aspekten beurteilt (Janssen Research & Development, 2015b, Janssen Research & Development and Genmab A/S, 2015b).

Für die RCT MM003 mit dem Studienarm Pomalidomid+loDex als Alternativtherapie wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene auf Grundlage der Publikationen von San Miguel et al. (2013) und von Dimopoulos et al. (2015) sowie auf Grundlage der Informationen des Registereintrages auf ClinicalTrials.gov beurteilt (Dimopoulos et al., 2015, Janssen Research & Development, 2013b, San Miguel et al., 2013). Trotz großer Bemühungen konnten einige Aspekte dabei nicht abschließend beurteilt werden, da es sich nicht um eine unternehmenseigene Studie handelt, zu der Janssen keinen Datenzugang hat.

Dem Anhang 4-F sind die Details zum Verzerrungspotenzial zu entnehmen. Von der oben beschriebenen Methodik weicht die eingesetzte Methodik nicht ab.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Informationen der eingeschlossenen Studien zu Daratumumab SIRIUS und GEN501 (Teil 1 und Teil 2) wurden anhand der Items 2 bis 22 des TREND-Statements 2004² in Anhang 4-E beschrieben.

Die Informationen der eingeschlossenen MM003-Studie wurden anhand der Items 2b bis 14 b des CONSORT-Statements in Anhang 4-E beschrieben.

Sowohl beim TREND- als auch CONSORT-Statement wurden Angaben zum genauen Studienziel, Methodik (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Verblindung, statistische Methoden) und Resultaten (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung) gemacht. Die Methodik der eingeschlossenen Studien, die Interventionen sowie die Charakteristika der Studienpopulationen sind in Tabelle 4-8, Tabelle 4-9 und Tabelle 4-10 detailliert beschrieben.

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

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Patientencharakteristika

Für die in der Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien werden – sofern erfasst – folgende Baseline-Charakteristika dargestellt:

Demografische Charakteristika

- Alter
- Geschlecht
- Ethnizität
- Eastern Cooperative Oncology Group Performances Status (ECOG-PS)

Krankheitsspezifische Charakteristika

- International Staging System (ISS)
- Anzahl Vortherapien
- Zeit seit der Erstdiagnose des Multiplen Myeloms
- Art der Vortherapie (PI, Bortezomib, Carfilzomib, IMiD, Pomalidomid, Lenalidomid, Thalidomid, PI und IMiD sowie Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT))
- Refraktär (nur PI, Bortezomib, Carfilzomib, nur IMiD, Pomalidomid, Lenalidomid, Thalidomid, PI und IMiD sowie letzte Therapie)
- Anteil Plasmazellen im Knochenmark

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden Ergebnisse zu folgenden Endpunkten dargestellt:

- Mortalität
 - o Gesamtüberleben
- Morbidität
 - o Zeit bis zum Ansprechen/Zeit bis zum besten Ansprechen
 - o Krankheitsansprechen
 - o Dauer des Ansprechens
 - o Progressionsfreies Überleben
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Sicherheit und Verträglichkeit

Die verschiedenen patientenrelevanten Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität sowie Sicherheit und Verträglichkeit wurden in den Studien SIRIUS und GEN501 analog erhoben. Die Daten der mit Daratumumab in der Dosierung 16 mg/kg KG behandelten Studienteilnehmer aus den Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) wurden gepoolt, um eine größere Patientenpopulation (N=148) als in den Einzelstudien SIRIUS (N=106) und GEN501 (Teil 2) (N=42) auswerten zu können. Das Poolen der Patientendaten aus den Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) führt zu einer der Zulassung entsprechenden, repräsentativeren Datenbasis als die Einzelstudien allein und ist auf Basis ähnlicher Studiendesigns, Patientenpopulation, Medikamentengabe und Bewertung des Ansprechens gerechtfertigt (Abschnitt 4.2.5.3).

Gemäß § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AMNutzenV) besteht der Nutzen eines Arzneimittels in einem patientenrelevanten therapeutischem Effekt, insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Erhöhung von Sicherheit und Verträglichkeit oder einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, 2010). Diese Nutzenkategorien werden durch die genannten Endpunkte abgebildet.

Die Patientenrelevanz der zuvor aufgeführten Endpunkte begründet sich wie folgt:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben ist operationalisiert als der Zeitraum der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Tod des Patienten unabhängig von der Todesursache.

Das Gesamtüberleben ist ein unbestritten patientenrelevanter Endpunkt, da es unabhängig von subjektiven Einschätzungen der Patienten bzw. der behandelnden Personen erhoben wird und klar definiert ist (nur Tod zählt als Ereignis) (Pazdur, 2008). Die Verlängerung des Überlebens stellt nicht nur in der Onkologie ein essentielles Therapieziel dar. Die Validität dieses Endpunktes ist uneingeschränkt gegeben.

Morbidität

Das Multiple Myelom ist eine grundsätzlich unheilbare Erkrankung. Die Myelomzelle produziert als entartete Plasmazelle ein monoklonales und für das Immunsystem funktionsloses Immunglobulin, das so genannte M-Protein (monoklonales Protein) oder Paraprotein oder auch nur Teile davon, die sogenannte Leichtkette. Dieses spielt neben der Anwesenheit von Plasmazellen im Knochenmark, der Beurteilung von Weichteilmanifestationen und Knochenläsionen (Osteolysen) sowie der Entstehung einer Hyperkalzämie eine zentrale Rolle in der Diagnostik des Therapieansprechens. Ein Ansprechen auf die Therapie weist auf die Wirksamkeit des Arzneimittels hin und reduziert die Anzahl monoklonaler Plasmazellen bzw. lässt diese ganz verschwinden. Die Erkrankungsfolgen werden verzögert bzw. bleiben dann aus. Somit sind auch die Zeit bis zum Ansprechen und die Dauer des Ansprechens höchst patientenrelevant. Das Ansprechen ist durch eine Verringerung der myelombedingten Symptomatik direkt für den Patienten spürbar und zeigt sich zu dem als prognostischer Faktor eines späteren Krankheitsprogresses und damit des späteren Eintritts des Todes. Das Versterben zu einem späteren Zeitpunkt steht als patientenrelevanter Endpunkt in direktem Zusammenhang.

Die grundsätzliche und insbesondere psychologische Belastung der Patienten, das Fortschreiten ihrer Erkrankung zu erkennen, wiegt schwer. Die Kenntnis erlangt der Patient nicht nur anhand möglicher klinischer Symptome wie Schmerzen, skelettale Ereignisse, o.ä., sondern auch durch das Arztgespräch, indem der Progress anhand von Laborparametern abgeleitet und dem Patienten mitgeteilt wird. Jede weitere Zeit, die ohne das Bewusstsein des Krankheitsprogresses verläuft, ist maßgeblich für den Patienten.

Die Patientenrelevanz der genannten Endpunkte ergibt sich für Patienten mit bereits zahlreichen Vorthapien und häufigen Rezidiven aus den angestrebten Therapiezielen des Ansprechens und damit verbunden des möglichst langen progressionsfreien Überlebens (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, 2013b).

- Zeit bis zum Ansprechen/Zeit bis zum besten Ansprechen

Das früheste messbare Ziel einer jeden Therapie ist das Ansprechen. Dieses sollte möglichst rasch erfolgen, um so eine Linderung der krankheitsspezifischen Symptome zu erzielen. Je schneller ein Myelom-Patient auf die Therapie anspricht, desto früher lindern sich die krankheitsspezifischen Symptome und die gesundheitsbezogene Lebensqualität nimmt nicht weiter ab. Auch Sorgen um die weitere Abnahme des Gesundheitszustands können vermindert werden. Aus diesem Grund ist die Zeit bis zum Ansprechen als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

In den Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) wurde die Zeit bis zum Ansprechen definiert als die Zeit von Datum der ersten Dosis von Daratumumab bis zum Datum des ersten dokumentierten Ansprechens ($\geq$ PR). Die Zeit bis zum besten Ansprechen war definiert als die Zeit zwischen Datum der ersten Dosis von Daratumumab und Datum der Evaluation des besten Ansprechens ($\geq$ PR) auf die Behandlung. Studienteilnehmer ohne Ansprechen wurden entweder aufgrund der Krankheitsprogression oder, wenn keine Krankheitsprogression zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung vorlag, vor Start einer neuen Therapie zensiert.

- Krankheitsansprechen

Das Krankheitsansprechen wurde in den Studien gemäß den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) bestimmt (Durie et al., 2006, Rajkumar et al., 2011). Diese Kriterien sind international anerkannt und werden auch in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) empfohlen (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, 2013b). Dabei wird das Ansprechen anhand der Konzentration des M-Proteins im Serum/Urin, der Anzahl an Plasmazellen im Knochenmark sowie der Reduktion ggf. bereits vorhandener Weichteilmanifestationen und Knochenläsionen sowie der Entstehung einer Hyperkalzämie bewertet.

Die Eliminierung des M-Proteins ist wichtig, da so u.a. die Entstehung oder der Progress der krankheitsbedingten Niereninsuffizienz und folglich ein Nierenversagen verhindert werden kann. Die myelombedingte Nierenfunktionsstörung ist eine häufige Komorbidität des Multiplen Myeloms. Bis zu 50% aller neudiagnostizierten Patienten weisen pathologische Nierenwerte (Glomeruläre Filtrationsrate (GFR), Kreatinin) auf, wobei ca. 20% aller Patienten im Verlauf der Erkrankung ein Nierenversagen entwickeln (Goldschmidt et al., 2000). Neben Infektionen gehört das Nierenversagen zu den häufigsten Todesursachen beim Multiplen Myelom (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, 2013b, Herrera et al., 2004, Oshima et al., 2001). Kann die krankheitsbedingte Niereninsuffizienz nicht aufgehalten werden, führt sie schließlich zur Dialysepflicht des Patienten, was mit erheblichen patientenrelevanten und vor allem auch kostenintensiven Einschränkungen einhergeht.

Eine Reduktion oder zumindest Stabilisierung der Tumorlast, insbesondere also die Verminderung der krankhaft veränderten monoklonalen Plasmazellen im Knochenmark, ist wesentlich, um die krankheitsassoziierte Morbidität und die damit einhergehende Minderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu verringern. Die monoklonalen Plasmazellen sind der Ursprung des nierenschädigenden Paraproteins. Die Verringerung der Anzahl der Tumorzellen mindert das Risiko von Nierenschäden und es können bereits bestehende Nierenschädigungen teilweise wieder rückgängig gemacht werden. Genauso sind andere maßgebliche, für den Patienten spürbare und die Lebensqualität stark beeinflussenden Faktoren wie Anämie, Fatigue und rezidivierende Infektionen unmittelbar durch die Anzahl der Tumorzellen bedingt. Je größer die Masse der pathologischen Tumorzellen im Knochenmark des Patienten ist, umso weniger Raum besteht für die normale Blutbildung, deren Fehlen letztlich u.a. zu den genannten Symptomen führt. Auch die Verhinderung eines weiteren Anstiegs der Tumorzellen im Sinne des Erreichens einer SD kann die weitere Verschlechterung von Morbiditäten bewirken und für den Patienten erhebliche, fühlbare Konsequenzen haben. Dies ist z.B. deutlich der Fall, wenn eine fortschreitende Destruktion von Knochenstrukturen aufgehalten werden kann und damit eine pathologische Fraktur mit teilweise desaströsen Folgen für den Patienten verhindert werden kann.

Das Auftreten einer Hyperkalzämie bewirkt eine Verschlechterung der Nierenfunktionsstörung mit Nierenversagen als Folge und führt zu Störungen im zentralen Nervensystem (ZNS) bis hin zu Verwirrung oder Koma (Ralston et al., 1990).

Die Studienteilnehmer wurden in folgenden Kategorien des Krankheitsansprechens anhand der IMWG-Kriterien, definiert durch Durie et al. 2007 und Rajkumar et al. 2011, erfasst (Durie et al., 2006, Rajkumar et al., 2011):

- Stringentes komplettes Ansprechen (sCR)
- Komplettes Ansprechen (CR)
- Sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR)
- Partielles Ansprechen (PR)
- Minimales Ansprechen (MR)
- Stabile Erkrankung (SD)
- Fortschreitende Erkrankung (PD)

Zusätzlich wurden die folgenden Kategorien des Ansprechens ausgewertet:

- $\geq$ SD (ORR+MR+SD)
- CBR (ORR+MR)
- ORR (sCR+CR+VGPR+PR)
- $\geq$ VGPR (sCR+CR+VGPR)
- $\geq$ CR (sCR+CR)

Die Gesamtansprechrate (ORR) war in den Studien gemäß den IMWG-Kriterien definiert als Anteil Studienteilnehmer mit CR (einschließlich sCR) oder PR (einschließlich VGPR) (Janssen Research & Development, 2015b, Janssen Research & Development and Genmab A/S, 2015b).

- Dauer des Ansprechens

Die Dauer des Ansprechens ist ein essentielles Therapieziel in der Behandlung des Multiplen Myeloms und mit erheblicher Patientenrelevanz assoziiert. Die M-Protein-Konzentration im Serum/Urin und die Anzahl vorhandener Plasmazellen im Knochenmark definieren u.a. das Ansprechen auf eine Therapie. Eine Normalisierung dieser Parameter bewirkt langfristig eine Verbesserung der Morbidität und somit auch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Durch Reduktion oder Fehlen von M-Protein im Serum/Urin kann das Fortschreiten der krankheitsbedingten Niereninsuffizienz mit Nierenversagen als Folge verzögert oder sogar abgewendet werden. Durch eine Verminderung der Anzahl der Plasmazellen im Knochenmark kann sich das geschädigte Knochen- bzw. Knochenmarkgewebe bedeutsam regenerieren und krankheitsspezifische Ereignisse wie Fatigue, Infektionen aber auch Knochenschmerzen können sich verringern. Sowohl die Art/Tiefe des Ansprechens als auch die Dauer des Ansprechens sind prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben der betroffenen Patienten (Lonial and Anderson, 2014) und essentiell für die Ausrichtung der therapeutischen Zukunft des Patienten.

Die Dauer des Ansprechens war gemäß den IMWG-Kriterien definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten Ansprechen ($\geq$ PR) bis zum ersten dokumentierten Fortschreiten der Erkrankung (Janssen Research & Development, 2015b, Janssen Research & Development and Genmab A/S, 2015b). Ein Rezidiv nach einem kompletten Ansprechen, das nicht die Kriterien einer Krankheitsprogression erfüllt, wurde nicht als Krankheitsprogression gewertet. Falls Studienteilnehmer aufgrund der Krankheitsprogression starben, wurde dies als Ereignis Tod bewertet, auch wenn die Krankheitsprogression vor dem Tod bereits dokumentiert war. Die Daten der Studienteilnehmer, die nach Daratumumab eine weitere Therapie zur Behandlung des Multiplen Myeloms begannen, wurden auf Basis der zuletzt erhobenen Erkrankungsbewertung vor dem Beginn der weiteren Therapie zensiert.

Studienteilnehmer, die

- die Nachbeobachtung versäumten,
- ihre Einwilligungserklärung zurücknahmen,
- die Studie ohne Krankheitsprogression abbrechen oder
- an anderen Folgen als der Krankheitsprogression starben,

wurden auf Grundlage des Datums der letzten Beurteilung der Erkrankung zensiert.

- Progressionsfreies Überleben

Als primäre Studienendpunkte in der Onkologie werden von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) die Heilungsrate, das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben akzeptiert. Das Gesamtüberleben stellt das bevorzugte Ereignis dar, jedoch wird generell die Länge des progressionsfreien Überlebens als relevanter Nutzen für Patienten angesehen. Auch die DGHO sieht diesen Endpunkt als klinisch relevant an, da er auch bei Studien mit kleinen Fallzahlen oder einer kurzen Studiendauer robuste Aussagen über die Effektivität eines Arzneimittels ermöglicht (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, 2013a).

Das progressionsfreie Überleben ist ein kombinierter Endpunkt aus den Nutzendimensionen Mortalität und Ansprechen. Neben der klar definierten Patientenrelevanz des Ereignisses Tod ist eine Krankheitsprogression ebenfalls für den Patienten von Bedeutung.

Sowohl das Ansprechen als auch das progressionsfreie Überleben sind wichtige Parameter, die dem Arzt und dem Patienten als Frühindikator für den Erfolg einer Therapie dienen. Während das Ansprechen über die Wirksamkeit einer Therapie Auskunft gibt, zeigt das progressionsfreie Überleben den erneuten Krankheitsprogress an. Für den Betroffenen stellt daher ein Progress eine schwerwiegende Belastung dar und ist somit als patientenrelevant anzusehen.

Gemäß den IMWG-Kriterien ist ein Progress durch einen Anstieg der M-Proteinkonzentration im Serum/Urin und/oder der Plasmazellen im Knochenmark, Entstehung oder Vergrößerung bestehender Knochenläsionen (Osteolysen) oder von Weichteilmanifestationen sowie der Entwicklung einer Hyperkalzämie gekennzeichnet. Diese krankheitsspezifischen Ereignisse gehen mit Schmerzen für den betroffenen Patienten einher und können u.a. zu Knochenfrakturen führen. Aber auch Fatigue beeinträchtigt die gesundheitsbezogene Lebensqualität negativ und führt zu erheblichen körperlichen Einschränkungen der Patienten (Jordan et al., 2014). Das Auftreten einer Hyperkalzämie bewirkt wiederum eine Verschlechterung der Nierenfunktionsstörung mit Nierenversagen als Folge und führt zu Störungen im zentralen Nervensystem (ZNS) bis hin zu Verwirrung oder Koma. Wie bereits erwähnt, kommt es durch den Anstieg der M-Proteinkonzentration zur Entstehung oder Verschlechterung der myelombedingten Niereninsuffizienz und deren Folgen.

Der Endpunkt progressionsfreies Überleben ist definiert als die Zeitspanne von der ersten Gabe der Studienmedikation bis Krankheitsprogression oder Tod, je nachdem was eher eintritt. Ein Rezidiv nach komplettem Ansprechen, das nicht die Kriterien einer Krankheitsprogression erfüllt, wird nicht als Krankheitsprogression bewertet.

Die Daten der Studienteilnehmer, die

- nach Daratumumab eine weitere Therapie zur Behandlung des Multiplen Myeloms erhalten haben,
- während der Studie in einen Behandlungsarm mit Daratumumab in einer anderen Dosierung wechselten,
- ihre Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme vor einer Krankheitsprogression zurückzogen,
- die Studie ohne Progress beendeten und zum Zeitpunkt des Datenschnitts lebten oder
- die vor Studienende mit versäumter oder fehlender Nachbeobachtung registriert waren,

wurden auf der Basis der zuletzt erhobenen Erkrankungsbewertung bzw. des Datums des Cross Over zensiert.

- Sicherheit und Verträglichkeit

Nahezu alle Arzneimittel üben neben den erwünschten auch unerwünschte Wirkungen auf den menschlichen Körper aus. Die Bedeutung unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist abhängig von ihrem Schweregrad, der Häufigkeit sowie der Reversibilität ihrer Symptome. Insbesondere schwerwiegende und irreversible unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Gegenstand der Entscheidung über die Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln im Rahmen ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung. In Abhängigkeit ihrer Schwere und Häufigkeit können unerwünschte Ereignisse sowohl einen mittelbaren als auch unmittelbaren Einfluss auf den Gesundheitszustand und die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten haben und sind somit patientenrelevant.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität kann dabei unmittelbar aufgrund der Symptomatik des unerwünschten Ereignisses beeinflusst werden. Zusätzlich können unerwünschte Ereignisse zu einer Veränderung oder zum Absetzen der ursprünglich gewählten Therapie führen, was mit der Reduktion der Effektivität der Behandlung einhergehen kann.

Unerwünschte sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 17.0; System and Organ Class (SOC) und Preferred Term) kodiert und der Schweregrad nach National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE, Version 4.03) klassifiziert. Sie entsprechen somit internationalen Standards und sind validiert.

Sicherheit und Verträglichkeit wurden in den Studien wie folgt operationalisiert:

- Gesamthäufigkeit
 - Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - UE CTCAE-Grad 3/4
 - UE, die zum Therapieabbruch führten
 - UE, die zum Tod führten
- Detaildarstellungen
 - UE CTCAE-Grad 3/4 (Auftreten bei $\geq 5\%$ der Studienteilnehmer)
- UE von besonderem Interesse
 - Infusionsbedingte Reaktionen (IRR)
 - Infektionen und Infestationen
 - Bronchospasmen

Alle unerwünschten Ereignisse der Studien waren in den Studienunterlagen als behandlungsbedürftige unerwünschte Ereignisse (TEAE, Treatment-Emergent Adverse Events) definiert und werden im vorliegenden Dossier als unerwünschte Ereignisse bezeichnet.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

Die Daten der mit Daratumumab als Monotherapie in der Dosierung 16 mg/kg KG behandelten Studienteilnehmer aus den Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) wurden gepoolt, um eine größere Patientenpopulation (N=148) als in den Einzelstudien SIRIUS (N=106) und GEN501 (Teil 2) (N=42) auf Basis besserer Evidenz auswerten zu können. Das Poolen der Patientendaten aus den Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) führt zu einer der Zulassung entsprechenden, repräsentativeren Datenbasis als die Einzelstudien alleine und ist auf Basis ähnlicher Studiendesigns, Patientenpopulation, Arzneimittelgabe und Bewertung des Ansprechens gerechtfertigt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

In den Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

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

Für die Gegenüberstellung von Daratumumab und der Alternativtherapie Pomalidomid+loDex (Abschnitt 4.3.2.3.1.2) konnten weder durch die systematische bibliografische Literaturrecherche noch durch die Studienregistersuche vergleichende Studien identifiziert werden.

Weiterhin war aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) ein adjustierter indirekter Vergleich über einen Brückenkomparator nicht möglich.

Deshalb wurde für die Gegenüberstellung von Daratumumab und der Alternativtherapie Pomalidomid+loDex ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich für die patientenrelevanten Endpunkten Gesamtüberleben und Sicherheit und Verträglichkeit sowie ein Matching-adjustierter indirekter Vergleich (MAIC) für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben mit den gepoolten Ergebnissen aus den Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) versus der MM003-Studie durchgeführt und die Ergebnisse dieses Vergleiches dargestellt (Abschnitt 4.3.2).

Pomalidomid wurde bis zur Zulassung von Daratumumab als effektivste Therapiealternative im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Daratumumab angewendet. Der G-BA hat für die Alternativtherapie Pomalidomid+loDex auf Basis der als Vergleich herangezogenen MM003-Studie einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß „beträchtlich“ beschlossen. Das Ausmaß beruht insbesondere auf dem Endpunkt Mortalität sowie aufgrund keiner relevanten Nachteile hinsichtlich unerwünschter Nebenwirkungen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014).

Die Informationen zur MM003-Studie wurden den Publikationen von Dimopoulos et al. (Dimopoulos et al., 2015) und San Miguel et al. (San Miguel et al., 2013) sowie dem Studienregistereintrag auf ClinicalTrials.gov (Celgene Corporation, 2011b) entnommen.

Eine detaillierte Beschreibung der Methodik kann dem Dokument zum nicht-adjustierten bzw. MAIC in Modul 5 entnommen werden (Janssen-Cilag GmbH, 2016a).

Code des Computerprogramms

Für die Durchführung der Analysen zum nicht-adjustierten bzw. MAIC wurden die Softwareprogramme Digitizeit, SAS sowie R verwendet. Der Programmcode ist in Modul 5 abgelegt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit Daratumumab

Studie	Zulassungs- studie (Ja/Nein)	Sponsor (Ja/Nein)	Status (Abgeschlossen /Abgebrochen/ Laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Es wurde keine relevante RCT identifiziert.					
RCT: Randomized Controlled Trial					

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

Stand der Information: 04. April 2016

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

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit Daratumumab

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Es wurde keine relevante RCT identifiziert.	
RCT: Randomized Controlled Trial	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

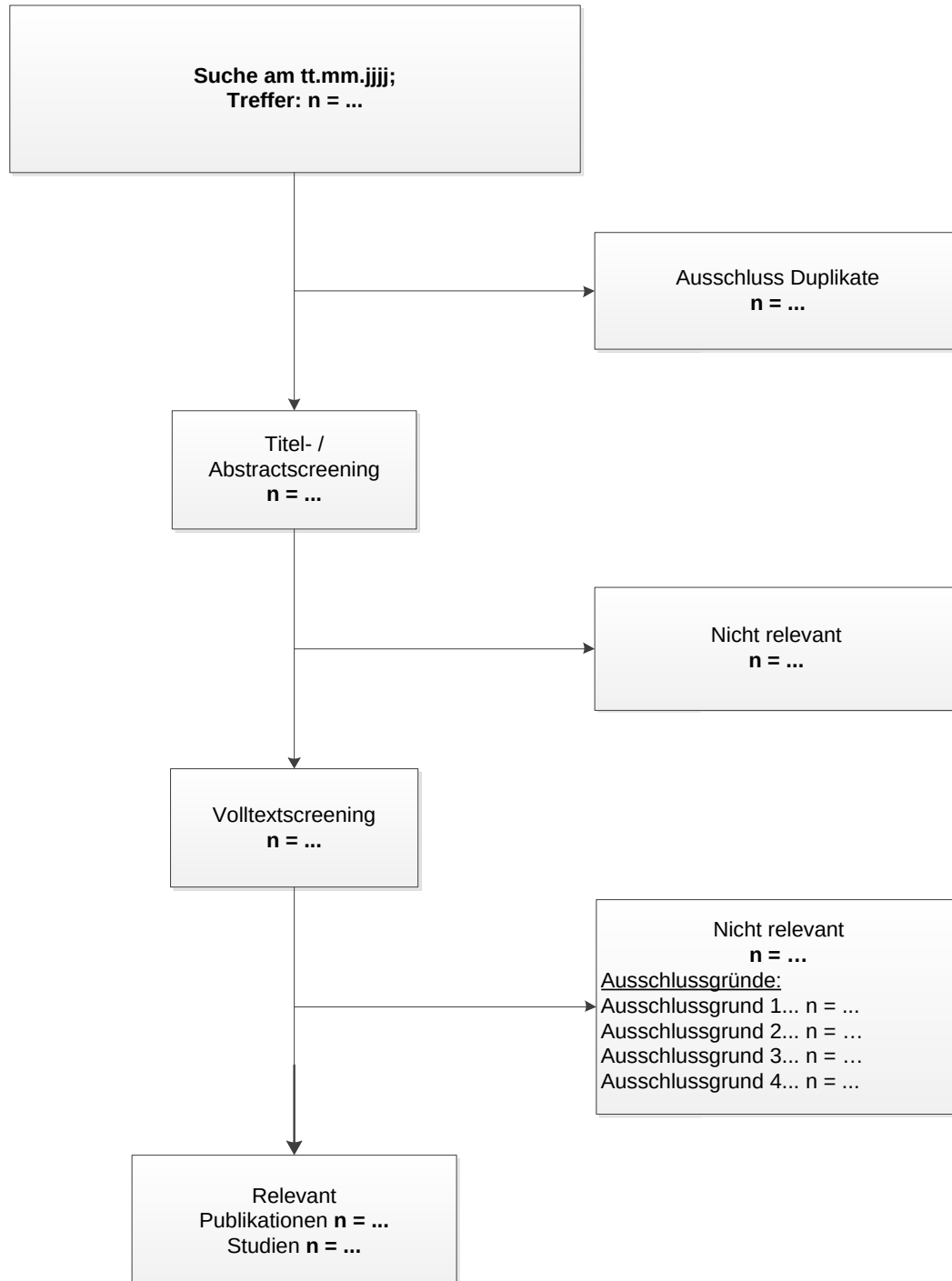


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

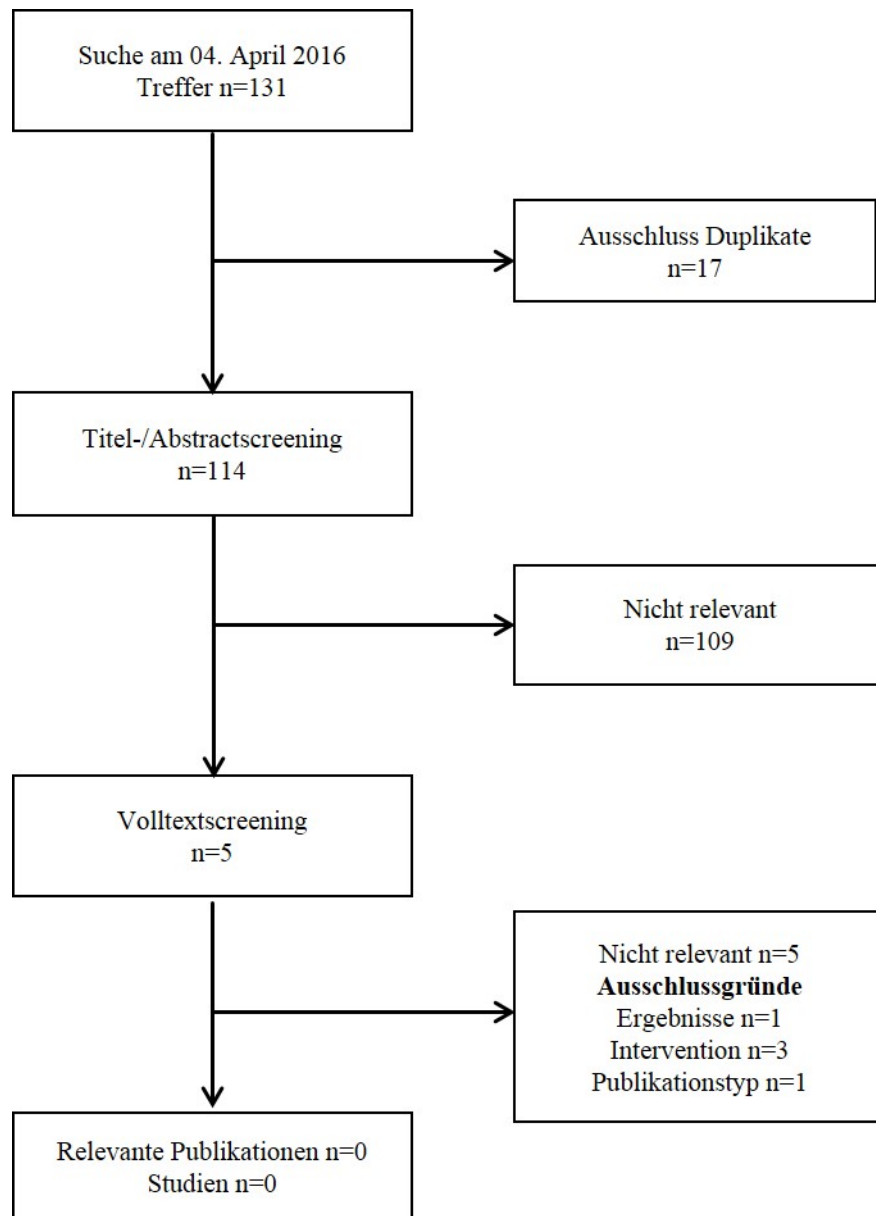


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Daratumumab

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

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

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

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

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit Daratumumab

Studie	Identifikationsorte (Name des Studien- registers und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharma- zeutischen Unter- nehmers enthalten (Ja/Nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (Ja/Nein)	Status (Abgeschlossen/ Abgebrochen/ Laufend)
Es wurde keine relevante RCT identifiziert.				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/ oder -ergebnisse. RCT: Randomized Controlled Trial				

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

Stand der Information: 04. April 2016

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit Daratumumab

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (Ja/Nein)	gesponserte Studie ^b (Ja/Nein)	Studie Dritter (Ja/Nein)	Studienbericht (Ja/Nein [Zitat])	Register-eintrag ^c (Ja/Nein [Zitat])	Publikation (Ja/Nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
Es wurde keine relevante RCT identifiziert.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Es wurde keine relevante RCT identifiziert.						
a: Bei Angabe „Ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z.B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/ oder -ergebnisse. ggf.: gegebenenfalls; RCT: Randomized Controlled Trial; z.B.: zum Beispiel						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit Daratumumab

Studie	Studiendesign <RCT, doppel blind/einfach verblindet/offen, parallel/Cross Over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre End- punkte
Es wurde keine relevante RCT identifiziert.						
ect.: et cetera; ggf.: gegebenenfalls; RCT: Randomized Controlled Trial; z.B.: zum Beispiel						

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Daratumumab

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Es wurde keine relevante RCT identifiziert.			
ect.: et cetera; ggf.: gegebenenfalls; RCT: Randomized Controlled Trial; z.B.: zum Beispiel			

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit Daratumumab

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z.B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig
Es wurde keine relevante RCT identifiziert.				
ggf.: gegebenenfalls; m: männlich; N: Anzahl; RCT: Randomized Controlled Trial; w: weiblich; z.B.: zum Beispiel				

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

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

Nicht zutreffend, da keine relevante RCT identifiziert wurde.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit Daratumumab

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Es wurde keine relevante RCT identifiziert.							
RCT: Randomized Controlled Trial							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, da keine relevante RCT identifiziert wurde.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit Daratumumab

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Es wurde keine relevante RCT identifiziert.					
RCT: Randomized Controlled Trial					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx>– RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

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

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

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

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

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

Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Es wurde keine relevante RCT identifiziert.
	RCT: Randomized Controlled Trial

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

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

Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit Daratumumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Es wurde keine relevante RCT identifiziert.						
ITT: Intention-to-treat; RCT: Randomized Controlled Trial						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend, da keine relevante RCT identifiziert wurde.

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

Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit Daratumumab

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Es wurde keine relevante RCT identifiziert.	
RCT: Randomized Controlled Trial	

Nicht zutreffend, da keine relevante RCT identifiziert wurde.

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

Nicht zutreffend, da keine relevante RCT identifiziert wurde.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Nicht zutreffend, da keine relevante RCT identifiziert wurde.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Nicht zutreffend, da keine relevante RCT identifiziert wurde.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern

Nicht zutreffend, da kein indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchführbar war.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx>– indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-17: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		
ect.: et cetera					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<Hoch/Niedrig>	<Ja/Nein/Unklar>	<Ja/Nein/Unklar>	<Ja/Nein/Unklar>	<Ja/Nein>	<Hoch/Niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend, da kein indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchführbar war.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-21: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<Ja/Nein/Unklar>	<Ja/Nein/Unklar>	<Ja/Nein/Unklar>	<Ja/Nein/Unklar>	<Ja/Nein/Unklar>	<Ja/Nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx>– nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx>– nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	Ja/Nein/Unklar	Ja/Nein/Unklar	Ja/Nein/Unklar	Ja/Nein

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-24: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit Daratumumab

Studie	Zulassungsstudie (Ja/Nein)	Sponsor (Ja/Nein)	Status (Abgeschlossen/ Abgebrochen/ Laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
NCT00574288 (GEN501)	Ja	Ja	Laufend	03/2008-12/2016	<u>Teil 1</u> a) Daratumumab 0,005 mg/kg KG bis 24 mg/kg KG i.v. <u>Teil 2</u> a) Daratumumab 16 mg/kg KG i.v.
NCT01615029 (GEN503)	Nein ^a	Ja	Laufend	01/2012-08/2017	<u>Teil 1</u> a) Daratumumab 2 mg/kg KG bis 16 mg/kg KG i.v.+Lenalidomid 25 mg p.o.+Dexamethason 40 mg i.v. <u>Teil 2</u> a) Daratumumab i.v. wie in Teil 1+Lenalidomid 25 mg p.o.+Dexamethason 40 mg i.v.
NCT01998971 (MMY1001)	Nein ^a	Ja	Laufend	11/2013-03/2017	a) Daratumumab+VD b) Daratumumab+VMP c) Daratumumab+VTD d) Daratumumab+Pom-Dex e) Daratumumab+Carf-Dex f) Daratumumab+Carf-Len-Dex
NCT02116569 (MMY1002)	Ja	Ja	Abgeschlossen	04/2014-09/2015	a) Daratumumab 8 mg/kg KG i.v. b) Daratumumab 16 mg/kg KG i.v.
NCT01985126 (SIRIUS; MMY2002)	Ja	Ja	Laufend	09/2013-10/2016	<u>Teil 1</u> a) Daratumumab 8 mg/kg KG i.v. b) Daratumumab 16 mg/kg KG i.v. <u>Teil 2</u> a) Daratumumab 16 mg/kg KG i.v.
NCT02477891 (MMY3010)	Nein	Ja	Laufend	01/2016-ereignis-gesteuert	a) Daratumumab 16 mg/kg KG i.v.
a: Diese Studie wurde supportiv für die Zulassung von Daratumumab eingereicht. Carf: Carfilzomib; Dex: Dexamethason; i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; Len: Lenalidomid; mg: Milligramm; p.o.: per os; Pom: Pomalidomid; VD: Velcade-Dexamethason; VMP: Velcade-Melphalan-Prednison; VTD: Velcade-Thalidomid-Dexamethason					

Tabelle 4-25: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit Daratumumab

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NCT01615029	Intervention
NCT01998971	Intervention
NCT02116569	Studienpopulation/ keine Übertragbarkeit auf deutschen Versorgungskontext
NCT02477891	keine Ergebnisse; laufende Studie

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

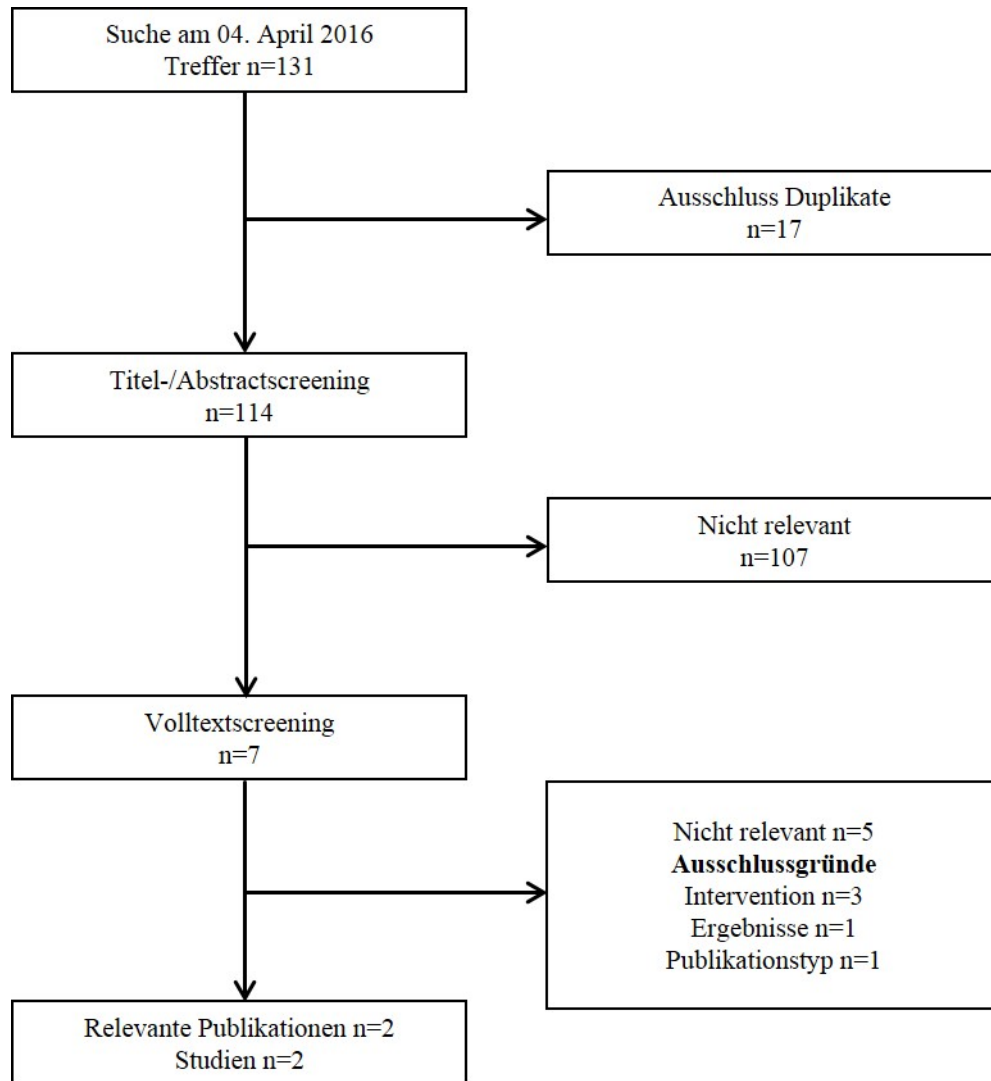


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Daratumumab

In Ergänzung zur Beantwortung der wissenschaftlichen Fragestellung dieser Nutzenbewertung (Abschnitt 4.2.1) werden zusätzlich zur gepoolten Analyse der Ergebnisse der Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich gegenüber der Alternativtherapie Pomalidomid+loDex für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben und Sicherheit und Verträglichkeit sowie zur Bestätigung der Robustheit der Ergebnisse ein Matching-adjustierter indirekter Vergleich (MAIC) für das Gesamtüberleben dargestellt.

In der Behandlung von bereits stark vorbehandelten Myelom-Patienten, deren Therapieoptionen weitgehend ausgeschöpft sind, sind neben Daratumumab auch Pomalidomid und Panobinostat zugelassen (Celgene Europe Limited, 2015, Novartis Europharm Limited, 2016). Pomalidomid wurde bis zur Zulassung von Daratumumab als effektivste Therapiealternative im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Daratumumab angewendet. Neben dem nahezu identischen Anwendungsgebiet ist Pomalidomid vom G-BA als ein Arzneimittel mit einem Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bewertet worden (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014). Seit Oktober 2015 ist auch Panobinostat als Therapieoption verfügbar, seither jedoch noch nicht als Therapiestandard etabliert (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016b).

Es wurde eine bibliographische Literaturrecherche zu RCT bzw. weiteren Untersuchungen von Pomalidomid+loDex gemäß Zulassung durchgeführt (Abbildung 4-4).

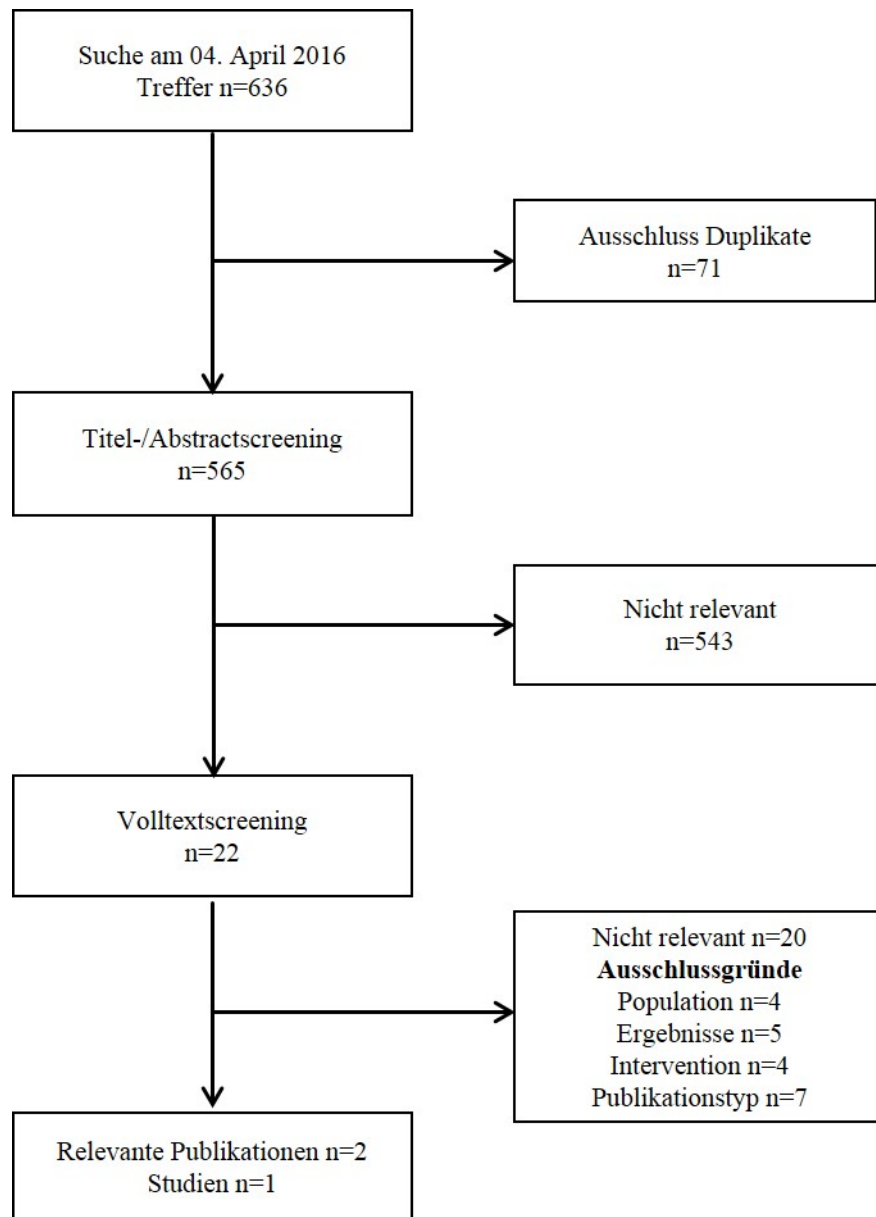
RCT bzw. weitere Untersuchungen mit Pomalidomid+loDex

Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT bzw. weiteren Untersuchungen mit Pomalidomid+loDex

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z.B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-24) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-26: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit Daratumumab und RCT mit Pomalidomid+loDex

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (Ja/Nein)	Studie durch bibliografische Literatur- recherche identifiziert (Ja/Nein)	Status (Abgeschlossen/ Abgebrochen/ Laufend)
Daratumumab				
SIRIUS (NCT01985126)	<u>ClinicalTrials.gov</u> NCT01985126 (Janssen Research & Development, 2013b) <u>EU-CTR</u> 2013-000752-18 (Janssen-Cilag International N.V., 2013) <u>ICTRP</u> NCT01985126 (Janssen Research & Development, 2013c)	Ja	Ja	Laufend
GEN501 (NCT00574288)	<u>ClinicalTrials.gov</u> NCT00574288 (Janssen Research & Development, 2007b) <u>EU-CTR</u> 2007-003783-22 (Janssen-Cilag International N.V., 2008)	Ja	Ja	Laufend

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (Ja/Nein)	Studie durch bibliografische Literatur- recherche identifiziert (Ja/Nein)	Status (Abgeschlossen/ Abgebrochen/ Laufend)
Pomalidomid+loDex^b				
MM003 (NCT01311687)	<u>ClinicalTrials.gov</u> NCT01311687 (Celgene Corporation, 2011b) <u>EU-CTR</u> 2010-019820-30 (Celgene Corporation, 2011c) <u>ICTRP</u> EUCTR2010-019820-30-BE (Celgene Corporation, 2011a) <u>PharmNet.Bund</u> NCT01311687 (Celgene Corporation, 2011d)	Nein	Ja	Laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder –ergebnisse. b: Alternativtherapie EU-CTR: EU-Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trial Registry Platform, loDex: niedrig-dosiertes Dexamethason				

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder mit der zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

Tabelle 4-27: Studienpool – weitere Untersuchungen mit Daratumumab und RCT mit Pomalidomid+loDex

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (Ja/Nein)	Gesponserte Studie ^b (Ja/Nein)	Studie Dritter (Ja/Nein)	Studienbericht (Ja/Nein [Zitat])	Registereintrag ^c (Ja/Nein [Zitat])	Publikation (Ja/Nein [Zitat])
Daratumumab						
SIRIUS	Ja	Ja	Nein	Ja (Janssen Research & Development, 2015b)	Ja (Janssen-Cilag International N.V., 2013, Janssen Research & Development, 2013b, Janssen Research & Development, 2013c)	Ja (Lonial et al., 2016)
GEN501	Ja	Ja	Nein	Ja (Janssen Research & Development and Genmab A/S, 2015b)	Ja (Janssen-Cilag International N.V., 2008, Janssen Research & Development, 2007b)	Ja (Lokhorst et al., 2015)
Pomalidomid+loDex^d						
MM003	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja (Celgene Corporation, 2011a, Celgene Corporation, 2011b, Celgene Corporation, 2011c, Celgene Corporation, 2011d)	Ja (Dimopoulos et al., 2015, Hanaizi et al., 2015, San Miguel et al., 2013, San Miguel et al., 2015, Weisel et al., 2015)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z.B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Alternativtherapie loDex: niedrig-dosiertes Dexamethason; z.B.: zum Beispiel						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-28: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - weitere Untersuchungen mit Daratumumab und RCT mit Pomalidomid+loDex

Studie	Studiendesign <RCT, doppel blind/einfach verblindet/offen , parallel/Cross Over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z.B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Daratumumab						
SIRIUS	offen einarmig multizentrisch Phase-II (Simon's Stage 2 design)	Erwachsene (≥18 Jahre) mit Multiplen Myelom, die mind. drei voran- gegangene Therapien, darunter einen PI und einen IMiD, erhalten haben oder die doppelt refraktär auf einen PI und einen IMiD waren ECOG-PS ≤2	<u>Teil 1</u> • Daratumumab i.v. 8 mg/kg KG (n=18) • Daratumumab i.v. 16 mg/kg KG (n=41) <u>Teil 2</u> • Daratumumab i.v. 16 mg/kg KG (n=65)	<u>Screening-Phase</u> bis zu 21 Tage vor Tag 1 des ersten Zyklus <u>Behandlungsphase</u> von Tag 1 des ersten Zyklus bis PD, nicht akzeptable Toxizitäten, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Studienabbruch <u>Nachbeobachtungsphase</u> bis Tod, Versäumnis der Nachbeobachtung, Rück- zug der Einwilligungs- erklärung oder Studienende	<u>Studienzentren</u> 26 Zentren in USA, Kanada und Spanien <u>Zeitraum</u> 09/2013-laufend	<u>Primärer Endpunkt</u> Gesamtansprechrate <u>Sekundäre Endpunkte</u> Gesamtüberleben Zeit bis zum Ansprechen Dauer des Ansprechens Progressionsfreies Überleben Clinical Benefit Rate Zeit bis Krankheitsprogression Sicherheit und Verträglichkeit

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
GEN501	offen einarmig multizentrisch Phase-I/II	Erwachsene (≥18 Jahre) mit Multiplen Myelom, die rezidiert oder refraktär auf mind. zwei vorangegangene Chemotherapien und ohne weitere etablierte Behandlungsoptionen sind ECOG-PS ≤2	<u>Teil 1</u> • Daratumumab i.v. <4 mg/kg KG (n=20) • Daratumumab i.v. 4 mg/kg KG (n=3) • Daratumumab i.v. 8 mg/kg KG (n=3) • Daratumumab i.v. 16 mg/kg KG (n=3) • Daratumumab i.v. 24 mg/kg KG (n=3) <u>Teil 2</u> • Kohorte A (n=16), Kohorte B (n=8), Kohorte C (n=6): Daratumumab i.v. 8 mg/kg KG (n=30) • Kohorte D (n=20), Kohorte E (n=22): Daratumumab i.v. 16 mg/kg KG (n=42)	<u>Teil 1</u> Behandlungsdauer max. 8 Wochen <u>Teil 2</u> Behandlungsdauer max. 96 Wochen	<u>Studienzentren</u> 7 Studienzentren in Europa und USA <u>Zeitraum</u> 03/2008-laufend	<u>Primärer Endpunkt</u> Gesamtansprechrate <u>Sekundäre Endpunkte</u> Gesamtüberleben Zeit bis zum Ansprechen Dauer des Ansprechens Progressionsfreies Überleben Clinical Benefit Rate Zeit bis Krankheitsprogression Sicherheit und Verträglichkeit Pharmakokinetik

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Pomalidomid+loDex^a						
MM003	randomisiert offen zweiarmig parallel multizentrisch Phase-III	Erwachsene (≥18 Jahre) mit refraktärem oder rezidiertem Multiplen Myelom, die mind. zwei vorangegangene Therapien, darunter Bortezomib und Lenalidomid, erhalten haben. ECOG-PS ≤2	A) Pomalidomid+loDex (n=302) • ≤75 Jahre: Pomalidomid p.o. 4 mg+loDex p.o. 40 mg/Woche • >75 Jahre: Pomalidomid p.o. 4 mg+loDex p.o. 20 mg/Woche B) hiDex (n=153) • ≤75 Jahre: hiDex p.o. 40 mg • >75 Jahre: hiDex p.o. 20 mg	<u>Ereignisgesteuert</u> max. Nachbeobachtung bis 93 Wochen	<u>Studienzentren</u> 93 Studienzentren in Europa, Australien, Kanada, Russland und USA <u>Zeitraum</u> 03/2011 – laufend	<u>Primärer Endpunkt</u> Progressionsfreies Überleben <u>Sekundäre Endpunkte</u> Gesamtüberleben Gesamtansprechrate (gemäß IMWG- oder EBMT-Kriterien) Zeit bis Krankheitsprogression Dauer des Ansprechens Sicherheit und Verträglichkeit gesundheitsbezogene Lebensqualität Zeit bis ersten Verbesserung von Hämoglobin, Knochenschmerzen, Nierenfunktion ECOG-PS
a: Alternativtherapie EBMT: European Group for Blood and Marrow Transplantation; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ect.: et cetera; ggf.: gegebenenfalls; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; hiDex: hoch-dosiertes Dexamethason; IMiD: Immunomodulatory Drug; IMWG: International Myeloma Working Group; i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; loDex: niedrig-dosiertes Dexamethason; n: Anzahl; max.: maximal; mg: Milligramm; mind.: mindestens; PD: fortschreitende Erkrankung; PI: Proteasom-Inhibitor; p.o.: per os; PR: partielles Ansprechen QoL: Quality of Life; RCT: Randomized Controlled Trials; SD: stabile Erkrankung; USA: United States of America; z.B.: zum Beispiel Quelle: Studienbericht SIRIUS-Studie (Janssen Research & Development, 2015b); Studienbericht GEN501-Studie (Janssen Research & Development and Genmab A/S, 2015b); Publikationen MM003-Studie (Dimopoulos et al., 2015, San Miguel et al., 2013)						

Tabelle 4-29: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit Daratumumab

Studie	Intervention	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
SIRIUS	<u>A) Daratumumab i.v. 8 mg/kg KG (n=18)</u> - alle 4 Wochen <u>B) Daratumumab i.v. 16 mg/kg KG (n=106)</u> - Zyklus 1/ 2: wöchentlich für acht Wochen - Zyklus 3-6: alle zwei Wochen für 16 Wochen - Zyklus ≥ 7: alle vier Wochen	<u>Screening-Phase</u> bis zu 21 Tage vor dem ersten Tag des ersten Zyklus <u>Behandlungsphase</u> erster Tag des ersten Zyklus bis Eintreten eines der folgenden Ereignisse: - Krankheitsprogression - Sicherheit und Verträglichkeit - Schwangerschaft - Rückzug der Einwilligungserklärung - nicht akzeptable Toxizität - gleichzeitige Einnahme einer anderen Medikation für das Multiple Myelom - Zurückstellen einer Dosis für mehr als 28 Tage oder Verpassen von drei aufeinander folgenden Dosen aus verschiedenen Gründen (außer Toxizität) <u>Nachbeobachtungsphase</u> bis Tod, Versäumnis der Nachbeobachtung, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Studienende(max. 18 Monate nachdem der letzte Studienteilnehmer die erste Studienmedikation erhalten hat)
GEN501	<u>Teil 1 (n=32)</u> Daratumumab i.v. 0,005 mg/kg KG, 0,05 mg/kg KG, 0,10 mg/kg KG, 0,50 mg/kg KG, 1 mg/kg KG, 2 mg/kg KG, 4 mg/kg KG, 8 mg/kg KG, 16 mg/kg KG oder 24 mg/kg KG - wöchentlich für acht Wochen <u>Teil 2 (n=72)</u> Kohorte A-C: Daratumumab i.v. 8 mg/kg KG (n=30) Kohorte D und E: Daratumumab i.v. 16 mg/kg KG (n=42) - wöchentlich für acht Wochen - alle zwei Wochen für 16 Wochen (Kohorte A-C) oder 14 Wochen (Kohorte D, E) - einmal monatlich für bis zu 72 Wochen oder bis Krankheitsprogression oder nicht handhabbare Toxizität, je nachdem was zuerst eintritt	<u>Teil 1</u> Prä-Infusionen^a einen Tag vor den ersten beiden Vollinfusionen <u>Teil 2</u> Kohorte A, B: Prä-Infusionen einen Tag vor der ersten Vollinfusion Kohorte C: keine Prä-Infusion Kohorte D, E: erste Vollinfusion mit anschließender drei-wöchiger Auswaschphase
a: 10% der Vollinfusion; max. 10 mg ect.: et cetera; i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; max.: maximal; mg: Milligramm; n: Anzahl; z.B.: zum Beispiel		

Studie	Intervention	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Quelle: Studienbericht SIRIUS-Studie (Janssen Research & Development, 2015b); Studienbericht GEN501-Studie (Janssen Research & Development and Genmab A/S, 2015b)		

Tabelle 4-30: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Pomalidomid+loDex

Studie	Intervention	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
MM003	A) <u>Pomalidomid+loDex</u>^a (n=302) • ≤75 Jahre: Pomalidomid p.o. 4 mg an Tag 1-21 jeden 28-Tage-Zyklus+loDex p.o. 40 mg wöchentlich • >75 Jahre: Pomalidomid p.o. 4 mg an Tag 1-21 jeden 28-Tage-Zyklus+loDex p.o. 20 mg wöchentlich B) <u>hiDex</u> (n=153) • ≤75 Jahre: hiDex p.o. 40 mg an Tag 1-4, Tag 9-12 und Tag 17-20 eines 28-Tage-Zyklus • >75 Jahre: hiDex p.o. 20 mg an Tag 1-4, Tag 9-12 und Tag 17-20 eines 28-Tage-Zyklus	<u>Behandlungsphase</u> • bis Eintreten einer fortschreitenden Erkrankung (Progressive Disease, PD)
a: Alternativtherapie ect.: et cetera; ggf.: gegebenenfalls; hiDex: hoch-dosiertes Dexamethason; loDex: niedrig-dosiertes Dexamethason; mg: Milligramm; n: Anzahl; PD: fortschreitende Erkrankung; p.o.: per os; z.B.: zum Beispiel Quelle: Publikationen MM003-Studie (Dimopoulos et al., 2015, San Miguel et al., 2013)		

Tabelle 4-31: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit Daratumumab

Studien Charakteristika	SIRIUS (N=106)	GEN501 (Teil 2) (N=42)	gepoolte Analyse (N=148)
Demografische Charakteristika			
Alter (Jahre)			
Median	63,5	64,0	64,0
Geschlecht n (%)			
Männlich	52 (49,1)	27 (64,3)	79 (53,4)
Weiblich	54 (50,9)	15 (35,7)	69 (46,6)
Ethnizität n (%)			
• kaukasisch	84 (79,2)	32 (76,2)	116 (78,4)
• nicht kaukasisch oder afrikanisch-amerikanisch	15 (14,2)	1 (2,4)	16 (10,8)
• asiatisch	4 (3,8)	0	4 (2,7)
• andere/unbekannt/nicht berichtet	1 (0,9) / 1 (0,9) / 1 (0,9)	1 (2,4) / 0 / 8 (19,0)	2 (1,4) / 1 (0,7) / 9 (6,1)
ECOG-PS n (%)			
0	29 (27,4)	12 (28,6)	41 (27,7)
1	69 (65,1)	28 (66,7)	97 (65,5)
2	8 (7,5)	2 (4,8)	10 (6,8)
Krankheitsspezifische Charakteristika			
ISS-Staging n (%)			
I	26 (24,5)	k.A.	k.A.
II	40 (37,7)	k.A.	k.A.
III	40 (37,7)	k.A.	k.A.
Anzahl Vorthérapien n (%)			
≤3	19 (17,9)	16 (38,1)	35 (23,6)
>3	87 (82,1)	26 (61,9)	113 (76,4)
Median	5,0	4,0	5,0

Studien Charakteristika	SIRIUS (N=106)	GEN501 (Teil 2) (N=42)	gepoolte Analyse (N=148)
Zeit seit Erstdiagnose des Multiplen Myeloms (Jahre) Median	4,8	5,8	5,1
Art der Vorthherapie n (%)			
PI	106 (100)	42 (100)	148 (100)
• Bortezomib	105 (99,1)	42 (100)	147 (99,3)
• Carfilzomib	53 (50,0)	8 (19,0)	61 (41,2)
IMiD	106 (100)	40 (95,2)	146 (98,6)
• Pomalidomid	67 (63,2)	15 (35,7)	82 (55,4)
• Lenalidomid	105 (99,1)	40 (95,2)	145 (98,0)
• Thalidomid	47 (44,3)	19 (45,2)	66 (44,6)
PI und IMiD	106 (100)	40 (95,2)	146 (98,6)
ASCT	85 (80,2)	31 (73,8)	116 (78,4)
Refraktär n (%)			
Nur PI	3 (2,8)	3 (7,1)	6 (4,1)
• Bortezomib	95 (89,6)	30 (71,4)	125 (84,5)
• Carfilzomib	51 (48,1)	7 (16,7)	58 (39,2)
Nur IMiD	1 (0,9)	4 (9,5)	5 (3,4)
• Pomalidomid	67 (63,2)	15 (35,7)	82 (55,4)
• Lenalidomid	93 (87,7)	31 (73,8)	124 (83,8)
• Thalidomid	29 (27,4)	12 (28,6)	41 (27,7)
PI und IMiD	101 (95,3)	27 (64,3)	128 (86,5)
letzte Therapie	103 (97,2)	32 (76,2)	135 (91,2)
Nicht	1 (0,9)	8 (19,0)	9 (6,1)
Anteil Plasmazellen im Knochenmark n (%)			
<5	9 (8,7)	21 (50,0)	30 (20,3)
≥5-≤10	15 (14,4)	9 (21,4)	24 (16,2)
>10-≤30	24 (23,1)	7 (16,7)	31 (20,9)
>30	56 (53,8)	5 (11,9)	61 (41,2)
ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status; IMiD: Immunomodulatory Drug; ISS: International Staging System; k.A.: keine Angabe; n: Anzahl; N: Anzahl der analysierten Studienteilnehmer; PI: Proteasom-Inhibitor Quelle: Studienbericht SIRIUS-Studie (Janssen Research & Development, 2015b); Studienbericht GEN501-Studie (Janssen Research & Development and Genmab A/S, 2015b); Baselinecharakteristika gepoolte Analyse (Janssen-Cilag GmbH, 2016d)			

Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen der Vergleichsstudien – RCT mit Pomalidomid+loDex

Studie	MM003 (N=302)
Charakteristika	
Demografische Charakteristika	
Alter (Jahre)	
Median (Spanne)	64 ± 9,33
Geschlecht n (%)	
Männlich	181 (60)
Weiblich	121 (40)
Ethnizität n (%)	
• Kaukasisch	244
• nicht kaukasisch oder afrikanisch-amerikanisch	4
• asiatisch	4
• andere/unbekannt/nicht berichtet	48
ECOG-PS n (%)	
• 0	k.A. (36,4)
• 1	k.A. (45,7)
• 2	k.A. (17,2)
• 3	0 (0)
• 0-1	248 (82)
• 2-3	52 (17)
• Fehlend	2 (<1%)
Krankheitsspezifische Charakteristika	
Anzahl Vorthérapien n (%)	
≤2	21 (5,6)
>2	285 (94,4)
Median (Spanne)	5 (2-14)
Zeit seit Erstdiagnose des Multiplen Myeloms (Jahre)	
Median (Spanne)	5,3 (0,6 ; 30,0)

Charakteristika	Studie	MM003 (N=302)
Art der Vortherapie n (%) PI • Bortezomib • Carfilzomib IMiD • Lenalidomid • Pomalidomid • Thalidomid Stammzelltransplantation		302 (100) 0 (0) 302 (100) 0 (0) 173 (57) 214 (71)
Refraktär n (%) PI • Bortezomib • Carfilzomib IMiD • Lenalidomid • Pomalidomid PI und IMiD • Lenalidomid und Bortezomib		238 (79) 0 (0) 286 (95) 0 (0) 225 (75)
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IMiD: Immunomodulatory Drug; k.A.: keine Angabe; loDex: niedrig-dosiertes Dexamethason; n: Anzahl; N: Anzahl der analysierten Studienteilnehmer; PI: Proteasom-Inhibitor Quelle: Publikationen MM003-Studie (Dimopoulos et al., 2015, San Miguel et al., 2013)		

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

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

Daratumumab-Studien SIRIUS und GEN501

Studienpopulation

Bei den Studien SIRIUS und GEN501 handelt es sich um offene, multizentrische Phase-(I)/II-Studien, in denen u.a. die Wirksamkeit, gemessen anhand der Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR), und die Sicherheit von Daratumumab untersucht wurden. Dabei wurden in der SIRIUS-Studie erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit Multiplen Myelom, die mind. drei Vorthapien, darunter einen PI und einen IMiD, erhalten haben oder die doppelt refraktär auf einen PI und einen IMiD waren, berücksichtigt. In der GEN501-Studie wurden Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit Multiplen Myelom eingeschlossen, die refraktär oder rezidiert auf mind. zwei verschiedene Chemotherapien waren, und für die keine weiteren etablierten Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen.

Intervention

In den beiden Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) wurden die Studienteilnehmer mit Daratumumab in der zulassungskonformen Dosis mit 16 mg/kg KG i.v. behandelt.

Dauer der Studie

Die Behandlung mit Daratumumab wurde in den beiden Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) bis zur Krankheitsprogression, zum Auftreten von nicht akzeptablen Toxizitäten oder auf Basis von anderen Gründen, die nach Entscheidung des Prüfarztes einen Studienabbruch rechtfertigen (CSR, Abschnitt 3.3), fortgeführt. Eine Nachbeobachtung der Studienteilnehmer erfolgte bis zu deren Tod oder bis eine Nachbeobachtung nicht mehr möglich war (Versäumnis der Nachbeobachtung oder Widerruf der Einverständniserklärung).

Analysezeitraum

Ergebnisse zu allen weiteren Endpunkten haben den Datenschnitt vom Januar 2015 als Grundlage. Für den Endpunkt Gesamtüberleben stehen zusätzlich Datenerhebungen vom Juni 2015 und Dezember 2015 zur Verfügung und werden dargestellt.

Die Erfassung und Auswertung der Daten zu den Endpunkten Zeit bis zum (besten) Ansprechen, Krankheitsansprechen, Dauer des Ansprechens, und progressionsfreies Überleben erfolgte in den Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) mittels computergestützten IMWG-Algorithmus. Zusätzlich wurden die Daten in der SIRIUS-Studie durch ein Independent Review Committee (IRC) sowie zusätzlich beim progressionsfreien Überleben durch einen Prüfarzt bewertet. In der GEN501-Studie wurden Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit durch ein Independent Data Monitoring Committee (IDMC) beurteilt.

Endpunkte

Der primäre Endpunkt der beiden Studien war die Gesamtansprechrates. Diese war in beiden Studien gemäß den IMWG-Kriterien definiert als Anteil der Studienteilnehmer mit einer CR (einschließlich sCR) oder PR (einschließlich VGPR).

In beiden Studien waren als sekundäre Endpunkte u.a. das Gesamtüberleben, die Zeit bis zum Ansprechen, die Dauer des Ansprechens und das progressionsfreie Überleben definiert. Zudem wurde bei den Untersuchungen zur Sicherheit und Verträglichkeit das Auftreten von unerwünschten Ereignissen während der Studien dokumentiert und ausgewertet.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Bei den Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) handelt es sich um multizentrische Studien, deren Studienzentren in den Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, USA), in Kanada und Europa lokalisiert waren. Circa 80% der Studienteilnehmer in der SIRIUS-Studie und ca. 76% der Studienteilnehmer in der GEN501-Studie (Teil 2) waren Kaukasier. Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert sind, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

MM003-Studie

Studienpopulation

Bei der MM003-Studie handelt es sich um eine randomisierte, offene, vergleichende, multizentrische Phase-III-Studie, in deren Rahmen die Wirksamkeit und Sicherheit von Pomalidomid mit niedrig-dosiertem Dexamethason (loDex) im Vergleich zu hoch-dosiertem Dexamethason (hiDex) untersucht wurde. Bei der Studienpopulation handelte es sich um erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit refraktärem oder rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mind. zwei vorangegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben.

Intervention

Alle Studienteilnehmer im Pomalidomid+loDex-Arm erhielten Pomalidomid in der zulassungskonformen Dosierung 4 mg/Tag (p.o.) an den Tagen 1 bis 21 in einem 28-Tage-Zyklus. Die Dosierung von Dexamethason richtete sich nach dem Alter der Studienteilnehmer. Die Studienteilnehmer, ≤ 75 Jahre waren, bekamen 40 mg/Tag loDex (p.o.) an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus, die Studienteilnehmer, die älter als 75 Jahre waren, erhielten 20 mg/Tag loDex im selben Intervall.

Die Studienteilnehmer im hiDex-Arm, die ≤ 75 Jahre waren, erhielten hoch-dosiertes Dexamethason in der Dosierung 40 mg/Tag an Tag 1 bis Tag 4, Tag 9 bis Tag 20 sowie Tag 17 bis Tag 20 eines 28-Tage-Zyklus. Studienteilnehmer, die älter als 75 Jahre waren, erhielten 20 mg/Tag hoch-dosiertes Dexamethason im selben Intervall.

Bereits vor dem ersten Datenschnitt konnten Patienten aus dem hiDex-Arm nach einer Progression in eine Begleitstudie zu einer Monotherapie mit Pomalidomid wechseln. Nach der primären Analyse konnten Patienten aus dem hiDex-Arm in den Pomalidomid+loDex-Arm wechseln (Cross Over).

Dauer der Studie

In der Studie wurde die Behandlung mit Pomalidomid+loDex oder hiDex bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten von nicht-akzeptablen Toxizitäten fortgeführt.

Analysezeitraum

Die vorliegenden Daten wurden zum Datenschnitt im September 2012 und einer finalen Analyse zum Datenschnitt im März 2013 (San Miguel et al., 2013) ausgewertet sowie zum zusätzlichen Datenschnitt im September 2013 (Dimopoulos et al., 2015).

Endpunkte

Primärer Endpunkt der MM003-Studie war das progressionsfreie Überleben und sekundäre Endpunkte waren u.a. das Gesamtüberleben, die Gesamtansprechrate und die Dauer des Ansprechens. Die Sicherheit und Verträglichkeit wurden auf der Grundlage der während der Studie auftretenden unerwünschten Ereignisse bewertet.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die MM003-Studie wurde in 93 Studienzentren in Europa, Australien, Kanada, Russland und den USA durchgeführt. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.2.3.2.1 (Tabelle 4-32).

Übereinstimmung und Unterschiede zwischen den Daratumumab-Studien (SIRIUS und GEN501 (Teil 2)) und der Pomalidomid+loDex Studie (MM003)

Die Einschlusskriterien der Daratumumab-Studien und der MM003-Studie mit Pomalidomid+loDex stimmen weitestgehend überein, u.a. in Hinblick auf Alter und Art der Vortherapien.

In den Daratumumab-Studien wurden auch Patienten eingeschlossen, die zuvor Pomalidomid bekommen haben. In der MM003-Studie war die Vortherapie mit Pomalidomid Ausschlusskriterium.

Die Patientencharakteristika in den Daratumumab-Studien unterscheiden sich von derjenigen in der MM003-Studie im Hinblick auf die Refraktärität auf Pomalidomid und Carfilzomib. In der gepoolten Analyse der Daratumumab-Studien waren 39% refraktär auf Carfilzomib und 55% auf Pomalidomid, 30% sowohl auf Carfilzomib als auch auf Pomalidomid. In der MM003-Studie gab es keine Patienten die auf Pomalidomid und/oder Carfilzomib refraktär waren.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-33: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit Daratumumab

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Daratumumab						
SIRIUS	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja
GEN501	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja

Tabelle 4-34: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit Pomalidomid loDex

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Pomalidomid+loDex ^a							
MM003	Ja	Ja	Nein	Nein	Unklar	Ja	Hoch
a: Alternativtherapie loDex: niedrig-dosiertes Dexamethason							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Daratumumab-Studien SIRIUS und GEN501

Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Prüfarzte waren in beiden Daratumumab-Studien nicht verblindet. Beim Vergleich der Studienprotokolle, der Studienberichte (CSR) und der statistischen Analyse-Pläne (Statistical Analysis Plan, SAP) wurden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Für die Auswertung der Daten wurden valide statistische Methoden angewendet.

MM003-Studie

Bei der MM003-Studie handelt es sich um eine randomisierte, vergleichende, multizentrische Studie der Phase-III mit offenem Studiendesign, wobei die Randomisierung mittels computergestützter Gruppenzuteilung erfolgte. Sowohl Studienteilnehmer als auch die behandelnden Prüfarzte waren nicht verblindet. Hinweise zur ergebnisabhängigen Berichterstattung sowie sonstiger verzerrender Aspekte können nicht vollständig beurteilt werden, da es sich um eine Studie Dritter handelt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-35: Matrix der Endpunkte in den für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien zu Daratumumab und für die Alternativtherapie Pomalidomid+loDex

Studie	Gesamt- überleben	Zeit bis zum Ansprechen /Zeit bis zum besten Ansprechen	Gesamtan- sprechrare/ Krankheits- ansprechen	Dauer des Ansprechens	Progressions- freies Überleben	Sicherheit und Verträglichkeit
Daratumumab						
SIRIUS	•	•	•	•	•	•
GEN501 (Teil 2)	•	•	•	•	•	•
Pomalidomid+loDex^a						
MM003	•	• ^b	• ^b	• ^b	• ^b	•
a: Alternativtherapie b: Die Ergebnisse der morbiditätsbezogenen Endpunkte Gesamtansprechrare, Zeit bis zum Ansprechen/ Zeit bis zum besten Ansprechen, Dauer des Ansprechens und progressionsfreies Überleben wurden nicht im nicht-adjustierten indirekten Vergleich berücksichtigt. loDex: niedrig-dosiertes Dexamethason						

4.3.2.3.1 Mortalität – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-36: Zusammenfassung der verfügbaren Datenquellen, die für den Vergleich zur Mortalität herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Daratumumab	Pomalidomid+loDex ^a
Daratumumab			
2	SIRIUS	•	
	GEN501 (Teil 2)	•	
Pomalidomid+loDex^a			
1	MM003		•
a: Alternativtherapie loDex: niedrig-dosiertes Dexamethason			

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Gesamtüberleben - weitere Untersuchungen und RCT

Studie	Operationalisierung
Daratumumab	
SIRIUS	<u>Gesamtüberleben</u> Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeitspanne vom Tag der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Tod jeglicher Ursache. Falls der Studienteilnehmer lebt oder sein Gesundheitszustand unbekannt ist, wurden die Daten auf Basis des letzten dokumentierten Datums, zu dem der Studienteilnehmer lebte, zensiert.
GEN501	<u>Gesamtüberleben</u> analog zur SIRUS-Studie
Pomalidomid+loDex^a	
MM003	<u>Gesamtüberleben</u> Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Es erfolgte eine Zensierung der Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt der Analyse noch lebten oder die aus der Studie ausgeschieden sind, bevor der Tod dokumentiert wurde.
a: Alternativtherapie loDex: niedrig-dosiertes Dexamethason	

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben - weitere Untersuchungen mit Daratumumab

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Daratumumab				
SIRIUS	Nein	Ja	Ja	Ja
GEN501 (Teil 2)	Nein	Ja	Ja	Ja
ITT: Intention-to-Treat				

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben - RCT mit Pomalidomid+loDex

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Pomalidomid+loDex^a						
MM003	Hoch	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig
a: Alternativtherapie ITT: Intention-to-Treat; loDex: niedrig-dosiertes Dexamethason						

Aufgrund des offenen Studiendesigns wurden in der MM003-Studie die Daten zum Gesamtüberleben unverblindet erhoben. Der Eintritt des Todes jedweder Ursache ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgt und dementsprechend keiner Verblindung bedarf. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben wird somit durch die unverblindete Erhebung nicht beeinflusst. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt somit erfolgte die Auswertung der Daten in einem konservativen Ansatz. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung sowie andere verzerrende Effekte.

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

Ergebnisse aus den Daratumumab-Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2)

Für den Endpunkt Gesamtüberleben werden die Ergebnisse sowohl einzeln als auch als gepoolte Analyse dargestellt (Abschnitt 4.2.5.3). Die beschriebenen Ergebnisse für das zu bewertende Arzneimittel Daratumumab beruhen auf dem Datenschnitt von Januar 2015, Juni 2015 und Dezember 2015.

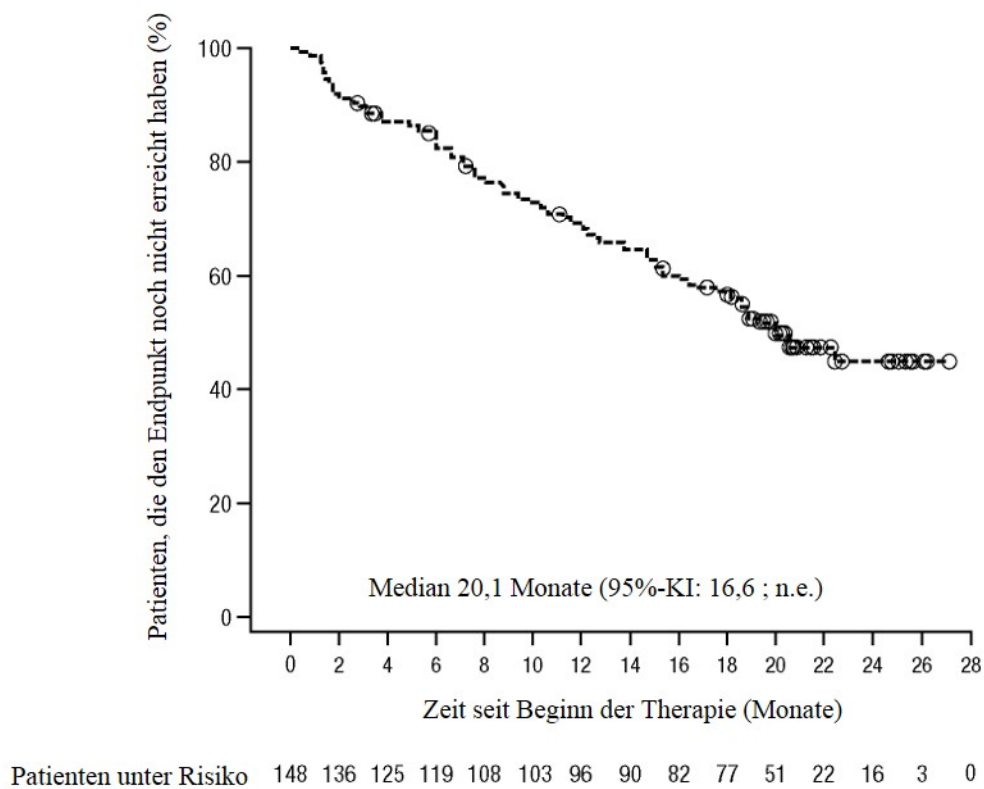
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus den Studien mit Daratumumab – weitere Untersuchungen

Studie	N	Ereignis n (%)	zensierte Ereignisse n (%)	Gesamtüberleben (Monate, Median) [95%-KI]
Daratumumab				
1. Datenschnitt (Januar 2015)^a				
SIRIUS	106	31 (29,2)	75 (70,8)	n.e. [13,7 ; n.e.]
GEN501 (Teil 2)	42	8 (19,0)	34 (81,0)	n.e. [n.e. ; n.e.]
gepoolte Analyse	148	39 (26,4)	109 (73,6)	n.e. [13,7 ; n.e.]
2. Datenschnitt (Juni 2015)^b				
SIRIUS	106	47 (44,3)	59 (55,7)	17,5 [13,7 ; n.e.]
GEN501 (Teil 2)	42	11 (26,2)	31 (73,8)	n.e. [19,9 ; n.e.]
gepoolte Analyse	148	58 (39,2)	90 (60,8)	19,9 [15,1 ; n.e.]
3. Datenschnitt (Dezember 2015)^c				
SIRIUS	106	57 (53,8)	49 (46,2)	18,6 [13,7 ; n.e.]
GEN501 (Teil 2)	42	16 (38,1)	26 (61,9)	n.e. [18,7 ; n.e.]
gepoolte Analyse	148	73 (49,3)	75 (50,7)	20,1 [16,6 ; n.e.]
a: Datenschnitt Januar 2015 (mediane Nachbeobachtungsdauer SIRIUS-Studie 9,3 Monate sowie GEN501-Studie (Teil 2) 10,2 Monate) b: Datenschnitt Juni 2015 (mediane Nachbeobachtungsdauer SIRIUS-Studie 14,7 Monate sowie GEN501-Studie (Teil 2) 15,2 Monate) c: Datenschnitt Dezember 2015 (mediane Nachbeobachtungsdauer ca. 20,7 Monate); Bislang liegen nur vorläufige Daten zur gepoolten Analyse des Gesamtüberlebens aus den Studien SIRIUS und GEN501 zum Datenschnitt Dezember 2015 vor. Das finale Addendum zu diesem Datenschnitt wird voraussichtlich für Mitte Juni 2016 erwartet. n: Anzahl; N: Anzahl analysierter Studienteilnehmer; n.e.: nicht erreicht; KI: Konfidenzintervall Quelle: Studienbericht SIRIUS-Studie Tabelle 25 (Janssen Research & Development, 2015b); Studienbericht Addendum SIRIUS-Studie Tabelle 3 (Janssen Research & Development, 2015a); Studienbericht GEN501-Studie Tabelle 51 (Janssen Research & Development and Genmab A/S, 2015b); Studienbericht Addendum GEN501-Studie Tabelle 3 (Janssen Research & Development and Genmab A/S, 2015a); vorläufige Daten der gepoolten Analyse zum 3. Datenschnitt (Janssen-Cilag GmbH, 2016b); gepoolte Analyse Abbildung 2.1, Abbildung 2.2, Abbildung 2.3 (Janssen-Cilag GmbH, 2016e)				

Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnittes im Januar 2015 (mediane Nachbeobachtungsdauer ca. zehn Monate) war das mediane Gesamtüberleben in den Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) nicht erreicht (Tabelle 4-40).

In der gepoolten Analyse der Daratumumab-Studien lag zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnittes im Juni 2015 (mediane Nachbeobachtungsdauer ca. 15 Monate) das mediane Gesamtüberleben bei 19,9 Monaten (95%-KI: 15,1 ; n.e.). In der SIRIUS-Studie lag das mediane Gesamtüberleben zu diesem Zeitpunkt bei 17,5 Monaten (95%-KI: 13,7 ; n.e.). In der GEN501-Studie (Teil 2) konnte das mediane Gesamtüberleben nach wie vor nicht berechnet werden (Tabelle 4-40).

Die Verlängerung des Überlebens stellt ein essentielles Therapieziel dar und zeigt sich unter der Therapie mit Daratumumab in der gepoolten Analyse der beiden Daratumumab-Studien zum Zeitpunkt des dritten Datenschnittes im Dezember 2015 (mediane Nachbeobachtungsdauer 20,7 Monate) in einem medianen Gesamtüberleben von 20,1 Monaten (95%-KI: 16,6 ; n.e.) (Abbildung 4-5). Das mediane Gesamtüberleben lag in der SIRIUS-Studie zu diesem Zeitpunkt bei 18,6 Monaten (95%-KI: 13,7 ; n.e.). In der GEN501-Studie (Teil 2) war das mediane Gesamtüberleben zu diesem Zeitpunkt nicht erreicht (Tabelle 4-40).



Quelle: (Janssen-Cilag GmbH, 2016b)

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (gepoolte Analyse der Daratumumab-Studien zum Zeitpunkt des dritten Datenschnittes Dezember 2015 (mediane Nachbeobachtungsdauer 20,7 Monate)

Ergebnisse aus der MM003-Studie

Die Ergebnisse der MM003-Studie beruhen auf Datenschnitten von März 2013 und September 2013 (Tabelle 4-41).

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus den Studien mit Pomalidomid+loDex - RCT

Studie	N	Ereignis n (%)	zensierte Ereignisse n (%)	Gesamtüberleben (Monate, Median)
Pomalidomid+loDex^a				
1. Datenschnitt (März 2013)^b				
MM003	302	145 (48,0)	157 (52,0)	12,7
2. Datenschnitt (September 2013)^c				
MM003	302	176 (58,3)	126 (41,7)	13,1
a: Alternativtherapie b: Datenschnitt März 2013 (mediane Nachbeobachtungsdauer zehn Monate) c: Datenschnitt September 2013 (mediane Nachbeobachtungsdauer 15,4 Monate) n: Anzahl; N: Anzahl analysierter Studienteilnehmer Quelle: Publikationen MM003-Studie (Dimopoulos et al., 2015, San Miguel et al., 2013);				

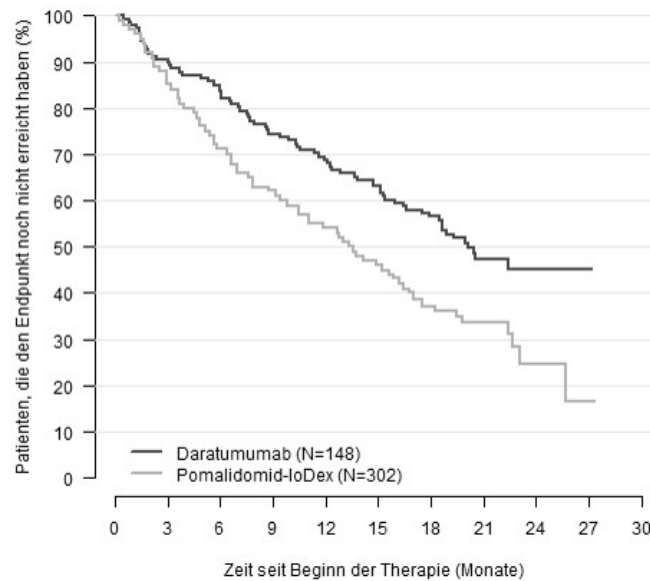
Zum Zeitpunkt des Datenschnittes März 2013 (mediane Nachbeobachtungsdauer zehn Monate) lag das mediane Gesamtüberleben bei 12,7 Monaten. Das mediane Gesamtüberleben betrug 13,1 Monate zum Zeitpunkt der letzten Datenanalyse im September 2013 (mediane Nachbeobachtungsdauer 15,4 Monate) (Tabelle 4-41).

Ergebnisse aus dem nicht-adjustierten und dem Matching-adjustierten indirekten Vergleich

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus dem nicht-adjustierten und dem Matching-adjustierten indirekten Vergleich (MAIC)

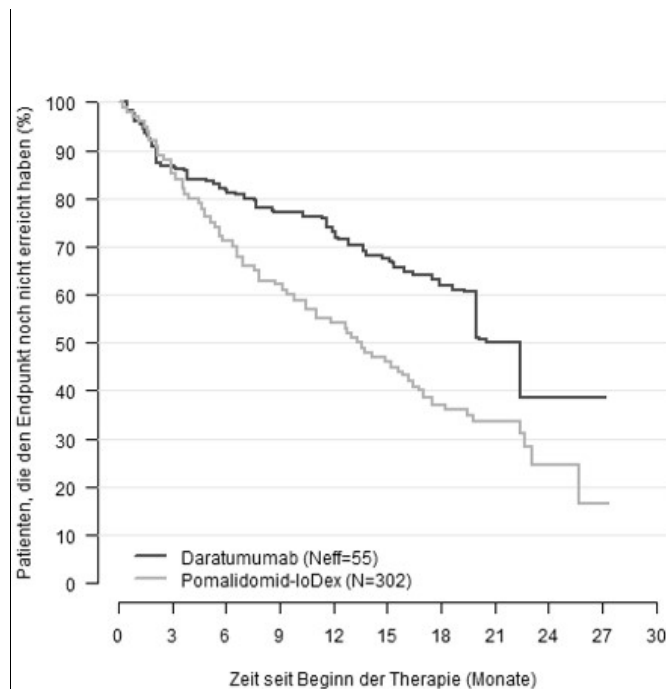
Intervention	N	Ereignis n (%)	Gesamt- überleben (Monate, Median)	Nicht-adjustierter indirekter Vergleich HR [95%-KI]	Matching- adjustierter indirekter Vergleich (MAIC) HR [95%-KI]
Daratumumab vs. Pomalidomid+loDex ^a					
Daratumumab ^b	148	73 (49,3)	20,1	0,61 [0,46 ; 0,81]	0,56 [0,38 ; 0,83]
Pomalidomid+loDex ^c	302	176 (58,3)	13,1		
a: Alternativtherapie b: Gepoolte Analyse der Daratumumab-Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2); Datenschnitt Dezember 2015 (mediane Nachbeobachtungsdauer 20,7 Monaten) c: MM003-Studie Datenschnitt September 2013 (mediane Nachbeobachtungsdauer 15,4 Monaten) KI: Konfidenzintervall; loDex: niedrig-dosiertes Dexamethason; n: Anzahl; N: Anzahl analysierter Studienteilnehmer; HR: Hazard Ratio Quelle: Matching-adjustierter indirekter Vergleich (MAIC) und nicht-adjustierter indirekter Vergleich Figure 4 (Janssen-Cilag GmbH, 2016c)					

Studienteilnehmer, die mit Daratumumab in einer Monotherapie behandelt wurden, hatten ein um 39% geringeres Risiko zu versterben als die mit Pomalidomid+loDex behandelten Studienteilnehmer (HR [95%-KI]: 0,61 [0,46 ; 0,81]) (Abbildung 4-6). Der adjustierte indirekte Vergleich unterstützt die Robustheit dieses Ergebnisses. Im Matching-adjustierten indirekten Vergleich (MAIC) ist das Risiko zu versterben bei den mit Daratumumab in einer Monotherapie behandelten Studienteilnehmern um 44% geringer als bei den mit Pomalidomid+loDex behandelten Studienteilnehmern (HR [95%-KI]: 0,56 [0,38 ; 0,83]) (Abbildung 4-7). Beide Vergleiche zeigen einen erheblich statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Behandlung mit Daratumumab als Monotherapie gegenüber der Alternativtherapie Pomalidomid+loDex (Tabelle 4-42).



Quelle: (Janssen-Cilag GmbH, 2016c)

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier Kurve gepoolte Analyse der Daratumumab-Studien vs. MM003-Studie (nicht-adjustiert indirekter Vergleich)



Quelle: (Janssen-Cilag GmbH, 2016c)

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier Kurve gepoolte Analyse der Daratumumab-Studien vs. MM003-Studie (Matching-adjustierter indirekter Vergleich)

Für die Alternativtherapie Pomalidomid+loDex hat der G-BA auf Basis der MM003-Studie mit einem medianen Gesamtüberleben von 13,1 Monaten einen Zusatznutzen mit dem Ausmaß „beträchtlich“ beschlossen (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2014). Das mediane Gesamtüberleben bei Studienteilnehmern, die mit Daratumumab als Monotherapie therapiert wurden, liegt bei 20,1 Monaten. Folglich wurde das mediane Gesamtüberleben um zusätzlich sieben Monate durch den Einsatz von Daratumumab als Monotherapie übertroffen, sodass der medizinische Zusatznutzen als erheblich einzustufen ist.

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

4.3.2.3.2 Morbidität – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-43: Operationalisierung von Morbidität - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Daratumumab	
SIRIUS	<u>Zeit bis zum Ansprechen/Zeit bis zum besten Ansprechen</u> Die Zeit bis zum Ansprechen war definiert als die Zeit von Datum der ersten Dosis von Daratumumab bis zum Datum des ersten dokumentierten Ansprechens ($\geq$PR). Die Zeit bis zum besten Ansprechen war definiert als die Zeit zwischen Datum der ersten Dosis von Daratumumab und Datum der ersten Evaluation des besten Ansprechens ($\geq$PR) auf die Behandlung. Studienteilnehmer ohne Ansprechen wurden entweder aufgrund der Krankheitsprogression oder wenn keine Krankheitsprogression vorlag zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung, bevor diese mit einer neuen Therapie starteten, zensiert. <u>Krankheitsansprechen</u> Die Gesamtansprechrate war definiert als Anteil Studienteilnehmer mit CR (einschließlich sCR) oder PR (einschließlich VGPR). Die Kategorisierung des Ansprechens erfolgte gemäß den IMWG-Kriterien (Durie et al., 2006, Rajkumar et al., 2011): • sCR (stringent Complete Response) - o negative Immunfixation im Serum oder im Urin <u>und</u> - o Verschwinden jeglicher Weichteilmanifestationen <u>und</u> - o $<5\%$ Plasmazellen im Knochenmark <u>und</u> - o normale FLC Ratio (Verhältnis freier Leichtketten im Serum) <u>und</u> - o Abwesenheit von klonalen Plasmazellen (Nachweise durch Immunhistochemie, Immunfluoreszenz oder zwei- bis vier-farbiger Durchflusszytometrie) • CR (Complete Response) - o negative Immunfixation im Serum oder im Urin <u>und</u> - o Verschwinden jeglicher Weichteilmanifestationen <u>und</u> - o $<5\%$ Plasmazellen im Knochenmark • VGPR (Very Good Partial Response) - o M-Protein in Serum und Urin mittels Immunfixation aber nicht durch Elektrophorese nachweisbar <u>und</u> - o $\geq 90\%$ Reduktion des M-Protein im Serum und im Urin (<100 mg/24 h) • PR (Partial Response) - o $\geq 50\%$ Reduktion des M-Protein im Serum und $\geq 90\%$ in 24 h oder auf <200 mg/24 h im Urin - o falls kein M-Protein im Serum und im Urin messbar, ist eine Verringerung der Differenz zwischen beteiligten und unbeteiligten FLC auf $>50\%$ erforderlich - o falls kein M-Protein im Serum und im Urin und der FLC Assay im Serum messbar, ist eine Reduktion der Plasmazellen im Knochenmark $\geq 50\%$ erforderlich - o Reduktion der Weichteilmanifestationen $\geq 50\%$ (falls zu Baseline vorhanden) • MR (Minimal Response) (übernommen von EBMT-Kriterien (Blade et al., 1998)) - o $\geq 25\%$ aber $\leq 49\%$ Reduktion des M-Protein im Serum und um 50% bis 89% im Urin - o Reduktion der Weichteilmanifestationen um 25% bis 49% (falls zu Baseline vorhanden) - o keine Zunahme der lytischen Knochenläsionen in Anzahl und Größe (Entwicklung einer Kompressionsfraktur schließt ein Ansprechen nicht aus)

Studie	Operationalisierung
	• SD (Stable Disease) - o Nichterfüllen der genannten Kriterien für CR, VGPR, PR, MR oder PD • PD (Progressive Disease) - o Anstieg von 25% vom niedrigsten Wert des Ansprechens der folgenden Parameter - M-Komponente im Serum (absoluter Anstieg $\geq 0,5$ g/dl) - M-Komponente im Urin (absoluter Anstieg ≥ 200 mg/24 h) - o nur für Studienteilnehmer ohne messbares M-Protein im Serum und im Urin - Differenz zwischen beteiligten und unbeteiligten FLC-Level (absoluter Anstieg > 10 mg/dl) - o nur für Studienteilnehmer ohne messbares M-Protein im Serum und im Urin und ohne messbare Erkrankung mittels FLC Level, Prozentzahl Plasmazellen im Knochenmark (absolute Prozentzahl $\geq 10\%$) - o Prozentzahl Plasmazellen im Knochenmark: absolute Prozentzahl $\geq 10\%$ - o deutliche Entwicklung von neuen Knochenläsionen oder Weichteilmanifestationen oder deutliche Größenzunahme von bereits vorhandenen Knochenläsionen oder Weichteilmanifestationen - deutliche Zunahme ist definiert als 50%ige Zunahme (und mind. 1 cm), der reihenweise gemessenen Summe der Produkte der Querdurchmesser der messbaren Läsion - o Entwicklung von Hyperkalzämie (korrigierter Kalzium-Wert im Serum $> 11,5$ mg/dl, kann ausschließlich der proliferativen Plasmazell-Störung zugeschrieben werden) • $\geq$SD - o ORR+MR+SD • CBR (Clinical Benefit Rate) - o ORR+MR • ORR (Overall Response Rate) - o sCR+CR+VGPR+PR • $\geq$VGPR - o sCR+CR+VGPR • $\geq$CR - o sCR+CR <u>Dauer des Ansprechens</u> Definiert als Zeitspanne vom Tag des ersten dokumentierten Ansprechens ($\geq$PR) bis zum Tag der ersten dokumentierten Krankheitsprogression (IMWG-Kriterien). Ein Rezidiv von CR, das nicht die Kriterien einer Krankheitsprogression erfüllt, wird nicht als Krankheitsprogression angesehen. <u>Progressionsfreies Überleben</u> Definiert als Zeitspanne seit der ersten Gabe der Studienmedikation bis Krankheitsprogression oder Tod, je nachdem was zuerst auftritt. Ein Rezidiv von CR wird nicht als Krankheitsprogression angesehen.

Studie	Operationalisierung
GEN501	<u>Zeit bis zum Ansprechen/Zeit bis zum besten Ansprechen</u> analog zur SIRIUS-Studie <u>Krankheitsansprechen</u> analog zur SIRIUS-Studie <u>Dauer des Ansprechens</u> analog zu SIRIUS-Studie <u>Progressionsfreies Überleben</u> analog zu SIRIUS-Studie
cm: Zentimeter; CBR: Clinical Benefit Rate, CR: Complete Response; DA: disease assessment; dl: Deziliter; EBMT: European Group for Blood and Marrow Transplantation; FLC: Free Light Chain; g: Gramm; h: Stunde; IMWG: International Myeloma Working Group; IRAC: Independent Response Adjudication Committee; IRC: Independent Review Committee; max: maximal; mg: Milligramm; mind.: mindestens; MR: Minimal Response; M-Protein: monoklonales Protein; ORR: Overall Response Rate; PD: Progressive Disease; PR: Partial Response; sCR: Stringent Complete Response; SD: Stable Disease; VGPR: Very Good Partial Response	

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

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zur Morbidität - weitere Untersuchungen mit Daratumumab

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Daratumumab				
SIRIUS	Nein	Ja	Ja	Ja
GEN501	Nein	Ja	Ja	Ja
ITT: Intention-to-Treat				

Die Studien SIRIUS und GEN501 wurden im offenen Studiendesign durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial der Morbiditätsendpunkte wird zusammenfassend beschrieben, da die Bewertung dieser Response-Endpunkte auf Basis der gleichen Erhebungskriterien gemäß IMWG erfolgte und somit keine Unterschiede in der Bewertung vorhanden sind.

Ein Abgleich des Studienprotokolls und Studienberichts ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weiterhin wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert (Tabelle 4-44).

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

Für die Endpunkte Zeit bis zum Ansprechen/Zeit bis zum besten Ansprechen, Krankheitsansprechen, Dauer des Ansprechens und progressionsfreies Überleben werden die Ergebnisse sowohl einzeln als auch als gepoolte Analyse dargestellt (Abschnitt 4.2.5.3). Die beschriebenen Ergebnisse für das zu bewertende Arzneimittel Daratumumab beruhen auf dem Datenschnitt vom Januar 2015.

Zeit bis zum Ansprechen/Zeit bis zum besten Ansprechen

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen/Zeit bis zum besten Ansprechen aus den Studien mit Daratumumab – weitere Untersuchungen

Studie	N	Responder n	Zeit bis zum Ansprechen (Monate, Median) [Spanne]	Zeit bis zum besten Ansprechen (Monate, Median) [Spanne]
Daratumumab				
SIRIUS	106	31	1,0 [1,0 ; 1,9]	1,9 [1,0 ; 2,8]
GEN501 (Teil 2)	42	15	0,9 [0,5 ; 2,1]	1,8 [0,5 ; 2,3]
gepoolte Analyse	148	46	1,0 [1,0 ; 1,8]	1,9 [1,0 ; 2,6]
In der SIRIUS-Studie wurden das Ansprechen durch ein IRC erhoben, in der GEN501-Studie (Teil 2) mittels CA. CA: Computergestützter Algorithmus; IRC: Independent Review Committee; n: Anzahl; N: Anzahl analysierter Studienteilnehmer Quelle: Studienbericht SIRIUS-Studie Tabelle 20 (Janssen Research & Development, 2015b); Studienbericht GEN501-Studie Tabelle 48 (Janssen Research & Development and Genmab A/S, 2015b); gepoolte Analyse Abbildung 3.7, Abbildung 3.8 (Janssen-Cilag GmbH, 2016e)				

In der gepoolten Analyse der Daratumumab-Studien zeigten 46 der 148 Studienteilnehmer mindestens ein partielles Ansprechen (PR). Die mediane Zeit bis zum Ansprechen auf die Daratumumab-Monotherapie betrug 1,0 Monate (95%-KI: 1,0 ; 1,8) und die mediane Zeit bis zum besten Ansprechen 1,9 Monate (95%-KI: 1,0 ; 2,6) (Tabelle 4-45).

In der SIRIUS-Studie konnte bei 31 der 106 Studienteilnehmer mindestens PR beobachtet werden. Die Zeit bis zum Ansprechen bzw. besten Ansprechen betrug 1,0 Monate (95%-KI: 1,0 ; 1,9) bzw. 1,9 Monate (95%-KI: 1,0 ; 2,8) (Tabelle 4-45).

In der GEN501-Studie (Teil 2) haben 15 der 42 Studienteilnehmer mindestens PR erreicht. Die Zeit bis zum Ansprechen bzw. besten Ansprechen betrug 0,9 Monate (95%-KI: 0,5 ; 2,1) bzw. 1,8 Monate (95%-KI: 0,5 ; 2,3) (Tabelle 4-45).

Krankheitsansprechen

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitsansprechen aus den Studien mit Daratumumab – weitere Untersuchungen

Studie	N	sCR n (%)	CR n (%)	VGPR n (%)	PR n (%)	MR n (%)	SD n (%)	PD n (%)	NE n (%)
Daratumumab									
SIRIUS	106	3 (2,8)	0	10 (9,4)	18 (17,0)	5 (4,7)	46 (43,4)	18 (17,0)	6 (5,7)
GEN501 (Teil 2)	42	0	2 (4,8)	2 (4,8)	11 (26,2)	4 (9,5)	22 (52,4)	0	1 (2,4)
gepoolte Analyse	148	3 (2,0)	2 (1,4)	12 (8,1)	29 (19,6)	9 (6,1)	68 (45,9)	18 (12,2)	7 (4,7)
In der SIRIUS-Studie wurde das Krankheitsansprechen durch ein IRC erhoben, in der GEN501-Studie (Teil 2) mittels CA. CA: Computergestützter Algorithmus; CR: Complete Response; IRC; Independent Review Committee; MR: Minimal Response; n: Anzahl; N: Anzahl analysierter Studienteilnehmer; NE: Not Evaluable; PD: Progressive Disease; PR: Partial Response; sCR: Stringent Complete Response; SD: Stable Disease; VGPR: Very Good Partial Response Quelle: Studienbericht SIRIUS-Studie Tabelle 17, Tabelle TEFRSP01B, Tabelle TEFRSP01C (Janssen Research & Development, 2015b); Studienbericht GEN501-Studie Tabelle 45 (Janssen Research & Development and Genmab A/S, 2015b); gepoolte Analyse Abbildung 3.1 (Janssen-Cilag GmbH, 2016e)									

Therapieziel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet ist insbesondere das Erreichen eines möglichst tiefen Ansprechens, das mit weiteren patientenrelevanten Endpunkten wie Gesamtüberleben und der Verringerung von krankheitsbedingten Symptomen korreliert. Die Wahrscheinlichkeit, ein erneutes Ansprechen zu erreichen, reduziert sich mit jeder weiteren Therapielinie.

Obgleich die Studienteilnehmer stark vorthapiert, therapierefraktär und insbesondere bei Studieneinschluss progredient waren, ist es ein wesentlicher medizinischer Fortschritt, dass mit einer Monotherapie überhaupt ein Krankheitsansprechen erreicht wird.

In der gepoolten Analyse der Daratumumab-Studien wurde ein stabiler Erkrankungsstatus (SD) bei 45,9% der Studienteilnehmer erreicht. Dieses kann als ein großer Erfolg gewertet werden, weil der Progress gestoppt wurde. Weiterhin zeigten 6,1% der Studienteilnehmer ein minimales Ansprechen (MR), 19,6% ein partielles Ansprechen (PR) sowie 8,1% ein sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR). Zwei Studienteilnehmer (1,4%) erreichten ein komplettes Ansprechen (CR), drei (2,0%) sogar ein stringentes komplettes Ansprechen (sCR) (Tabelle 4-46).

In der SIRIUS-Studie konnte bei 43,4% der Studienteilnehmer das Fortschreiten der Erkrankung gestoppt werden (SD). Bei weiteren 4,7% der Studienteilnehmer konnte der Erkrankungsverlauf leicht verbessert werden (MR) bzw. 17,0% der Studienteilnehmer erreichten PR sowie 9,4% VGPR. Bei drei Studienteilnehmern (2,8%) konnte sogar ein sCR beobachtet werden, was durch einen nicht vorhandenen Nachweis an Weichteilmanifestationen, <5% Plasmazellen im Knochenmark, einen normalisierten FLC-Quotienten sowie nicht nachweisbares M-Protein in Serum und Urin (Immunfixation) definiert ist. (Tabelle 4-46).

In der GEN501-Studie (Teil 2) erreichten 52,4% der Studienteilnehmer SD, d.h. das Fortschreiten der Erkrankung konnte gestoppt werden. Bei weiteren 9,5% der Studienteilnehmer konnte der Erkrankungsverlauf leicht verbessert werden (MR) bzw. 26,2% der Studienteilnehmer erreichten PR und 4,8% VGPR. Bei 4,8% der Studienteilnehmer war ein CR nachweisbar (Tabelle 4-46).

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitsansprechen aus den Studien mit Daratumumab – weitere Untersuchungen

Studie	N	$\geq$ SD (ORR+MR+SD) n (%)	CBR (ORR+MR) n (%)	ORR (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	$\geq$ VGPR n (%)	$\geq$ CR (sCR+CR) n (%)
Daratumumab						
SIRIUS	106	82 (77,3)	36 (34,0)	31 (29,2)	13 (12,3)	3 (2,8)
GEN501 (Teil 2)	42	41 (97,7)	19 (45,2)	15 (35,7)	4 (9,5)	2 (4,8)
gepoolte Analyse	148	123 (83,1)	55 (37,2)	46 (31,1)	17 (11,5)	5 (3,4)
In der SIRIUS-Studie wurde das Krankheitsansprechen durch ein IRC erhoben, in der GEN501-Studie (Teil 2) mittels CA. CA: Computergestützter Algorithmus; CBR: Clinical Benefit Rate; CR: Complete Response; IRC: Independent Review Committee; MR: Minimal Response; n: Anzahl; N: Anzahl analysierter Studienteilnehmer; ORR: Overall Response Rate; PR: Partial Response; sCR: Stringent Complete Response; SD: Stable Disease; VGPR: Very Good Partial Response Quelle: Studienbericht SIRIUS-Tabelle 17, Tabelle TEFSP01B, Tabelle TEFSP01C (Janssen Research & Development, 2015b); Studienbericht GEN501-Studie Tabelle 45 (Janssen Research & Development and Genmab A/S, 2015b); gepoolte Analyse Abbildung 3.2, Abbildung 3.3, Abbildung 3.4, Abbildung 3.5, Abbildung 3.6 (Janssen-Cilag GmbH, 2016e)						

Von der Therapie mit Daratumumab als Monotherapie profitierten in beiden Daratumumab-Studien 83,1% der Studienteilnehmer. Dies entspricht mindestens einem Aufhalten der Progression ($\geq$ SD). Bei der Betrachtung der Wahrscheinlichkeit des Ansprechens, die sich mit jeder weiteren Vortherapie verringert, ist es umso bemerkenswerter, dass sich unter der Therapie mit Daratumumab gepoolt die Clinical Benefit Rate (CBR, $\geq$ MR) auf 37,2% und Die Gesamtansprechrte (Overall Response Rate, ORR, $\geq$ PR) auf 31,1% belief. Mindestens sehr gutes partiellies Ansprechen ($\geq$ VGPR) wiesen 11,5% der Studienteilnehmer auf und ein mindestens komplettes Ansprechen ($\geq$ CR) erreichten fünf Studienteilnehmer (3,4%) (Tabelle 4-47).

In den Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) erreichten 77,3% und 97,7% der Studienteilnehmer mindestens SD. In der SIRIUS-Studie und in der GEN501-Studie (Teil 2) lag die CBR bei 34,0% bzw. 45,2%, sowie die ORR bei 29,2% bzw. 35,7%. Bei 12,3% bzw. 9,5% der Studienteilnehmer konnte mindestens ein sehr gutes partiellies Ansprechen ($\geq$ VGPR) sowie bei 2,8% bzw. 4,8% ein mindestens komplettes Ansprechen ($\geq$ CR) beobachtet werden (Tabelle 4-47).

Ein dauerhaftes und tiefes Ansprechen wirkt sich vorteilhaft auf weitere patientenrelevante Endpunkte wie Gesamtüberleben und gesundheitsbezogene Lebensqualität aus. Es ist umso erstaunlicher, dass mit Daratumumab als Monotherapie bei dieser stark vorbehandelten und progredienten Patientenpopulation nicht nur mindestens PR sondern sogar $\geq$ CR erreicht wird.

Dauer des Ansprechens

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens aus den Studien mit Daratumumab – weitere Untersuchungen

Studie	N	Ereignis n (%)	zensierte Ereignisse n (%)	Dauer des Ansprechens (Monate, Median) [95%-KI]
Daratumumab				
SIRIUS	31	17 (56,7)	14 (45,2)	7,4 [5,5 ; n.e.]
GEN501 (Teil 2)	15	4 (26,7)	11 (73,3)	n.e. [5,6 ; n.e.]
gepoolte Analyse	46	21 (45,7)	25 (54,3)	7,6 [5,6 ; n.e.]
In der SIRIUS-Studie wurde das Ansprechen durch ein IRC erhoben, in der GEN501 (Teil 2) mittels CA. CA: Computergestützter Algorithmus; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Anzahl analysierter Studienteilnehmer; n.e.: nicht erreicht Quelle: Studienbericht SIRIUS-Studie Tabelle 18, Tabelle TEFDOR01B (Janssen Research & Development, 2015b); Studienbericht GEN501-Studie Tabelle 47 (Janssen Research & Development and Genmab A/S, 2015b); gepoolte Analyse Abbildung 3.9 (Janssen-Cilag GmbH, 2016e)				

Insbesondere vor dem Hintergrund der besonderen Schwere der Erkrankung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms ist die Dauer des Ansprechens von 7,6 Monaten (95%-KI: 5,6 ; n.e.), erreicht durch Daratumumab als Monotherapie, herausragend. Die Dauer des Ansprechens korreliert mit weiteren patientenrelevanten Endpunkten wie Gesamtüberleben und gesundheitsbezogener Lebensqualität. Mit jeder weiteren Therapie sinkt die Chance ein dauerhaftes und tiefes Ansprechen zu erreichen, was in einer Verkürzung des Gesamtüberlebens resultiert. Deshalb ist es umso wichtiger ein lang anhaltendes Ansprechen zu erreichen (Tabelle 4-48).

In der SIRIUS-Studie betrug die mediane Dauer des Ansprechens 7,4 Monate (95%-KI: 5,5 ; n.e.). Für die GEN501-Studie (Teil 2) war die mediane Dauer des Ansprechens zum Zeitpunkt des Datenschnittes Januar 2015 noch nicht erreicht und konnte daher nicht berechnet werden (Tabelle 4-48).

Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus den Studien mit Daratumumab – weitere Untersuchungen

Studie	N	Ereignis n (%)	zensierte Ereignisse n (%)	progressions- freies Überleben (Monate, Median) [95%-KI]
Daratumumab				
SIRIUS	106	75 (70,8)	31 (29,2)	3,7 [2,8 ; 4,6]
GEN501 (Teil 2)	42	23 (54,8)	19 (45,2)	5,6 [4,2 ; 8,1]
gepoolte Analyse	148	98 (66,2)	50 (33,8)	4,0 [3,0 ; 5,6]
In der SIRIUS-Studie wurde der Endpunkt durch ein IRC erhoben, in der GEN501 (Teil 2) mittels CA. CA: Computergestützter Algorithmus; IRC: Independent Review Committee; keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Anzahl analysierter Studienteilnehmer Quelle: Studienbericht SIRIUS-Studie Tabelle 22, Tabelle TEFDFS01B, Tabell TEFDFS01C (Janssen Research & Development, 2015b); Studienbericht GEN501-Studie Tabelle 50; Tabelle TEFDFS01; Tabelle TEFDFS01 (Janssen Research & Development and Genmab A/S, 2015b); gepoolte Analyse Abbildung 3.8 (Janssen-Cilag GmbH, 2016e)				

Das progressionsfreie Überleben bedeutet eine patientenrelevante Verminderung der Krankheitslast, die Verzögerung weiterer notwendiger Therapien und ein längeres Gesamtüberleben (Tabelle 4-49).

Bei Einschluss in die Studien waren alle Studienteilnehmer progredient.

In der gepoolten Analyse der beiden Daratumumab-Studien betrug das mediane progressionsfreie Überleben 4,0 Monate (95%-KI: 3,0 ; 5,6). Dieser Wert zeigt deutlich, dass sich unter der Therapie mit Daratumumab als Monotherapie die Behandlungssituation dieser vielfach vorthapierten und von Refraktärität geprägten Patienten, die keine weitere Therapieoption haben, verbessert (Tabelle 4-49).

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug in der SIRIUS-Studie 3,7 Monate (95%-KI: 2,8 ; 4,6). In der GEN501-Studie (Teil 2) überlebten die Studienteilnehmer im Median 5,6 Monate (95%-KI: 4,2 ; 8,1) ohne Progress (Tabelle 4-49).

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

4.3.2.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Aufgrund der Schwere der Erkrankung von bereits vortheraapierten Myelom-Patienten ist der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der verbleibenden Lebenszeit während der Therapie von zentraler Bedeutung.

Die Zulassung von Daratumumab im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgte auf der Grundlage von Phase-I/II-Studien in einem beschleunigten Verfahren. In den noch laufenden Studien der Phase-III werden Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt, jedoch nicht in den diesem Dossier zugrunde liegenden Studien SIRIUS und GEN501 der Phase-I/II, was der gängigen Praxis in diesen Phasen der klinischen Arzneimittelentwicklung entspricht. Dennoch kann eine Abschätzung der Auswirkungen von Daratumumab auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität über vorhandene Daten erfolgen. Der meist verwendete Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebserkrankungen, der EORTC QLQ C-30 beruht u.a. auf Fragestellungen zu den Endpunkten Schmerz, Fatigue sowie Dyspnoe (EORTC Study Group on Quality of Life, 1995).

Der ebenfalls regelmäßig eingesetzte Myelom-spezifische Lebensqualitäts-Fragebogen EORTC QLQ MY-20 erfragt ebenfalls krankheitsbedingte Symptome (sechs Fragen), Nebenwirkungen (zehn Fragen), Zukunftsperspektiven (drei Fragen) und körperliche Selbstwahrnehmung (eine Frage) (Cocks et al., 2007). Die krankheitsbedingten Symptome umfassen allesamt Schmerzen in unterschiedlichen Körperregionen (z.B. Rücken, Knochen). Die in den Fragebögen erhobenen Treiber der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bilden somit eine Kombination aus Aussicht auf Überleben und mit der Erkrankung einhergehende Verträglichkeit ab. Ein wesentlicher Teil der für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wesentlichen Parameter wurde in den Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) erfasst und unter dem Aspekt der körperlichen Beschwerden und der Aussicht auf ein Überleben dargestellt.

Die in den Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfassten körperlichen Beschwerden treten in schwerwiegender Form bei nahezu keinem Studienteilnehmer auf, in ganz wenigen Fällen treten die unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4 Knochenschmerzen (0,7%), Rückenschmerzen (2,0%), Fatigue (2,0%) und Dyspnoe (0,7%) auf.

Der psychische Aspekt für Aussicht auf Überleben basiert auf einem schnellen, tiefen und dauerhaften Ansprechen. Bei Daratumumab wird ein Ansprechen im Median nach einem Monat erreicht. Die mediane Dauer des Ansprechens beträgt unter der Daratumumab-Therapie 7,6 Monate. Es ist für diese stark vorbehandelten und refraktären Myelom-Patienten sogar möglich, ein komplettes und stringentes komplettes Ansprechen zu erreichen. Für den Patienten bedeutet das Erreichen eines schnellen, tiefen und dauerhaften Ansprechens eine gute Aussicht auf ein längeres symptomfreies Intervall und auf ein längeres Gesamtüberleben. Dies kann im Umkehrschluss die Ängste deutlich verringern und die persönliche Perspektive der Patienten positiver erscheinen lassen. Dies kann eine erhebliche Auswirkung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität haben.

Spezifische Morbiditäts- und Verträglichkeitsendpunkte lassen eine Aussage über die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu. Daratumumab führt zu einem schnellen (Median ein Monat), tiefen und dauerhaftem Ansprechen (Median 7,6 Monate) und zeigt bei den Verträglichkeitsendpunkten nahezu keine die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinflussenden unerwünschten Ereignisse CTCAE-Grad 3/4 (Knochenschmerzen (0,7%), Rückenschmerzen (2,0%), Fatigue (2,0%) und Dyspnoe (0,7%)). Dies deutet auf eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, was für Myelom-Patienten vor allem in der deutlich spürbaren Linderung der Erkrankung zu werten ist, hin (Tabelle 4-57).

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

4.3.2.3.4 Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-50: Zusammenfassung der verfügbaren Datenquellen, die für den Vergleich des Endpunktes Sicherheit und Verträglichkeit herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Daratumumab	Pomalidomid+loDex ^a
Daratumumab			
2	SIRIUS	•	
	GEN501 (Teil 2)	•	
Pomalidomid+loDex^a			
1	MM003		•
a: Alternativtherapie loDex: niedrig-dosiertes Dexamethason			

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von Sicherheit und Verträglichkeit - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Daratumumab	
SIRIUS	<u>Unerwünschte Ereignisse</u> Unerwünschte Ereignisse wurden anhand des MedDRA (Version 17.0) kodiert und die Schwere der Ereignisse nach NCI-CTCAE (Version 4.03) klassifiziert. • <u>Übersicht Gesamthäufigkeiten</u> - o UE - o SUE - o UE CTCAE-Grad 3/4 - o UE, die zum Therapieabbruch führten - o UE, die zum Tod führten • <u>Detaildarstellung (Auftreten bei ≥5% der Studienteilnehmer)</u> - o UE CTCAE-Grad 3/4 • <u>UE von besonderem Interesse (jeglichen Grades)</u> - o Infusionsbedingte Reaktionen - o Infektionen und Infestationen - o Bronchospasmen
GEN501	<u>Unerwünschte Ereignisse</u> analog zur SIRIUS-Studie

Studie	Operationalisierung
Pomalidomid+loDex^a	
MM003	<u>Unerwünschte Ereignisse</u> Nebenwirkungen wurden anhand nach NCI-CTCAE (Version 4.0) klassifiziert. • <u>Übersicht Gesamthäufigkeiten</u> - o UE - o SUE - o UE CTCAE-Grad 3/4 - o UE, die zum Therapieabbruch führten - o UE, die zum Tod führten • <u>Detailldarstellung (Auftreten bei ≥5% der Studienteilnehmer)</u> - o UE CTCAE-Grad 3/4
a: Alternativtherapie CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; loDex: niedrig-dosiertes Dexamethason; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI: National Cancer Institute; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse	

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

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit - weitere Untersuchungen mit Daratumumab

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Daratumumab				
SIRIUS	Nein	Ja	Ja	Ja
GEN501 (Teil 2)	Nein	Ja	Ja	Ja
ITT: Intention-to-Treat				

Die Daratumumab-Studien SIRIUS und GEN501 wurden im offenen Studiendesign durchgeführt. Unerwünschte Ereignisse wurden durch den Studienteilnehmer berichtet. Die Daten zu unerwünschten Ereignissen wurden anhand der NCI-CTCAE Kriterien klassifiziert und gemäß MedDRA kodiert. Ein Abgleich des Studienberichts, des Studienprotokolls und des SAP ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weiterhin wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Durch das offene Studiendesign kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit und eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit - RCT mit Pomalidomid+loDex

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Pomalidomid+loDex^a						
MM003	Hoch	Nein	Ja	Unklar	Ja	Niedrig
a: Alternativtherapie loDex: niedrig-dosiertes Dexamethason; ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomized Controlled Trial						

Bei der MM003-Studie handelt es sich um eine randomisierte Studie der Phase-III mit offenem Studiendesign. Studienteilnehmer sowie behandelnde Personen waren nicht verblindet. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie Hinweise auf sonstige verzerrende Aspekte können nicht vollständig beurteilt werden, da es sich um eine Studie Dritter handelt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit der MM003-Studie kann dennoch als niedrig eingestuft werden.

Gesamthäufigkeit unerwünschter Ereignisse*Ergebnisse aus den Daratumumab-Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2)*

Für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit werden die Ergebnisse sowohl einzeln als auch als gepoolte Analyse dargestellt (Abschnitt 4.2.5.3). Die beschriebenen Ergebnisse für das zu bewertende Arzneimittel Daratumumab beruhen auf dem Datenschnitt von Januar 2015.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamthäufigkeit unerwünschter Ereignisse aus den Studien mit Daratumumab – weitere Untersuchungen

Unerwünschte Ereignisse n (%)	SIRIUS (N=106)	GEN501 (Teil 2) (N=42)	gepoolte Analyse (N=148)
Daratumumab			
UE (Therapie assoziiert)	105 (99,1) (81 (76,4))	41 (97,6) (33 (78,6))	146 (98,6) (114 (77,0))
SUE (Therapie assoziiert)	32 (30,2) (8 (7,5))	14 (33,3) (5 (11,9))	46 (31,1) (13 (8,8))
UE CTCAE-Grad 3/4 (Therapie assoziiert)	70 (66,0) (31 (29,3))	11 (26,2) (4 (9,5))	81 (54,7) (35 (23,7))
UE, die zum Therapieabbruch führten (Therapie assoziiert)	5 (4,7) (0 (0))	1 (2,4) (0 (0))	6 (4,1) (0 (0))
UE, die zum Tod führten (Therapie assoziiert)	2 (1,9) (0 (0))	1 (2,4) (0 (0))	3 (2,0) (0 (0))
CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Event; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Anzahl analysierter Studienteilnehmer; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse Quelle: Studienbericht SIRIUS-Studie Tabelle 27 (Janssen Research & Development, 2015b); Studienbericht Addendum SIRIUS-Studie Tabelle 2 (Janssen Research & Development, 2015a); Studienbericht GEN501-Studie Tabelle 29 (Janssen Research & Development and Genmab A/S, 2015b); Studienbericht Addendum GEN501-Studie Tabelle 2; gepoolte Analyse Abbildung 4.1, Abbildung 4.2, Abbildung 4.3, Abbildung 4.4, Abbildung 4.5 (Janssen-Cilag GmbH, 2016e)			

In der gepoolten Analyse traten bei nahezu allen Studienteilnehmern der Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) (98,6%) zum Zeitpunkt des ersten Datenschnittes im Januar 2015 (mediane Nachbeobachtungsdauer zehn Monate) unerwünschte Ereignisse auf, was in diesem Indikationsgebiet zu erwarten war. Der Anteil Studienteilnehmer mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen betrug 31,1% und 54,7% der Studienteilnehmer zeigten unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4. Bei 4,1% bzw. 2,0% der Studienteilnehmer der Daratumumab-Studien führten unerwünschte Ereignisse zum Abbruch der Therapie bzw. zum Tod, wovon kein unerwünschtes Ereignis therapieassoziiert war (Tabelle 4-54).

Bei nahezu allen Studienteilnehmern der Daratumumab-Studien SIRIUS (99,1%) und GEN501 (Teil 2) (97,6%) wurden zum Zeitpunkt des ersten Datenschnittes im Januar 2015 (mediane Nachbeobachtungsdauer zehn Monate) unerwünschte Ereignisse beobachtet. Circa ein Drittel der Studienteilnehmer der jeweiligen Daratumumab-Studie hatten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SIRIUS-Studie: 30,2%; GEN501-Studie (Teil 2): 33,3%).

Der Anteil Studienteilnehmer mit unerwünschten Ereignissen CTCAE-Grad 3/4 betrug in der SIRIUS-Studie 66,0% in der GEN501-Studie (Teil 2) 26,2% (Tabelle 4-54).

Bei 4,7% bzw. 1,9% der Studienteilnehmer in der SIRIUS-Studie und bei jeweils 2,4% der Studienteilnehmer in der GEN501-Studie (Teil 2) führten unerwünschte Ereignisse zum Abbruch der Therapie bzw. zum Tod (Tabelle 4-54).

Ergebnisse aus der MM003-Studie

Die beschriebenen Ergebnisse der MM003-Studie beruhen auf dem Datenschnitt vom März 2013 (Nachbeobachtungsdauer zehn Monate). Für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit wurden alle Patienten (N=300) in den Analysen dargestellt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Safety-Population).

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamthäufigkeit unerwünschter Ereignisse aus den Studien Pomalidomid+loDex - RCT

Unerwünschte Ereignisse	MM003 (N=300) n (%)
Pomalidomid+loDex^a	
1. Datenschnitt (März 2013)^b	
UE (Therapie assoziiert)	297 (99,0) (269 (89,7%))
SUE (Therapie assoziiert)	183 (61,0) (90 (30,0))
UE CTCAE-Grad 3/4 (Therapie assoziiert)	259 (86,3) (202 (67,3))
UE, die zum Therapieabbruch führten (Therapie assoziiert)	31 (10,3) (11 (3,7))
UE, die zum Tod führten	44 (14,7)
a: Alternativtherapie b: Datenschnitt März 2013 (mediane Nachbeobachtungsdauer ca. zehn Monate) CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Event; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Anzahl analysierter Studienteilnehmer; RCT: Randomized Controlled Trial; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse Quelle: Publikationen MM003-Studie (Dimopoulos et al., 2015, San Miguel et al., 2013); Registereintrag (Janssen Research & Development, 2013b)	

In der MM003-Studie wurden bei nahezu allen Studienteilnehmern (99,0%), die eine Alternativtherapie aus Pomalidomid+loDex erhielten, unerwünschte Ereignisse beobachtet. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 61,0% der Studienteilnehmer auf, die mit Pomalidomid+loDex behandelt wurden.

Bei 86,3% der Studienteilnehmer wurden nach der Gabe von Pomalidomid+loDex unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4 beobachtet. Bei 10,3% der Studienteilnehmer der MM003-Studie führten unerwünschte Ereignisse zum Abbruch der Therapie. Bei 14,7% führten unerwünschte Ereignisse zum Tod. Hierbei liegen keine Informationen vor, wieviele davon als therapieassoziiert bewertet wurden (Tabelle 4-55).

Ergebnisse aus dem nicht-adjustierten indirekten Vergleich

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamthäufigkeit unerwünschter Ereignisse aus dem nicht-adjustierten indirekten Vergleich

Intervention	N	Ereignis n (%)	Nicht-adjustierter indirekter Vergleich RR [95%-KI]
Daratumumab vs. Pomalidomid+loDex ^a			
UE			
Daratumumab ^b	148	146 (98,6)	1,00 [0,97 ; 1,02]
Pomalidomid+loDex ^c	300	297 (99,0)	
SUE			
Daratumumab ^b	148	46 (31,1)	0,51 [0,39 ; 0,66]
Pomalidomid+loDex ^c	300	183 (61,0)	
UE CTCAE-Grad 3/4			
Daratumumab ^b	148	81 (54,7)	0,63 [0,54 ; 0,74]
Pomalidomid+loDex ^c	300	259 (86,3)	
UE, die zum Therapieabbruch führten			
Daratumumab ^b	148	6 (4,1)	0,39 [0,17 ; 0,92]
Pomalidomid+loDex ^c	300	31 (10,3)	
UE, die zum Tod führten			
Daratumumab ^b	148	3 (2,0)	0,14 [0,04 ; 0,44]
Pomalidomid+loDex ^c	300	44 (14,7)	

a: Alternativtherapie
b: Gepoolte Analyse der Daratumumab-Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2); Datenschnitt Januar 2015 (mediane Nachbeobachtungsdauer zehn Monate)
c: MM003-Studie Datenschnitt März 2013 (mediane Nachbeobachtungsdauer zehn Monate)
CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Event; KI: Konfidenzintervall; loDex: niedrig-dosiertes Dexamethason; n: Anzahl; N: Anzahl analysierter Studienteilnehmer; RR: Risk Ratio; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus
Quelle: nicht-adjustierter indirekter Vergleich Abbildung 3.1, Abbildung 3.3, Abbildung 3.5, Abbildung 3.7, Abbildung 3.9 (Janssen-Cilag GmbH, 2016f)

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse zeigt der nicht-adjustierte indirekte Vergleich keinen Unterschied zwischen der Daratumumab-Monotherapie und der Alternativtherapie Pomalidomid+loDex (RR [95% KI]: 1,00 [0,97 ; 1,02]) (Tabelle 4-56).

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigt der nicht-adjustierte indirekte Vergleich mit einer 49%-igen Reduktion des Risikos (RR [95%-KI]: 0,51 [0,39 ; 0,66]), einen statistisch signifikanten geringeren Schaden unter der Behandlung mit Daratumumab als Monotherapie gegenüber der Alternativtherapie Pomalidomid+loDex (Tabelle 4-56).

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4 zeigt der nicht-adjustierte indirekte Vergleich mit einer 37%-igen Reduktion des Risikos (RR [95% KI]: 0,63 [0,54 ; 0,74]), einen statistisch signifikanten geringeren Schaden unter der Behandlung mit Daratumumab als Monotherapie gegenüber der Alternativtherapie Pomalidomid+loDex (Tabelle 4-56).

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, zeigt der nicht-adjustierte indirekte Vergleich mit einer 61%-igen Reduktion des Risikos (RR [95% KI]: 0,39 [0,17 ; 0,92]) einen statistisch signifikanten geringeren Schaden unter der Behandlung mit Daratumumab als Monotherapie gegenüber der Alternativtherapie Pomalidomid+loDex (Tabelle 4-56).

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten, zeigt der nicht-adjustierte indirekte Vergleich mit einer 86%-igen Reduktion des Risikos (RR [95% KI]: 0,14 [0,04 ; 0,44]) einen statistisch signifikanten geringeren Schaden unter der Behandlung mit Daratumumab als Monotherapie gegenüber der Alternativtherapie Pomalidomid+loDex (Tabelle 4-56).

Detaildarstellung unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4

Ergebnisse aus den Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2)

Für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit werden die Ergebnisse sowohl einzeln als auch als gepoolte Analyse darstellt (Abschnitt 4.2.5.3). Die beschriebenen Ergebnisse für das zu bewertende Arzneimittel Daratumumab als Monotherapie beruhen auf dem Datenschnitt von Januar 2015.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4 aus den Studien mit Daratumumab – weitere Untersuchungen

Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4	SIRIUS (N=106) n (%)	GEN501 (Teil 2) (N=42) n (%)	gepoolte Analyse (N=148) n (%)
Daratumumab			
Anämie	25 (23,6)	1 (2,4)	26 (17,6)
Neutropenie	13 (12,3)	2 (4,8)	15 (10,1)
Thrombozytopenie	20 (18,9)	1 (2,4)	21 (14,2)
Infektionen und Infestationen	12 (11,3)	2 (4,8)	14 (9,5)
In der obigen Tabelle sind die unerwünschten Ereignisse CTCAE-Grad 3/4 dargestellt, welche bei $\geq 5\%$ der Studienteilnehmer in der gepoolten Analyse auftraten. Für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich wurden alle unerwünschten Ereignisse CTCAE-Grad 3/4 herangezogen, die entweder bei der Alternativtherapie oder der gepoolten Analyse bei $\geq 5\%$ der Studienteilnehmer auftraten. Dementsprechend sind noch folgende unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4 ergänzend in die Berechnung mit eingeflossen (nachfolgend: SIRIUS n (%) / GEN501 (Teil 2) n (%) / gepoolt n (%)): Dyspnoe: 1 (0,9) / 0 (0) / 1 (0,7%), Fatigue: 3 (2,8) / 0 (0) / 3 (2,0%), Febrile Neutropenie: 0 (0) / 0 (0) / 0 (0), Leukopenie: 2 (1,9) / 2 (4,8) / 4 (2,7), Pneumonie: n= 5 (4,7) / 2 (4,8) / 7 (4,7%), Rückenschmerzen: 3 (2,8) / 0 (0) / 3 (2,0), Knochenschmerzen: 0 (0) / 1 (2,4) / 1 (0,7) CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Event; n: Anzahl; N: Anzahl analysierter Studienteilnehmer Quelle: Studienbericht SIRIUS-Tabelle Tabelle 28 (Janssen Research & Development, 2015b); Studienbericht GEN501-Studie Tabelle 31 (Janssen Research & Development and Genmab A/S, 2015b); nicht-adjustierter indirekter Vergleich Abbildung 3.11 bis Abbildung 3.21 (Janssen-Cilag GmbH, 2016f)			

In der gepoolten Analyse der Ergebnisse der Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) traten Anämie (17,6%), Neutropenie (10,1%), Thrombozytopenie (14,2%) sowie Infektionen und Infestationen (9,5%) als unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4 auf (Tabelle 4-57).

Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad 3/4 zählten in der SIRIUS-Studie Anämie (23,6%), Neutropenie (12,3%), Thrombozytopenie (18,9%) sowie Infektionen und Infestationen (11,3%). In der GEN501-Studie (Teil 2) trat keines der genannten unerwünschten Ereignisse CTCAE-Grad 3/4 mit einem Auftreten größer oder gleich 5% auf (Tabelle 4-57).

Ergebnisse aus der MM003-Studie

Die beschriebenen Ergebnisse der MM003-Studie beruhen auf dem Datenschnitt von März 2013 (mediane Nachbeobachtungsdauer zehn Monate).

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4 aus den Studien mit Pomalidomid+loDex - RCT

Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4	MM003 (N=300) n (%)
Pomalidomid+loDex^a	
1. Datenschnitt (März 2013)^b	
Anämie	99 (33,0)
Dyspnoe	15 (5,0)
Fatigue	16 (5,3)
Febrile Neutropenie	28 (9,3)
Leukopenie	26 (8,7)
Neutropenie	143 (47,7)
Pneumonie	38 (12,7)
Rückenschmerzen	15 (5,0)
Thrombozytopenie	67 (22,3)
Infektionen und Infestationen	91 (30,3)
Knochenschmerzen	21 (7,0)
a: Alternativtherapie b: Datenschnitt März 2013 (mediane Nachbeobachtungsdauer ca. zehn Monate) In der obigen Tabelle sind die unerwünschten Ereignisse CTCAE-Grad 3/4 dargestellt, welche bei $\geq 5\%$ der Studienteilnehmer auftraten. CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Event; loDex: niedrig-dosiertes Dexamethason; n: Anzahl; N: Anzahl analysierter Studienteilnehmer; RCT: Randomized Controlled Trial Quelle: Publikationen MM003-Studie (Dimopoulos et al., 2015, San Miguel et al., 2013); Registereintrag (Janssen Research & Development, 2013b)	

Zum Datenschnitt März 2013 wurden bei 86,3% der Studienteilnehmer der MM003-Studie nach der Gabe von Pomalidomid+loDex unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4 beobachtet (Tabelle 4-55).

Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen CTCAE-Grad 3/4 zählten bei der Behandlung mit Pomalidomid+loDex Anämie (33,0%), Dyspnoe (5,0%), Fatigue (5,3%), febrile Neutropenie (9,3%), Leukopenie (8,7%), Neutropenie (47,7%), Pneumonie (12,7%), Rückenschmerzen (5,0%), Thrombozytopenie (22,3%), Infektionen und Infestationen (30,3%) sowie Knochenschmerzen (7,0%) auf (Tabelle 4-58).

Ergebnisse aus dem nicht-adjustierten indirekten Vergleich

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4 aus dem nicht-adjustierten indirekten Vergleich

Intervention	N	Ereignis n (%)	Nicht-adjustierter indirekter Vergleich ^e RR [95%-KI]
Daratumumab vs. Pomalidomid+loDex ^a			
Anämie			
Daratumumab ^b	148	26 (17,6)	0,53 [0,36 ; 0,78] ^d
Pomalidomid+loDex ^c	300	99 (33,0)	
Dyspnoe			
Daratumumab ^b	148	1 (0,7)	0,14 [0,02 ; 1,01]
Pomalidomid+loDex ^c	300	15 (5,0)	
Fatigue			
Daratumumab ^b	148	3 (2,0)	0,38 [0,11 ; 1,28]
Pomalidomid+loDex ^c	300	16 (5,3)	
Febrile Neutropenie			
Daratumumab ^b	148	0 (0,0)	0,04 [0,00 ; 0,58] ^d
Pomalidomid+loDex ^c	300	28 (9,3)	
Leukopenie			
Daratumumab ^b	148	4 (2,7)	0,31 [0,11 ; 0,88] ^d
Pomalidomid+loDex ^c	300	26 (8,7)	
Neutropenie			
Daratumumab ^b	148	15 (10,1)	0,21 [0,13 ; 0,35] ^d
Pomalidomid+loDex ^c	300	143 (47,7)	
Pneumonie			
Daratumumab ^b	148	7 (4,7)	0,37 [0,17 ; 0,82] ^d
Pomalidomid+loDex ^c	300	38 (12,7)	
Rückenschmerzen			
Daratumumab ^b	148	3 (2,0)	0,41 [0,12 ; 1,38]
Pomalidomid+loDex ^c	300	15 (5,0)	
Thrombozytopenie			
Daratumumab ^b	148	21 (14,2)	0,64 [0,41 ; 1,00]
Pomalidomid+loDex ^c	300	67 (22,3)	
Infektionen und Infestationen			
Daratumumab ^b	148	14 (9,5)	0,31 [0,18 ; 0,53] ^d
Pomalidomid+loDex ^c	300	91 (30,3)	

Intervention	N	Ereignis n (%)	Nicht-adjustierter indirekter Vergleich ^e RR [95%-KI]
Knochenschmerzen			
Daratumumab ^b	148	1 (0,7)	0,10 [0,01 ; 0,71] ^d
Pomalidomid+loDex ^c	300	21 (7,0)	

a: Alternativtherapie

b: Gepoolte Analyse der Daratumumab-Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2); Datenschnitt Januar 2015 (mediane Nachbeobachtungsdauer zehn Monate)

c: MM003-Studie Datenschnitt März 2013 (mediane Nachbeobachtungsdauer zehn Monate)

d: statistisch signifikanter geringerer Schaden der Daratumumab-Monotherapie im Vergleich zur Alternativtherapie Pomalidomid+loDex

e: Bei unerwünschten Ereignissen, die unter einer der beiden Behandlungen nicht vorkamen, wurde zur Stabilisierung der Schätzer des relativen Risikos der Wert 0,5 zu der Anzahl der Ereignisse in beiden Behandlungsgruppen und der Wert eins zur Anzahl der Patienten addiert.

In der obigen Tabelle sind die unerwünschten Ereignisse CTCAE-Grad 3/4 dargestellt, welche entweder bei der gepoolten Analyse der Daratumumab Studien oder der Alternativtherapie bei $\geq 5\%$ der Studienteilnehmer auftraten.

CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Event; KI: Konfidenzintervall; loDex: niedrig-dosiertes Dexamethason; n: Anzahl; N: Anzahl analysierter Studienteilnehmer; RR: Relatives Ratio; vs.: versus

Quelle: nicht-adjustierter indirekter Vergleich Abbildung 3.11, Abbildung 3.12, Abbildung 3.13, Abbildung 3.14, Abbildung 3.15, Abbildung 3.16, Abbildung 3.17, Abbildung 3.18, Abbildung 3.19, Abbildung 3.20, Abbildung 3.21 (Janssen-Cilag GmbH, 2016f)

Daratumumab als Monotherapie zeigt gegenüber der Alternativtherapie Pomalidomid+loDex deutlich weniger Nebenwirkungen.

Bei unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad 3/4 zeigten sich statistisch signifikante geringere Schäden bei der Behandlung mit Daratumumab-Monotherapie gegenüber der Behandlung mit Pomalidomid+loDex. Es liegen statistisch signifikant geringere Schäden bei Anämie (47%; RR [95%-KI]: 0,53 [0,36 ; 0,78]), febriler Neutropenie (96%; RR [95%-KI]: 0,04 [0,00 ; 0,58]), Leukopenie (69%; RR [95%-KI]: 0,31 [0,11 ; 0,88]), Neutropenie (79%; RR [95%-KI]: 0,21 [0,13 ; 0,35]), Pneumonie (63%; RR [95%-KI]: 0,37 [0,17 ; 0,82]), Infektionen und Infestationen (69%; RR [95%-KI]: 0,31 [0,18 ; 0,53]) und Knochenschmerzen (90%; RR [95%-KI]: 0,10 [0,01 ; 0,71] unter Daratumumab-Monotherapie im Vergleich zur Alternativtherapie Pomalidomid+loDex vor. Eine Risikoverringung unter Daratumumab-Monotherapie im Vergleich zur Alternativtherapie Pomalidomid+loDex liegt für die unerwünschten Ereignisse CTCAE-Grad 3/4 Dyspnoe (86%; RR [95%-KI]: 0,14 [0,02 ; 1,01]), Fatigue (62%; RR [95%-KI]: 0,38 [0,11 ; 1,28]), Rückenschmerzen (59%; RR [95%-KI]: 0,41 [0,12 ; 1,38]) und Thrombozytopenie (36%; RR [95%-KI]: 0,64 [0,41 ; 1,00]) vor (Tabelle 4-59).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse aus den Studien mit Daratumumab – weitere Untersuchungen

Studie	N	Infusionsbedingte Reaktionen n (%)	Infektionen und Infestationen n (%)	Bronchospasmen n (%)
Daratumumab				
SIRIUS	106	45 (42,5)	54 (50,9)	5 (4,7)
GEN501 (Teil 2)	42	31 (73,8)	27 (64,3)	0
gepoolte Analyse	148	76 (51,4)	81 (54,7)	5 (3,4)
n: Anzahl; N: Anzahl analysierter Studienteilnehmer Quelle: Studienbericht SIRIUS-Studie Tabelle 37, Tabelle 38; Tabelle TSFAE02S1 (Janssen Research & Development, 2015b); Studienbericht GEN501-Studie Tabelle 29 (Janssen Research & Development and Genmab A/S, 2015b); gepoolte Analyse Abbildung 4.6, Abbildung 4.7, Abbildung 4.8 (Janssen-Cilag GmbH, 2016e)				

In der gepoolten Analyse der Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) zeigten 51,4% der Studienteilnehmer infusionsbedingte Reaktionen, 54,7% Infektionen und Infestationen sowie 3,4% Studienteilnehmern Bronchospasmen (Tabelle 4-60).

Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zeigten in der SIRIUS-Studie 42,5% und in der GEN501-Studie (Teil 2) 73,8% der Studienteilnehmer infusionsbedingte Reaktionen auf die Behandlung mit Daratumumab. Bei 50,9% der Studienteilnehmer in der SIRIUS-Studie und 64,3% in der GEN501-Studie (Teil 2) wurden Infektionen und Infestationen diagnostiziert. Bronchospasmen traten bei 4,7% der Studienteilnehmer in der SIRIUS-Studie auf. In der GEN501 (Teil 2) traten keine Bronchospasmen auf (Tabelle 4-60).

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

4.3.2.3.5 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab als Monotherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, erfolgt in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Zusätzlich wird der Zusatznutzen durch indirekte Vergleiche gegenüber der Alternativtherapie Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason (loDex) in den Nutzendimensionen Mortalität sowie Sicherheit und Verträglichkeit unterstützt.

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte aus den Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) wurden sowohl einzeln als auch als gepoolte Analyse berichtet (Abschnitt 4.3.2). Die Daten der Patienten, die in den Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) mit Daratumumab als Monotherapie in einer Dosierung von 16 mg/kg KG behandelten wurden, wurden gepoolt, um eine größere Patientenpopulation (N=148) als in den Einzelstudien SIRIUS (N=106) und GEN501 (Teil 2) (N=42) auswerten zu können. Das Poolen der Patientendaten aus den Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) führt zu einer der Zulassung entsprechenden, repräsentativeren Datenbasis als die Einzelstudien allein und ist auf Basis ähnlicher Studiendesigns, Patientenpopulation, Medikamentengabe und Bewertung des Ansprechens gerechtfertigt.

Ergänzend werden Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben sowie Sicherheit und Verträglichkeit aus einem nicht-adjustierten indirekten Vergleich der Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) gegenüber der MM003-Studie gezeigt. Für das Gesamtüberleben wird zusätzlich ein Matching-adjustierter indirekter Vergleich (Matching-Adjusted Indirect Comparison, MAIC) dargestellt, der die Robustheit des Ergebnisses aus dem nicht-adjustierten Vergleich unterstützt. (Abschnitt 4.3.2).

Mortalität

Das Gesamtüberleben zählt aufgrund seiner klaren Definition und der eindeutigen und objektiven Erhebung als harter und patientenrelevanter Endpunkt.

In der gepoolten Analyse der Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) erreichten die Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnittes im Dezember 2015 (mediane Nachbeobachtungsdauer 20,7 Monate) ein medianes Gesamtüberleben von 20,1 Monaten (95%-KI: 16,6 ; n.e.), während die bisherigen Therapieoptionen bis zu acht bzw. neun Monate Gesamtüberleben erreichen (Usmani et al., 2015).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab der nicht-adjustierte indirekte Vergleich zwischen Daratumumab als Monotherapie und Pomalidomid+loDex ein für Daratumumab-Patienten um 39% reduziertes Risiko zu versterben (HR [95%-KI]: 0,61 [0,46 ; 0,81]). Der adjustierte indirekte Vergleich ergab ein um 44% reduziertes Risiko zu versterben (HR [95%-KI]: 0,56 [0,38 ; 0,83]) und unterstützt somit die Robustheit des Ergebnisses des nicht-adjustierten indirekten Vergleiches. Der Vorteil von Daratumumab als Monotherapie gegenüber der Alternativtherapie Pomalidomid+loDex hinsichtlich der Verlängerung des Gesamtüberlebens ist sowohl im nicht-adjustierten Vergleich als auch im MAIC statistisch signifikant.

Daratumumab zeigt im patientenrelevanten Endpunkt Mortalität eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer.

Morbidität

Patientenrelevante Endpunkte in der Nutzenkategorie Morbidität sind die Zeit bis zum Ansprechen, Zeit bis zum besten Ansprechen, das Krankheitsansprechen, die Dauer des Ansprechens und das progressionsfreie Überleben.

- Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response)/Zeit bis zum besten Ansprechen (Time to best Response)

Ein schnelles Ansprechen auf eine Therapie ist ein patientenrelevantes Therapieziel, um die krankheitsspezifischen Symptome der Patienten möglichst schnell zu lindern und darauf einzuwirken, dass sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität, bezüglich des Wissens über den eigenen Gesundheitszustand, nicht weiter verschlechtert.

In der gepoolten Analyse der Daratumumab-Studien betrug die Gesamtansprechrate ($\geq$ PR) 31,1%. Die mediane Zeit bis zu diesem Ansprechen auf die Daratumumab betrug einen Monat (95%-KI: 1,0 ; 1,8) und die mediane Zeit bis zum besten Ansprechen 1,9 Monate (95%-KI: 1,0 ; 2,6).

Daratumumab zeigt als Monotherapie eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch sehr kurze Zeit bis zum Ansprechen sowie bis zum besten Ansprechen.

- Krankheitsansprechen

Das Krankheitsansprechen zeigt die Wirksamkeit der Therapie und ist somit ein wichtiger prognostischer Faktor für den Verlauf der Erkrankung und wesentlich für weiterführende Therapieentscheidungen des Arztes. Zudem liegen Erkenntnisse vor, die eine direkte Korrelation der Tiefe des Ansprechens mit der Verlängerung des Gesamtüberlebens aufweist.

In der gepoolten Analyse der Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) konnte bei 45,9% der Studienteilnehmer das Fortschreiten der Erkrankung gestoppt werden (SD) darüber hinaus bei weiteren 6,1% der Studienteilnehmer ein minimales Ansprechen der Erkrankung beobachtet werden (MR). 19,6% der Studienteilnehmer erreichten ein partielles Ansprechen (PR) und 8,1% ein sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR).

Bei 1,4% der Studienteilnehmer konnte ein komplettes Ansprechen (CR) nachgewiesen werden, was definiert ist durch weniger als 5% Plasmazellen im Knochenmark, einer negativen Immunfixation im Serum und Urin sowie dem fehlenden Nachweis von Weichteilmanifestationen des Multiplen Myeloms.

Bei drei Patienten (2,0%) konnte sogar ein stringentes komplettes Ansprechen erreicht werden, d.h. diese Patienten zeigten eine Normalisierung des FLC-Quotienten sowie einen fehlenden Nachweis klonaler Plasmazellen im Knochenmark. Dies entspricht einer fehlenden Nachweisbarkeit von Zellen des Multiplen Myeloms auch mit sehr empfindlichen Nachweismethoden.

Bei der Betrachtung der Wahrscheinlichkeit des Krankheitsansprechens, die sich mit steigender Anzahl der Vortherapien verringert, ist es umso bemerkenswerter, dass ein Stopp der Progression in den Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) bei 83,1% der Studienteilnehmer erreicht wurde ($\geq$ SD). Die Clinical Benefit Rate ($\geq$ MR) belief sich auf 37,2% und die Gesamtansprechrate ($\geq$ PR) auf 31,1%. Ein mindestens sehr gutes partielles Ansprechen ($\geq$ VGPR) zeigten 11,5% der Studienteilnehmer und ein mindestens komplettes Ansprechen ($\geq$ CR) erreichten 3,4%.

Daratumumab führt zu einem therapierelevanten Nutzen durch ein Krankheitsansprechen bei einem Großteil der Patienten und durch eine bisher nicht erreichte Ansprechtiefe.

- Dauer des Ansprechens

Sowohl die Tiefe als auch die Dauer des Ansprechens sind prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben der betroffenen Patienten und essentiell für die Ausrichtung der therapeutischen Zukunft des Patienten.

In der gepoolten Analyse der Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) sprachen die Patienten im Median 7,6 Monate (95%-KI: 5,6 ; n.e.) auf die Therapie mit Daratumumab an.

Damit wird eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine langfristige Dauer des Ansprechens durch Daratumumab erzielt.

- Progressionsfreies Überleben

Die progressionsfreie Zeit bedeutet eine patientenrelevante Verminderung der Krankheitslast, die Verzögerung weiterer notwendiger Therapien und ein längeres Gesamtüberleben.

Bei Einschluss in die Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) hatten alle Studienteilnehmer einen Progress der Erkrankung. Die Länge der progressionsfreien Überlebenszeit in der gepoolten Analyse der beiden Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) von 4,0 Monaten (95%-KI: 3,0 ; 5,6) zeigt deutlich, dass sich unter der Therapie mit Daratumumab als Monotherapie die Behandlungssituation dieser vielfach vorththerapierten und von Refraktärität geprägten Patienten, für die es keine weiteren effektiven Therapieoptionen gibt, verbessert.

Die Länge des progressionsfreien Überlebens spricht für eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens von Daratumumab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Aufgrund der Schwere der Erkrankung von bereits vorththerapierten Myelom-Patienten ist der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der verbleibenden Lebenszeit während der Therapie von zentraler Bedeutung.

Die Zulassung von Daratumumab im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgte auf der Grundlage von Phase-I/II Studien in einem beschleunigten Verfahren. In den noch laufenden Studien der Phase-III werden Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt, jedoch nicht in den diesem Dossier zugrunde liegenden Studien SIRIUS und GEN501 der Phase-I/II, was der gängigen Praxis in diesen Phasen der klinischen Arzneimittelentwicklung entspricht. Dennoch kann eine Abschätzung der Auswirkungen von Daratumumab auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität über vorhandene Daten erfolgen. Der meist verwendete Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebserkrankungen, der EORTC QLQ C-30 beruht u.a. auf Fragestellungen zu den Endpunkten Schmerz, Fatigue sowie Dyspnoe (EORTC Study Group on Quality of Life, 1995).

Der ebenfalls regelmäßig eingesetzte Myelom-spezifische Lebensqualitäts-Fragebogen EORTC QLQ MY-20 erfragt ebenfalls krankheitsbedingte Symptome (sechs Fragen), Nebenwirkungen (zehn Fragen), Zukunftsperspektiven (drei Fragen) und körperliche Selbstwahrnehmung (eine Frage) (Cocks et al., 2007). Die krankheitsbedingten Symptome umfassen allesamt Schmerzen in unterschiedlichen Körperregionen (z.B. Rücken, Knochen). Die in den Fragebögen erhobenen Treiber der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bilden somit eine Kombination aus Aussicht auf Überleben und mit der Erkrankung einhergehende Verträglichkeit ab. Ein wesentlicher Teil der für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wesentlichen Parameter wurde in den Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) erfasst und unter dem Aspekt der körperlichen Beschwerden und der Aussicht auf ein Überleben dargestellt.

Die in den Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfassten körperlichen Beschwerden treten in schwerwiegender Form bei nahezu keinem Studienteilnehmer auf, in ganz wenigen Fällen treten die unerwünschten Ereignisse CTCAE-Grad 3/4 Knochenschmerzen (0,7%), Rückenschmerzen (2,0%), Fatigue (2,0%) und Dyspnoe (0,7%) auf.

Der psychische Aspekt für Aussicht auf Überleben basiert auf einem schnellen, tiefen und dauerhaften Ansprechen. Bei Daratumumab wird ein Ansprechen im Median nach einem Monat erreicht. Die mediane Dauer des Ansprechens beträgt unter der Daratumumab-Therapie 7,6 Monate. Es ist für diese stark vorbehandelten und refraktären Myelom-Patienten sogar möglich, ein komplettes und stringentes komplettes Ansprechen zu erreichen. Für den Patienten bedeutet das Erreichen eines schnellen, tiefen und dauerhaften Ansprechens eine gute Aussicht auf ein längeres symptomfreies Intervall und auf ein längeres Gesamtüberleben. Dies kann im Umkehrschluss die Ängste deutlich verringern und die persönliche Perspektive der Patienten positiver erscheinen lassen. Dies kann eine erhebliche Auswirkung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität haben.

Spezifische Morbiditäts- und Verträglichkeitsendpunkte lassen eine Aussage über die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu. Daratumumab führt zu einem schnellen (Median ein Monat), tiefen und dauerhaftem Ansprechen (Median 7,6 Monate) und zeigt bei den Verträglichkeitsendpunkten nahezu keine die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinflussenden unerwünschten Ereignisse CTCAE-Grad 3/4 (Knochenschmerzen (0,7%), Rückenschmerzen (2,0%), Fatigue (2,0%) und Dyspnoe (0,7%)). Dies deutet auf eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, insbesondere Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hin, was für Myelom-Patienten vor allem in der deutlich spürbaren Linderung der Erkrankung zu werten ist.

Sicherheit und Verträglichkeit

Neben einer guten Wirksamkeit ist auch ein gutes und handhabbares Nebenwirkungsprofil einer Therapie ein wichtiges und patientenrelevantes Therapieziel.

In der gepoolten Analyse der Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) wurden bei 98,6% der Studienteilnehmer zum Zeitpunkt des ersten Datenschnittes im Januar 2015 (mediane Nachbeobachtungsdauer zehn Monate) unerwünschte Ereignisse beobachtet, wie es in diesem Anwendungsgebiet zu erwarten ist. Der Anteil der Studienteilnehmer mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bzw. unerwünschten Ereignissen gemäß der CTCAE-Grad 3/4 betrug in der gepoolte Analyse 31,1% bzw. 54,7%. Bei 4,1% bzw. 2,0% der Studienteilnehmer führten unerwünschte Ereignisse zum Abbruch der Therapie bzw. zum Tod.

In der gepoolten Analyse der Ergebnisse der Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) traten Anämie (17,6%), Infektionen und Infestationen (9,5%), Neutropenie (10,1%) sowie Thrombozytopenie (14,2%) als unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4 (Auftreten bei $\geq 5\%$ der Studienteilnehmer) auf.

Wie in diesem Indikationsgebiet zu erwarten, erlitten nahezu alle Patienten ein unerwünschtes Ereignis, sodass auch der nicht-adjustierte indirekte Vergleich für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse keinen Unterschied zwischen der Therapie mit Daratumumab als Monotherapie und der Alternativtherapie Pomalidomid+loDex aufwies (RR [95% KI]: 1,00 [0,97 ; 1,02]).

Für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse zeigt der nicht-adjustierte indirekte Vergleich mit einer 49%-igen Reduktion des Risikos (RR [95% KI]: 0,51 [0,39 ; 0,66]) einen statistisch signifikanten geringeren Schaden unter der Behandlung mit Daratumumab als Monotherapie gegenüber der Alternativtherapie Pomalidomid+loDex.

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3/4 zeigt der nicht-adjustierte indirekte Vergleich mit einer 37%-igen Reduktion des Risikos (RR [95% KI]: 0,63 [0,54 ; 0,74]) einen statistisch signifikanten geringeren Schaden unter der Behandlung mit Daratumumab als Monotherapie gegenüber der Alternativtherapie Pomalidomid+loDex.

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, zeigt der nicht-adjustierte indirekte Vergleich mit einer 61%-igen Reduktion des Risikos (RR [95% KI]: 0,39 [0,17 ; 0,92]) einen statistisch signifikanten geringeren Schaden unter der Behandlung mit Daratumumab als Monotherapie gegenüber der Alternativtherapie Pomalidomid+loDex.

Für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten, zeigt der nicht-adjustierte indirekte Vergleich mit einer 86%-igen Reduktion des Risikos (RR [95% KI]: 0,14 [0,04 ; 0,44]) einen statistisch signifikanten geringeren Schaden unter der Behandlung mit Daratumumab als Monotherapie gegenüber der Alternativtherapie Pomalidomid+loDex.

Es liegen statistisch signifikant geringere Schäden bei den folgenden unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad 3/4 unter der Therapie mit Daratumumab im Vergleich zur Alternativtherapie Pomalidomid+loDex vor: Anämie (47%; RR [95%-KI]: 0,53 [0,36 ; 0,78]), febriler Neutropenie (96%; RR [95%-KI]: 0,04 [0,00 ; 0,58]), Infektionen und Infestationen (69%; RR [95%-KI]: 0,31 [0,18 ; 0,53]), Leukopenie (69%; RR [95%-KI]: 0,31 [0,11 ; 0,88]), Neutropenie (79%; RR [95%-KI]: 0,21 [0,13 ; 0,35]), Pneumonie (63%; RR [95%-KI]: 0,37 [0,17 ; 0,82]) und Knochenschmerzen (90%; RR [95%-KI]: 0,10 [0,01 ; 0,71]). Eine Risikoverringerung unter Daratumumab im Vergleich zur Alternativtherapie Pomalidomid+loDex liegt für die unerwünschten Ereignisse CTCAE-Grad 3/4 Dyspnoe (86%; RR [95%-KI]: 0,14 [0,02 ; 1,01]), Fatigue (62%; RR [95%-KI]: 0,38 [0,11 ; 1,28]), Rückenschmerzen (59%; RR [95%-KI]: 0,41 [0,12 ; 1,38]) und Thrombozytopenie (36%; RR [95%-KI]: 0,64 [0,41 ; 1,00]) vor.

Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden in der gepoolten Analyse der Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) bei 51,4% der Studienteilnehmer infusionsbedingte Reaktionen, bei 54,7% Infektionen und Infestationen sowie bei 3,4% Bronchospasmen beobachtet.

Insgesamt führt Daratumumab zu bisher nicht erreichten großen Verbesserungen des therapielevanten Nutzens durch eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Bei Daratumumab handelt es sich um ein Arzneimittel, dass zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung EG Nr. 141/2000 des Europäischen Rates und des Rates vom 16.12.1999 zugelassen ist. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen von Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens bereits mit der Zulassung als belegt. Für Daratumumab wurde die Zulassung durch die Europäische Kommission am 20. Mai 2016 vergeben (Europäische Kommission, 2016). Entsprechend der Vorgaben zur Beurteilung des medizinischen Nutzens von Arzneimitteln, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, erfolgt die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens auf Basis der gepoolten Analyse der Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2).

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab als Monotherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, erfolgt in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Dazu wird die gepoolte Analyse der Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) herangezogen. Zusätzlich wird der Zusatznutzen durch indirekte Vergleiche gegenüber der Alternativtherapie Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason (loDex) in den Nutzendimensionen Mortalität sowie Sicherheit und Verträglichkeit unterstützt.

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte aus den Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) wurden sowohl einzeln als auch als gepoolte Analyse berichtet (Abschnitt 4.3.2). Die Daten der Patienten, die in den Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) mit Daratumumab als Monotherapie in einer Dosierung von 16 mg/kg KG behandelten wurden, wurden gepoolt, um eine größere Patientenpopulation (N=148) als in den Einzelstudien SIRIUS (N=106) und GEN501 (Teil 2) (N=42) auswerten zu können. Das Poolen der Patientendaten aus den Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) führt zu einer der Zulassung entsprechenden, repräsentativeren Datenbasis als die Einzelstudien allein und ist auf Basis ähnlicher Studiendesigns, Patientenpopulation, Medikamentengabe und Bewertung des Ansprechens gerechtfertigt.

Ergänzend werden Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben sowie Sicherheit und Verträglichkeit aus einem nicht-adjustierten indirekten Vergleich der Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) gegenüber der MM003-Studie gezeigt. Für das Gesamtüberleben wird zusätzlich ein Matching-adjustierter indirekter Vergleich (MAIC) dargestellt, der die Robustheit des Ergebnisses aus dem nicht-adjustierten Vergleich unterstützt. (Abschnitt 4.3.2).

Tabelle 4-61: Zusammenfassung der Ergebnisse der gepoolten Analyse der Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) sowie die Ergebnisse aus den Vergleichen mit der Alternativtherapie Pomalidomid+loDex und Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens

Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten	Begründung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Mortalität	
Gesamtüberleben	
Median [95%-KI]: 20,1 Monate [16,6 ; n.e.] nicht-adjustierter indirekter Vergleich^a: HR [95%-KI]: 0,61 [0,46 ; 0,81] MAIC^a: HR [95%-KI]: 0,56 [0,38 ; 0,83]	Ausmaß des Zusatznutzens Erheblich Begründung Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer
Morbidität	
Zeit bis zum Ansprechen/ Zeit bis zum besten Ansprechen	
<u>Zeit bis zum Ansprechen</u> Median [95%-KI]: 1,0 Monate [1,0 ; 1,8] <u>Zeit bis zum besten Ansprechen</u> Median [95%-KI]: 1,9 Monate [1,0 ; 2,6]	Ausmaß des Zusatznutzens Erheblich Begründung Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch sehr kurze Zeit bis zum Ansprechen, bzw. zum besten Ansprechen
Krankheitsansprechen	
sCR: n=3 (2,0%); CR: n=2 (1,4%); VGPR: n=12 (8,1%); PR: n=29 (19,6%); MR: n=9 (6,1%) SD: n=68 (45,9%); PD: n=18 (12,2%); NE: n=7 (4,7%) ≥SD (ORR+MR+SD): n=123 (83,1%) CBR (ORR+MR): n=55 (37,2%) ORR (sCR+CR+VGPR+PR): n=46 (31,1%) ≥VGPR: n=17 (11,5%) ≥CR (sCR+CR): n=5 (3,4%)	Ausmaß des Zusatznutzens Erheblich Begründung Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch ein sehr großes Krankheitsansprechen und eine bisher nicht erreichte Ansprechtiefe
Dauer des Ansprechens	
Median [95%-KI]: 7,6 Monate [5,6 ; n.e.]	Ausmaß des Zusatznutzens Erheblich Begründung Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine langfristige Dauer des Ansprechens
Progressionsfreies Überleben	
Median [95%-KI]: 4,0 Monate [3,0 ; 5,6]	Ausmaß des Zusatznutzens Beträchtlich Begründung Bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch die Länge des progressionsfreien Überlebens

Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten	Begründung des Ausmaßes des Zusatznutzens
Sicherheit und Verträglichkeit	
UE	
n=146 (98,6%) nicht-adjustierter indirekter Vergleich ^b : RR [95%-KI]: 1,00 [0,97 ; 1,02]	Keine Herabstufung
SUE	
n=46 (31,1%) nicht-adjustierter indirekter Vergleich ^b : RR [95%-KI]: 0,51 [0,39 ; 0,66]	Ausmaß des Zusatznutzens Erheblich Begründung Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
UE CTCAE-Grad 3/4	
n=81 (54,7%) nicht-adjustierter indirekter Vergleich ^b : RR [95%-KI]: 0,63 [0,54 ; 0,74]	Ausmaß des Zusatznutzens Erheblich Begründung Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine weitgehende Vermeidung von Nebenwirkungen CTCAE-Grad 3/4
UE, die zum Therapieabbruch führten	
n=6 (4,1%) nicht-adjustierter indirekter Vergleich ^b : RR [95%-KI]: 0,39 [0,17 ; 0,92]	Ausmaß des Zusatznutzens Erheblich Begründung Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine weitgehende Vermeidung von Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch führten
UE, die zum Tod führten	
n=3 (2,0%) nicht-adjustierter indirekter Vergleich ^b : RR [95%-KI]: 0,14 [0,04 ; 0,44]	Ausmaß des Zusatznutzens Erheblich Begründung Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen, die zum Tod führten

Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten	Begründung des Ausmaßes des Zusatznutzens
UE CTCAE-Grad 3/4	
<u>Anämie</u> n=26 (17,6%) nicht-adjustierter indirekter Vergleich ^b : RR [95%-KI]: 0,53 [0,36 ; 0,78] <u>Dyspnoe</u> n=1 (0,7%) nicht-adjustierter indirekter Vergleich ^b : RR [95%-KI]: 0,14 [0,02 ; 1,01] <u>Fatigue</u> n=3 (2,0%) nicht-adjustierter indirekter Vergleich ^b : RR [95%-KI]: 0,38 [0,11 ; 1,28] <u>Febrile Neutropenie</u> n=0 (0%) nicht-adjustierter indirekter Vergleich ^b : RR [95%-KI]: 0,04 [0,00 ; 0,58] <u>Infektionen und Infestationen</u> n=14 (9,5%) nicht-adjustierter indirekter Vergleich ^b : RR [95%-KI]: 0,31 [0,18 ; 0,53] <u>Leukopenie</u> n=4 (2,7%) nicht-adjustierter indirekter Vergleich ^b : RR [95%-KI]: 0,31 [0,11 ; 0,88] <u>Neutropenie</u> n=15 (10,1%) nicht-adjustierter indirekter Vergleich ^b : RR [95%-KI]: 0,21 [0,13 ; 0,35] <u>Pneumonie</u> n=7 (4,7%) nicht-adjustierter indirekter Vergleich ^b : RR [95%-KI]: 0,37 [0,17 ; 0,82] <u>Rückenschmerzen</u> n=3 (2,0%) nicht-adjustierter indirekter Vergleich ^b : RR [95%-KI]: 0,41 [0,12 ; 1,38] <u>Thrombozytopenie</u> n=21 (14,2%) nicht-adjustierter indirekter Vergleich ^b : RR [95%-KI]: 0,64 [0,41 ; 1,00]	Ausmaß des Zusatznutzens Erheblich Begründung Bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen CTCAE-Grad 3/4

Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten	Begründung des Ausmaßes des Zusatznutzens
<u>Knochenschmerzen</u> n=1 (0,7%) nicht-adjustierter indirekter Vergleich ^b : RR [95%-KI]: 0,10 [0,01 ; 0,71]	
UE von besonderem Interesse	
<u>Infusionsbedingte Reaktionen</u> n=76 (51,4%) <u>Infektionen und Infestationen</u> n=81 (54,7%) <u>Bronchospasmen</u> n=5 (3,4%)	Keine Herabstufung
a: Gepoolte Analyse der Daratumumab-Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2); Datenschnitt Dezember 2015 (mediane Nachbeobachtungsdauer ca. 20,7 Monate) vs. MM003-Studie; Datenschnitt September 2013 (mediane Nachbeobachtungsdauer ca. 15,4 Monate) b: Gepoolte Analyse der Daratumumab-Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2); Datenschnitt Januar 2015 (mediane Nachbeobachtungsdauer ca. zehn Monate) vs. MM003-Studie; Datenschnitt März 2013 (mediane Nachbeobachtungsdauer ca. zehn Monate) In der obigen Tabelle sind die unerwünschten Ereignisse CTCAE-Grad 3/4 dargestellt, welche entweder bei der gepoolten Analyse der Daratumumab Studien oder der Alternativtherapie bei $\geq 5\%$ der Studienteilnehmer auftraten. CBR: Clinical Benefit Rate; CR: Complete Response; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MAIC: Matching-adjustierter indirekter Vergleich; MR: Minimal Response; n: Anzahl; n.e.: nicht erreicht; NE: Not Evaluable; ORR: Overall Response Rate; PD: Progressive Disease; PR: Partial Response; RR: Risk Ratio; sCR: stringent Complete Response; SD: Stable Disease; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; VGPR: Very Good Partial Response	

Die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab als Monotherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, erfolgt in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit (Tabelle 4-61).

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte aus den Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) wurden sowohl einzeln als auch als gepoolte Analyse berichtet (Abschnitt 4.3.2). Die Daten der Patienten, die in den Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) mit Daratumumab als Monotherapie in einer Dosierung von 16 mg/kg KG behandelten wurden, wurden gepoolt, um eine größere Patientenpopulation (N=148) als in den Einzelstudien SIRIUS (N=106) und GEN501 (Teil 2) (N=42) auswerten zu können. Das Poolen der Patientendaten aus den Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) führt zu einer der Zulassung entsprechenden, repräsentativeren Datenbasis als die Einzelstudien allein und ist auf Basis ähnlicher Studiendesigns, Patientenpopulation, Medikamentengabe und Bewertung des Ansprechens gerechtfertigt.

Ergänzend werden Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben sowie Sicherheit und Verträglichkeit aus einem nicht-adjustierten indirekten Vergleich der Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) gegenüber der MM003-Studie gezeigt. Für das Gesamtüberleben wird zusätzlich ein Matching-adjustierter indirekter Vergleich (MAIC) dargestellt, der die Robustheit des Ergebnisses aus dem nicht-adjustierten Vergleich unterstützt. (Abschnitt 4.3.2).

Tabelle 4-62: Zusammenfassung der Effekte der Daratumumab-Monotherapie

<u>Zusatznutzen: Belegt</u>		
<u>Ausmaß: Erheblich</u>		
Endpunkte	Effekte der Daratumumab-Monotherapie (+/-)	Effekte im Vergleich zur Alternativtherapie (+/-)
Mortalität		
Gesamtüberleben	+	++
Morbidität		
Zeit bis zum Ansprechen/ Zeit bis zum besten Ansprechen	+	
Krankheitsansprechen	+	
Dauer des Ansprechens	+	
progressionsfreies Überleben	+	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	+	
Sicherheit und Verträglichkeit		
UE		=
SUE	+	++
UE CTCAE-Grad 3/4	+	++
UE, die zum Therapieabbruch führen	+	++
UE, die zum Tod führen	+	++
UE CTCAE-Grad 3/4		
Anämie		++
Dyspnoe		+
Fatigue		+
Febrile Neutropenie		++
Leukopenie		++
Neutropenie		++
Pneumonie		++
Rückenschmerzen		+
Thrombozytopenie		+
Infektionen und Infestationen		++
Knochenschmerzen		++
UE von besonderem Interesse	+	
a: ++ Daratumumab-Monotherapie statistisch signifikant überlegen; + positiver Effekt zu Gunsten der Daratumumab-Monotherapie; = keine Unterschied; - negativer Effekt der Daratumumab-Monotherapie CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse		

Daratumumab zeigte in den Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2) als Monotherapie bei schwer vorbehandelten, progredienten Patienten mit Multiplem Myelom ein medianes Gesamtüberleben von 20,1 Monaten. Andere verfügbare Therapieoptionen erzielten bislang nur acht bzw. neun Monate (Usmani et al., 2015). Mindestens das Fortschreiten der Erkrankung wurde bei 83,1% aller behandelten Studienteilnehmer gestoppt, und 31,1% aller Studienteilnehmer erreichten mindestens ein partielles Ansprechen. Neben den überzeugenden Ergebnissen beim Gesamtüberleben und Therapieansprechen zeichnet sich die zielgerichtete Monotherapie mit Daratumumab als humaner monoklonaler Antikörper als besonders nebenwirkungsarme und gut verträgliche Therapie aus.

Für Patienten mit rezidiertem und refraktärem Multiplem Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden und somit als stark vorbehandelt gelten, bestehen kaum noch Behandlungsmöglichkeiten mit verfügbarer vergleichbarer Evidenz für Wirksamkeit und Sicherheit. Für diese Patienten ist Daratumumab eine bedeutsame Therapieoption. Als Alternativtherapie steht im Wesentlichen Pomalidomid+loDex zur Verfügung, das im vergleichbaren Anwendungsgebiet zugelassen ist und erst kürzlich vom G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen erhalten hat (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2016a).

Die Behandlung mit Daratumumab ermöglicht eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer von stark vorbehandelten Myelom-Patienten, die auch in diesem Ausmaß durch die zur Verfügung stehenden Therapiealternativen (einschließlich Pomalidomid+loDex) bisher nicht erreicht wurde. Diese große Verbesserung geht mit therapeutisch bedeutungsvollen Ergebnissen im Bereich der Morbidität wie schnelles, tiefes und dauerhaftes Ansprechen, hohen Ansprechraten und Länge des progressionsfreien Überlebens einher. Daratumumab zeigt in der Nutzendimension Morbidität eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere eine langfristige Verbesserung des Gesundheitszustandes. Daratumumab deutet auf eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, auch durch keine weitere Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hin, was für Myelom-Patienten besonders in der deutlich spürbaren Linderung der Erkrankung zu werten ist.

Dies geht zusätzlich mit einem besonders gut verträglichen und handhabbaren Nebenwirkungsprofil einher, das eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen bedeutet.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab als Monotherapie in der Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiertem und refraktärem Multiplem Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD behandelt wurden und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, ist somit insgesamt **erheblich** (Tabelle 4-62).

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

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

Tabelle 4-63: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit rezidiertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten	Erheblich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Die Zulassungsstudien für Daratumumab und die darauf beruhende gepoolte Analyse sind Phase-II-Studien. Bereits diese Ergebnisse überzeugen hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Daratumumab und haben die Zulassungsbehörden in den USA und Europa von der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit im Einsatz bei Myelom-Patienten in dem bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet dazu veranlasst, die Zulassung ohne die Durchführung einer Phase-III-Studie zu erteilen und das Zulassungsverfahren zudem zu beschleunigen.

Die FDA (U.S. Food and Drug Administration) hat Daratumumab am 16. November 2015 unter dem Handelsnamen Darzalex® in den USA zugelassen. Die FDA deklarierte Daratumumab bereits anhand vorläufiger Studiendaten als „Breakthrough Therapy“ mit der Annahme, dass Daratumumab eine substantielle Verbesserung gegenüber bestehenden Therapieoptionen ermöglicht (Food and Drug Administration, 2015). Darüber hinaus erhielt Daratumumab den Orphan Drug Status von der FDA und wurde im Rahmen eines beschleunigten Zulassungsverfahrens geprüft. Die FDA sah in Daratumumab eine signifikante Verbesserung in Sicherheit oder Verträglichkeit bei ersten Erkrankungen (Food and Drug Administration, 2015). In den amerikanischen Leitlinien zur Therapie des Multiplen Myeloms wird Daratumumab bereits in der Liste der bevorzugten Therapieoptionen für vorbehandelte Patienten angeführt (Anderson et al., 2016).

Auf europäischer Ebene erteilte auch die Europäische Kommission am 20. Mai 2016 die Zulassung von Daratumumab im zu bewertenden Anwendungsgebiet (Europäische Kommission, 2016). Auch das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) der EMA hat den Status von Daratumumab als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bestätigt und damit einen signifikanten Vorteil für Daratumumab im Vergleich zu bestehenden Therapieoptionen gesehen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Daratumumab konnte schon anhand der Ergebnisse der Phase-II-Studien abgelesen werden und zeigt den medizinischen Stellenwert, den Daratumumab in der Behandlungsrealität haben wird. Weitere Daten werden in einem umfassenden Studienprogramm kontinuierlich erhoben. Neben der Therapie von einfach-vorbehandelten Patienten wird Daratumumab auch in der Erstlinientherapie untersucht, sowohl für Patienten, die für eine Stammzelltransplantation geeignet sind als auch für Patienten, die für eine Stammzelltransplantation ungeeignet sind. Darüber hinaus laufen Studien im Bereich der Hochrisiko-Patienten mit einem Smouldering Multiplen Myelom und der systemischen AL-Amyloidose (Janssen Research & Development, 2014).

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

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

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Tabelle 4-64: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Quelle
SIRIUS (MMY2002; NCT01985126)	<u>Studiendokumente</u> Studienbericht (Mai 2015) (Janssen Research & Development, 2015b) Addendum Studienbericht (Datenschnitt Juni 2015) (Janssen Research & Development, 2015a) Studienprotokoll (Janssen Research & Development, 2013a) Statistischer Analyseplan (Janssen Research & Development, 2015c) <u>Zusatzanalysen</u> gepoolte Analyse der Studien SIRIUS und GEN501 (Janssen-Cilag GmbH, 2016e) vorläufige Daten der gepoolten Analyse (Datenschnitt Dezember 2015) (Janssen-Cilag GmbH, 2016b) adjustierter indirekter Vergleich (MAIC) und nicht-adjustierter indirekter Vergleich – Gesamtüberleben (Janssen-Cilag GmbH, 2016c) adjustierter indirekter Vergleich (MAIC) und nicht-adjustierter indirekter Vergleich – Sicherheit und Verträglichkeit (Janssen-Cilag GmbH, 2016f) <u>Registereinträge</u> ClinicalTrials.gov (Janssen-Cilag GmbH, 2016c) EU-CTR (Janssen-Cilag International N.V., 2013) ICTRP (Janssen Research & Development, 2013c) <u>Publikation</u> Lonial et al., 2016 (Lonial et al., 2016)
GEN501 (NCT00574288)	<u>Studiendokumente</u> Studienbericht (05/2015) (Janssen Research & Development and Genmab A/S, 2015b) Addendum Studienbericht (Datenschnitt Juni 2015) (Janssen Research & Development and Genmab A/S, 2015a) Studienprotokoll (Janssen Research & Development, 2007a) Statistischer Analyseplan (Janssen Research & Development, 2015d, Janssen Research & Development, 2015e) <u>Zusatzanalysen</u> gepoolte Analyse der Studien SIRIUS und GEN501 (Janssen-Cilag GmbH, 2016e) vorläufige Daten der gepoolten Analyse (Datenschnitt Dezember 2015) (Janssen-Cilag GmbH, 2016b) adjustierter indirekter Vergleich (MAIC) und nicht-adjustierter indirekter Vergleich – Gesamtüberleben (Janssen-Cilag GmbH, 2016c) adjustierter indirekter Vergleich (MAIC) und nicht-adjustierter indirekter Vergleich – Sicherheit und Verträglichkeit (Janssen-Cilag GmbH, 2016f) <u>Registereinträge</u> ClinicalTrials.gov (Janssen Research & Development, 2007b) EU-CTR (Janssen-Cilag International N.V., 2008) <u>Publikation</u> Lokhorst et al., 2015 (Lokhorst et al., 2015)

Studie	Quelle
MM003 (NCT01311687)	<u>Registereinträge</u> ClinicalTrials.gov (Celgene Corporation, 2011b) EU-CTR (Celgene Corporation, 2011c) ICTRP (Celgene Corporation, 2011a) PharmNet.Bund (Celgene Corporation, 2011d) <u>Publikationen</u> Dimopoulos et al., 2015 (Dimopoulos et al., 2015) San Miguel et al., 2013 (San Miguel et al., 2013)
et al.: et alii; EU-CTR: EU-Clinical Trials Register; GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung; ICTRP: International Clinical Trial Registry Platform	

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z.B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z.B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Anderson, K. C., Alsina, M., Atanackovic, D., Biermann, J. S., Chandler, J. C., Costello, C., et al. 2016. *NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2016*. J Natl Compr Canc Netw. 14, 389-400.
2. Blade, J., Samson, D., Reece, D., Apperley, J., Bjorkstrand, B., Gahrton, G., et al. 1998. *Criteria for Evaluating Disease Response and Progression in Patients With Multiple Myeloma Treated by High-Dose Therapy and Haemopoietic Stem Cell Transplantation*. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. British Journal of Haematology. 102, 1115-1123.
3. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. 2010. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV (Stand: 01/2011)*.
4. Celgene Corporation. 2011a. *A Phase 3 Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Pomalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone to High-Dose Dexamethasone in Refractory or Refractory/Relapsed Multiple Myeloma Subjects*. EUCTR2010-019820-30-BE - WHO ICTRP.
5. Celgene Corporation. 2011b. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Pomalidomide in Combination With Low-Dose Dexamethasone Versus High-Dose Dexamethasone in Subjects With Refractory Multiple Myeloma or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and Companion Study (NIMBUS)*. NCT01311687 - ClinicalTrials.gov.
6. Celgene Corporation. 2011c. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Pomalidomide in Combination With Low-Dose Dexamethasone Versus High-Dose Dexamethasone in Subjects With Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma*. 2010-019820-30 - EU Clinical Trials Register.
7. Celgene Corporation. 2011d. *A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Compare the Efficacy and Safety of Pomalidomide in Combination with Low-Dose Dexamethasone Versus High-Dose Dexamethasone in Subjects With Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma*. NCT01311687 - PharmNet.Bund.
8. Celgene Europe Limited. 2015. *Fachinformation Imnovid® Hartkapseln*. (Stand: 11/2015).
9. Cocks, K., Cohen, D., Wisloff, F., Sezer, O., Lee, S., Hippe, E., et al. 2007. *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. 43, 1670-1678.
10. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. 2013a. *Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO Band 2. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013 - Eine Standortbestimmung*.
11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. 2013b. *Multiple Myelom - Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (Stand: 09/2013)*.

12. Dimopoulos, M. A., Weisel, K. C., Song, K. W., Delforge, M., Karlin, L., Goldschmidt, H., et al. 2015. *Cytogenetics and Long-Term Survival of Patients With Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Treated With Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone*. *Haematologica*. 100, 1327-1333.
13. Durie, B. G., Harousseau, J. L., Miguel, J. S., Blade, J., Barlogie, B., Anderson, K., et al. 2006. *International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma*. *Leukemia*. 20, 1467-1473.
14. EORTC Study Group on Quality of Life. 1995. *EORTC QLQ-C30 (Version 3.0)*.
15. Europäische Kommission. 2016. *Durchführungsbeschluss der Kommission vom 20.05.2016 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "Darzalex - Daratumumab" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates*.
16. Food and Drug Administration. 2015. *FDA News Release. FDA Approves Darzalex for Patients With Previously Treated Multiple Myeloma (Stand: 11/2015)*.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2014. *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 - Pomalidomid. (Stand: 02/2014)*.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2016a. *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 - Pomalidomid. (Stand: 03/2016)*.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. 2016b. *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 - Pomalidomid. (Stand: 03/2016)*.
20. Goldschmidt, H., Lannert, H., Bommer, J. & Ho, A. D. 2000. *Multiple Myeloma and Renal Failure*. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 15, 301-304.
21. Hanaizi, Z., Flores, B., Hemmings, R., Camarero, J., Sancho-Lopez, A., Salmonson, T., et al. 2015. *The European Medicines Agency Review of Pomalidomide in Combination With Low-Dose Dexamethasone for the Treatment of Adult Patients With Multiple Myeloma: Summary of the Scientific Assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use*. *The Oncologist*. 20, 329-334.
22. Herrera, G. A., Joseph, L., Gu, X., Hough, A. & Barlogie, B. 2004. *Renal Pathologic Spectrum in an Autopsy Series of Patients With Plasma Cell Dyscrasia*. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 128, 875-879.
23. Janssen-Cilag GmbH. 2016a. *Methodenbeschreibung Indirekter Vergleich Daratumumab vs. Pomalidomid+loDex*.
24. Janssen-Cilag GmbH. 2016b. *Vorläufige Daten der gepoolten Analyse zum Gesamtüberleben (SIRIUS und GEN501 (Teil 2))- Datenschnitt 31. Dezember 2015*.
25. Janssen-Cilag GmbH. 2016c. *Zusatzanalysen - adjustierter indirekter Vergleich (MAIC) und nicht-adjustierter indirekter Vergleich - Gesamtüberleben*.
26. Janssen-Cilag GmbH. 2016d. *Zusatzanalysen - Baselinecharakteristika gepoolte Analyse Studien SIRIUS und GEN501 (Teil 2)*.
27. Janssen-Cilag GmbH. 2016e. *Zusatzanalysen - gepoolte Analyse Studien SIRIUS und GEN501*.
28. Janssen-Cilag GmbH. 2016f. *Zusatzanalysen - nicht-adjustierter indirekter Vergleich - Sicherheit und Verträglichkeit*.

29. Janssen-Cilag International N.V. 2008. *Daratumumab (HuMax-CD38) Safety Study in Multiple Myeloma – Open Label, Dose-Escalation Followed by Open Label, Single-Arm Study*. 2007-003783-22 - EU Clinical Trials Register.
30. Janssen-Cilag International N.V. 2013. *An Open-Label, Multicenter, Phase 2 Trial Investigating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Subjects With Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor and IMiD) or are Double Refractory to a Proteasome Inhibitor and an IMiD*. 2013-000752-18 - EU Clinical Trials Register.
31. Janssen-Cilag International N.V. 2016a. *Fachinformation Darzalex® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*. (Stand: 06/2016).
32. Janssen-Cilag International N.V. 2016b. *Fachinformation Velcade® 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung*. (Stand: 01/2016).
33. Janssen Research & Development. 2007a. *Clinical Protocol (Protocol GEN501). HuMax-CD38 Safety Study in Multiple Myeloma - Open Label, Dose-Escalation Followed by Open Label, Randomized, Parallel Group*.
34. Janssen Research & Development. 2013a. *Clinical Protocol (Protocol 54767414MMY2002). An Open-Label, Multicenter, Phase 2 Trial Investigating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Subjects With Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor and IMiD) or are Double Refractory to a Proteasome Inhibitor and an IMiD*.
35. Janssen Research & Development. 2015a. *Addendum to Clinical Study Report (Data cut off 06/2015) - Addendum 1 (Protocol 54767414MMY2002). An Open-Label, Multicenter, Phase 2 Trial Investigating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Subjects With Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor and IMiD) or are Double Refractory to a Proteasome Inhibitor and an IMiD*.
36. Janssen Research & Development. 2015b. *Clinical Study Report (Protocol 54767414MMY2002). An Open-Label, Multicenter, Phase 2 Trial Investigating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Subjects With Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor and IMiD) or are Double Refractory to a Proteasome Inhibitor and an IMiD*.
37. Janssen Research & Development. 2015c. *Statistical Analysis Plan (Protocol 54767414MMY2002). An Open-Label, Multicenter, Phase 2 Trial Investigating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Subjects With Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor and IMiD) or are Double Refractory to a Proteasome Inhibitor and an IMiD*.
38. Janssen Research & Development. 2015d. *Statistical Analysis Plan (Protocol GEN501 Part 1). Daratumumab (HuMax-CD38) Safety Study in Multiple Myeloma – Open-Label, Dose-Escalation Followed by Open-Label, Single-Arm Study*.
39. Janssen Research & Development. 2015e. *Statistical Analysis Plan (Protocol GEN501 Part 2). Daratumumab (HuMax-CD38) Safety Study in Multiple Myeloma – Open-Label, Dose-Escalation Followed by Open-Label, Single-Arm Study*.
40. Janssen Research & Development and Genmab A/S. 2015a. *Addendum to Clinical Study Report (Data cut off 06/2015) - Addendum 1 (Protocol 5476414GEN501). Daratumumab (HuMax-CD38) Safety Study in Multiple Myeloma – Open Label, Dose Escalation Followed by Open Label, Single-Arm Study*.

41. Janssen Research & Development and Genmab A/S. 2015b. *Clinical Study Report (Protocol GEN501) Daratumumab (HuMax-CD38) Safety Study in Multiple Myeloma - Open-Label, Dose-Escalation Followed by Open-Label, Single-Arm Study.*
42. Janssen Research & Development, L. 2007b. *Daratumumab (HuMax[®]-CD38) Safety Study in Multiple Myeloma. NCT00574288 - ClinicalTrials.gov.*
43. Janssen Research & Development, L. 2013b. *An Efficacy and Safety Study of Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor [PI] and Immunomodulatory Drug [IMiD]) or Are Double Refractory to a PI and an IMiD. NCT01985126 - ClinicalTrials.gov.*
44. Janssen Research & Development, L. 2013c. *An Efficacy and Safety Study of Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor [PI] and Immunomodulatory Drug [IMiD]) or Are Double Refractory to a PI and an IMiD. NCT01985126 - WHO ICTRP.*
45. Janssen Research & Development, L. 2014. *A Study to Evaluate 3 Dose Schedules of Daratumumab in Participants With Smoldering Multiple Myeloma. NCT02316106 - ClinicalTrials.gov.*
46. Jordan, K., Proskorovsky, I., Lewis, P., Ishak, J., Payne, K., Lordan, N., et al. 2014. *Effect of General Symptom Level, Specific Adverse Events, Treatment Patterns, and Patient Characteristics on Health-Related Quality of Life in Patients With Multiple Myeloma: Results of a European, Multicenter Cohort Study.* Supportive Care in Cancer. 22, 417-426.
47. Lokhorst, H. M., Plesner, T., Laubach, J. P., Nahi, H., Gimsing, P., Hansson, M., et al. 2015. *Targeting CD38 With Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma.* The New England Journal of Medicine. 373, 1207-1219.
48. Lonial, S. & Anderson, K. C. 2014. *Association of Response Endpoints With Survival Outcomes in Multiple Myeloma.* Leukemia. 28, 258-268.
49. Lonial, S., Weiss, B. M., Usmani, S. Z., Singhal, S., Chari, A., Bahlis, N. J., et al. 2016. *Daratumumab Monotherapy in Patients With Treatment-Refractory Multiple Myeloma (SIRIUS): An Open-Label, Randomised, Phase 2 Trial.* The Lancet.
50. Novartis Europharm Limited. 2016. *Fachinformation Farydak[®] Hartkapseln.* (Stand: 02/2016).
51. Oshima, K., Kanda, Y., Nannya, Y., Kaneko, M., Hamaki, T., Suguro, M., et al. 2001. *Clinical and Pathologic Findings in 52 Consecutively Autopsied Cases With Multiple Myeloma.* American Journal of Hematology. 67, 1-5.
52. Pazdur, R. 2008. *Endpoints for Assessing Drug Activity in Clinical Trials.* The Oncologist. 13 Suppl 2, 19-21.
53. Rajkumar, S. V., Harousseau, J. L., Durie, B., Anderson, K. C., Dimopoulos, M., Kyle, R., et al. 2011. *Consensus Recommendations for the Uniform Reporting of Clinical Trials: Report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1.* Blood. 117, 4691-4695.
54. Ralston, S. H., Gallacher, S. J., Patel, U., Campbell, J. & Boyle, I. T. 1990. *Cancer-Associated Hypercalcemia: Morbidity and Mortality. Clinical experience in 126 Treated Patients.* Annals of Internal Medicine. 112, 499-504.

55. San Miguel, J., Weisel, K., Moreau, P., Lacy, M., Song, K., Delforge, M., et al. 2013. *Pomalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone Versus High-Dose Dexamethasone Alone for Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (MM-003): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial*. *The Lancet Oncology*. 14, 1055-1066.
56. San Miguel, J. F., Weisel, K. C., Song, K. W., Delforge, M., Karlin, L., Goldschmidt, H., et al. 2015. *Impact of Prior Treatment and Depth of Response on Survival in MM-003, a Randomized Phase 3 Study Comparing Pomalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone Versus High-Dose Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma*. *Haematologica*. 100, 1334-1339.
57. Usmani, S., Desai, A., Ahmadi, T., Ng, Y., Sung, G. & Mehra, M. 2015. *Analysis of Overall Survival in Multiple Myeloma Patients with ≥ 3 Lines of Therapy Including a PI and an IMiD or Double Refractory to a PI and an IMiD Using Real-World Data*. 20th Congress of the European Hematology Association, Wien, Austria. unpublished data.
58. Weisel, K., Dimopoulos, M., Song, K. W., Moreau, P., Palumbo, A., Belch, A., et al. 2015. *Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone Improves Health-Related Quality of Life and Prolongs Time to Worsening in Relapsed/Refractory Patients With Multiple Myeloma Enrolled in the MM-003 Randomized Phase III Trial*. *Clinical Lymphoma Myeloma Leukemia*. 15, 519-530.
59. Wong, S. S., Wilczynski, N. L. & Haynes, R. B. 2006. *Comparison of Top-Performing Search Strategies for Detecting Clinically Sound Treatment Studies and Systematic Reviews in MEDLINE and EMBASE*. *Journal of the Medical Library Association*. 94, 451-455.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

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

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR93)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	04. April 2016	
Zeitsegment	1948 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
2	CCTR93	927.687
3	CT DOWN MULTIPLE MYELOMA	1.302
4	CT DOWN PLASMACYTOMA	19
5	FT=MULTIPLE?, MYELOM?	2.074
6	FT=PLASMA CELL?, MYELOM?	12
7	FT=MYELOMATOS%S	28
8	FT=PLASMA%YTOM?	23
9	FT=(KAHLER?, DISEASE? OR KAHLER'S, DISEASE?)	0
10	3 TO 9	2.089
11	10 AND (RELAPS? OR RECURREN? OR REFRACT?)/(TI; AB; CT)	527
12	RRMM/(TI; AB)	49
13	(RELAPS?, # MM OR RECURREN?, # MM OR REFRACT?, # MM)/(TI; AB)	69
14	FT=((RELAPS? OR RECURREN?) AND REFRACT? AND MYELOM?)/SAME SENT	203
15	11 TO 14	537
16	15 AND (PPS=HUMAN OR HUMAN?/(CT; TI; AB))	494
17	15 AND (PPS=ANIMAL OR (ANIMAL? OR NON-HUMAN? OR MOUSE OR MICE OR RAT# OR RABBIT# OR GUINEA PIG#)/(CT; TI; AB))	213
18	15 NOT (17 NOT (16 AND 17))	537
19	18 AND LA=(ENGL; GERM)	412
20	19 AND PY ≥2003	317
21	FT=(DARATUMUMAB OR DARZALEX)	5
22	FT=(HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38)	0
23	21 TO 22	5
24	20 AND 23	4
Suchschritt 1: Treffer in allen Datenbanken (CCTR93; ME60; EM74: 54.330.520)		

Datenbankname	Medline (ME60)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	04. April 2016	
Zeitsegment	1960 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁸] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
25	ME60	25.903.883
26	CT DOWN MULTIPLE MYELOMA	34.355
27	CT DOWN PLASMACYTOMA	8.223
28	FT=MULTIPLE?, MYELOM?	41.474
29	FT=PLASMA CELL?, MYELOM?	2.256
30	FT=MYELOMATOS%S	743
31	FT=PLASMA%YTOM?	10.114
32	FT=(KAHLER?, DISEASE? OR KAHLER'S, DISEASE?)	214
33	26 TO 32	49.453
34	33 AND (RELAPS? OR RECURREN? OR REFRACT?)/(TI; AB; CT)	5.450
35	RRMM/(TI; AB)	65
36	(RELAPS?, # MM OR RECURREN?, # MM OR REFRACT?, # MM)/(TI; AB)	718
37	FT=((RELAPS? OR RECURREN?) AND REFRACT? AND MYELOM?)/SAME SENT	1.005
38	34 TO 37	5.603
39	38 AND (PPS=HUMAN OR HUMAN?/(CT; TI; AB))	5.481
40	38 AND (PPS=ANIMAL OR (ANIMAL? OR NON-HUMAN? OR MOUSE OR MICE OR RAT# OR RABBIT# OR GUINEA PIG#)/(CT; TI; AB))	1.571
41	38 NOT (40 NOT (39 AND 40))	5.536
42	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/DT	408.021
43	RANDOMIZED/(TI; AB; CT)	434.494
44	PLACEBO/(TI; AB; CT)	174.905
45	42 TO 44	693.357
46	41 AND 45	422

¹⁸ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Datenbankname	Medline (ME60)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	04. April 2016	
Zeitsegment	1960 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁸] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
47	DT=CLINICAL TRIAL	496.826
48	CT=CLINICAL TRIALS AS TOPIC	174.866
49	CT=CLINICAL TRIAL OVERVIEW	14.532
50	(TRIAL? OR STUD?)/(CT; DT; TI; AB)	10.131.361
51	(CLINICAL? ?, TRIAL#. OR CLINICAL? ?, STUD###.)/FT	1.314.895
52	47 TO 51	10.135.413
53	41 AND 52	3.546
54	46 OR 53	3.547
55	54 AND LA=(ENGL; GERM)	3.305
56	55 AND PY ≥2003	2.361
57	TE=DARATUMUMAB	18
58	FT=(DARATUMUMAB OR DARZALEX)	65
59	FT=(HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38)	0
60	57 TO 59	65
61	56 AND 60	13
Suchschritt 1: Treffer in allen Datenbanken (CCTR93; ME60; EM74: 54.330.520)		

Datenbankname	Embase (EM74)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	04. April 2016	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
62	EM74	27.498.950
63	CT DOWN MULTIPLE MYELOMA	55.094
64	CT DOWN PLASMACYTOMA	8.143
65	FT=MULTIPLE?, MYELOM?	59.923
66	FT=PLASMA CELL?, MYELOM?	1.112
67	FT=MYELOMATOS%S	523
68	FT=PLASMA%YTOM?	9.996
69	FT=(KAHLER?, DISEASE? OR KAHLER'S, DISEASE?)	116
70	63 TO 69	66.606
71	70 AND (RELAPS? OR RECURREN? OR REFRACT?)/(TI; AB; CT)	11.761
72	RRMM/(TI; AB)	378
73	(RELAPS?, # MM OR RECURREN?, # MM OR REFRACT?, # MM)/(TI; AB)	2.028
74	FT=((RELAPS? OR RECURREN?) AND REFRACT? AND MYELOM?)/SAME SENT	2.282
75	71 TO 74	12.085
76	75 AND (PPS=HUMAN OR HUMAN?/(CT; TI; AB))	11.892
77	75 AND (PPS=ANIMAL OR (ANIMAL? OR NON-HUMAN? OR MOUSE OR MICE OR RAT# OR RABBIT# OR GUINEA PIG#)/(CT; TI; AB))	3.710
78	75 NOT (77 NOT (76 AND 77))	11.984
79	RANDOM?/(TI; AB)	1.061.303
80	PLACEBO?/(TI; AB; CT)	367.436
81	DOUBLE-BLIND?/(TI; AB)	166.599
82	79 TO 81	1.286.848
83	78 AND 82	1.215

¹⁹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Datenbankname	Embase (EM74)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	04. April 2016	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
84	CT=CLINICAL TRIAL	862.870
85	CT="CLINICAL TRIAL (TOPIC)"	72.544
86	CT=CLINICAL STUDY	119.513
87	(TRIAL? OR STUD?)/(CT; DT; TI; AB)	14.540.373
88	(CLINICAL? ?, TRIAL#. OR CLINICAL? ?, STUD###.)/FT	4.002.708
89	84 TO 88	14.541.044
90	78 AND 89	8.941
91	83 OR 90	8.965
92	91 NOT SU=MEDLINE	8.447
93	92 AND LA=(ENGL; GERM)	8.240
94	93 AND PY ≥2003	7.236
95	CT=DARATUMUMAB	262
96	TE=DARATUMUMAB	151
97	FT=(DARATUMUMAB OR DARZALEX)	269
98	FT=(HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38)	8
99	95 TO 98	272
100	94 AND 99	114
Entfernung von Duplikaten in Embase		
101	CCTR93; ME60; EM74	54.330.520
102	24 OR 61 OR 100	1.678
103	check duplicates	1.402
Studien – Daratumumab (ohne Duplikate)		
104	100 AND 103	97
Suchschritt 1: Treffer in allen Datenbanken (CCTR93; ME60; EM74: 54.330.520)		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht Zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht Zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR93)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	04. April 2016	
Zeitsegment	1948 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
2	CCTR93	927.687
3	CT DOWN MULTIPLE MYELOMA	1.302
4	CT DOWN PLASMACYTOMA	19
5	FT=MULTIPLE?, MYELOM?	2.074
6	FT=PLASMA CELL?, MYELOM?	12
7	FT=MYELOMATOS%S	28
8	FT=PLASMA%YTOM?	23
9	FT=(KAHLER?, DISEASE? OR KAHLER'S, DISEASE?)	0
10	3 TO 9	2.089
11	10 AND (RELAPS? OR RECURREN? OR REFRACT?)/(TI; AB; CT)	527
12	RRMM/(TI; AB)	49
13	(RELAPS?, # MM OR RECURREN?, # MM OR REFRACT?, # MM)/(TI; AB)	69
14	FT=((RELAPS? OR RECURREN?) AND REFRACT? AND MYELOM?)/SAME SENT	203
15	11 TO 14	537
16	15 AND (PPS=HUMAN OR HUMAN?/(CT; TI; AB))	494
17	15 AND (PPS=ANIMAL OR (ANIMAL? OR NON-HUMAN? OR MOUSE OR MICE OR RAT# OR RABBIT# OR GUINEA PIG#)/(CT; TI; AB))	213
18	15 NOT (17 NOT (16 AND 17))	537
19	18 AND LA=(ENGL; GERM)	412
20	19 AND PY ≥2003	317
Daratumumab		
21	FT=(DARATUMUMAB OR DARZALEX)	5
22	FT=(HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38)	0
23	21 TO 22	5
24	20 AND 23	4

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR93)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	04. April 2016	
Zeitsegment	1948 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
Pomalidomid		
25	FT=POMALIDOMID#	52
26	FT=(IMNOVID OR POMALYST OR ACTIMID)	0
27	FT=(CC 4047 OR CC4047 OR CC-4047)	3
28	FT=(3-AMINO-THALIDOMID#)	0
29	25 TO 28	52
30	20 AND 29	43
31	30 NOT 24	41
Suchschritt 1: Treffer in allen Datenbanken (CCTR93; ME60; EM74: 54.330.520)		

Datenbankname	Medline (ME60)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	04. April 2016	
Zeitsegment	1960 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁰] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
32	ME60	25.903.883
33	CT DOWN MULTIPLE MYELOMA	34.355
34	CT DOWN PLASMACYTOMA	8.223
35	FT=MULTIPLE?, MYELOM?	41.474
36	FT=PLASMA CELL?, MYELOM?	2.256
37	FT=MYELOMATOS%S	743
38	FT=PLASMA%YTOM?	10.114
39	FT=(KAHLER?, DISEASE? OR KAHLER'S, DISEASE?)	214
40	33 TO 39	49.453
41	40 AND (RELAPS? OR RECURREN? OR REFRACT?)/(TI; AB; CT)	5.450
42	RRMM/(TI; AB)	65
43	(RELAPS?, # MM OR RECURREN?, # MM OR REFRACT?, # MM)/(TI; AB)	718
44	FT=((RELAPS? OR RECURREN?) AND REFRACT? AND MYELOM?)/SAME SENT	1.005
45	41 TO 44	5.603
46	45 AND (PPS=HUMAN OR HUMAN?/(CT; TI; AB))	5.481
47	45 AND (PPS=ANIMAL OR (ANIMAL? OR NON-HUMAN? OR MOUSE OR MICE OR RAT# OR RABBIT# OR GUINEA PIG#)/(CT; TI; AB))	1.571
48	45 NOT (47 NOT (46 AND 47))	5.536
49	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/DT	408.021
50	RANDOMIZED/(TI; AB; CT)	434.494
51	PLACEBO/(TI; AB; CT)	174.905
52	49 TO 51	693.357
53	48 AND 52	422

²⁰ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Datenbankname	Medline (ME60)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	04. April 2016	
Zeitsegment	1960 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁰] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
54	DT=CLINICAL TRIAL	496.826
55	CT=CLINICAL TRIALS AS TOPIC	174.866
56	CT=CLINICAL TRIAL OVERVIEW	14.532
57	(TRIAL? OR STUD?)/(CT; DT; TI; AB)	10.131.361
58	(CLINICAL? ?, TRIAL#. OR CLINICAL? ?, STUD###.)/FT	1.314.895
59	54 TO 58	10.135.413
60	48 AND 59	3.546
61	53 OR 60	3.547
62	61 AND LA=(ENGL; GERM)	3.305
63	62 AND PY ≥2003	2.361
Daratumumab		
64	TE=DARATUMUMAB	18
65	FT=(DARATUMUMAB OR DARZALEX)	65
66	FT=(HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38)	0
67	64 TO 66	65
68	63 AND 67	13
Pomalidomid		
69	TE=POMALIDOMIDE	184
70	FT=POMALIDOMID#	332
71	FT=(IMNOVID OR POMALYST OR ACTIMID)	37
72	FT=(CC 4047 OR CC4047 OR CC-4047)	56
73	FT=(3-AMINO-THALIDOMID#)	1
74	69 TO 73	354
75	63 AND 74	106
76	75 NOT 68	102
Suchschritt 1: Treffer in allen Datenbanken (CCTR93; ME60; EM74: 54.330.520)		

Datenbankname	Embase (EM74)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	04. April 2016	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
77	EM74	27.498.950
78	CT DOWN MULTIPLE MYELOMA	55.094
79	CT DOWN PLASMACYTOMA	8.143
80	FT=MULTIPLE?, MYELOM?	59.923
81	FT=PLASMA CELL?, MYELOM?	1.112
82	FT=MYELOMATOS%S	523
83	FT=PLASMA%YTOM?	9.996
84	FT=(KAHLER?, DISEASE? OR KAHLER'S, DISEASE?)	116
85	78 TO 84	66.606
86	85 AND (RELAPS? OR RECURREN? OR REFRACT?)/(TI; AB; CT)	11.761
87	RRMM/(TI; AB)	378
88	(RELAPS?, # MM OR RECURREN?, # MM OR REFRACT?, # MM)/(TI; AB)	2.028
89	FT=((RELAPS? OR RECURREN?) AND REFRACT? AND MYELOM?)/SAME SENT	2.282
90	86 TO 89	12.085
91	90 AND (PPS=HUMAN OR HUMAN?/(CT; TI; AB))	11.892
92	90 AND (PPS=ANIMAL OR (ANIMAL? OR NON-HUMAN? OR MOUSE OR MICE OR RAT# OR RABBIT# OR GUINEA PIG#)/(CT; TI; AB))	3.710
93	90 NOT (92 NOT (91 AND 92))	11.984
94	RANDOM?/(TI; AB)	1.061.303
95	PLACEBO?/(TI; AB; CT)	367.436
96	DOUBLE-BLIND?/(TI; AB)	166.599
97	94 TO 96	1.286.848
98	93 AND 97	1.215

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Datenbankname	Embase (EM74)	
Suchoberfläche	DIMDI	
Datum der Suche	04. April 2016	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
99	CT=CLINICAL TRIAL	862.870
100	CT="CLINICAL TRIAL (TOPIC)"	72.544
101	CT=CLINICAL STUDY	119.513
102	(TRIAL? OR STUD?)/(CT; DT; TI; AB)	14.540.373
103	(CLINICAL? ?, TRIAL#. OR CLINICAL? ?, STUD###.)/FT	4.002.708
104	99 TO 103	14.541.044
105	93 AND 104	8.941
106	98 OR 105	8.965
107	106 NOT SU=MEDLINE	8.447
108	107 AND LA=(ENGL; GERM)	8.240
109	108 AND PY ≥2003	7.236
Daratumumab		
110	CT=DARATUMUMAB	262
111	TE=DARATUMUMAB	151
112	FT=(DARATUMUMAB OR DARZALEX)	269
113	FT=(HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38)	8
114	110 TO 113	272
115	109 AND 114	114
Pomalidomid		
116	CT=POMALIDOMIDE	1.510
117	TE=POMALIDOMIDE	841
118	FT=POMALIDOMID#	1.383
119	FT=(IMNOVID OR POMALYST OR ACTIMID)	184
120	FT=(CC 4047 OR CC4047 OR CC-4047)	247
121	FT=(3-AMINO-THALIDOMID#)	3
122	116 TO 121	1.562
123	109 AND 122	539
124	123 NOT 115	493

Datenbankname		Embase (EM74)
Suchoberfläche		DIMDI
Datum der Suche		04. April 2016
Zeitsegment		1974 bis Datum der Suche
Suchfilter		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity
#	Suchbegriffe	Ergebnis
Entfernung von Duplikaten in Embase		
125	CCTR93; ME60; EM74	54.330.520
126	24 OR 31 OR 68 OR 76 OR 115 OR 124 OR	1.678
127	check duplicates	1.402
Studien – Daratumumab (ohne Duplikate)		
128	115 AND 127	97
Studien - Pomalidomid (ohne Duplikate)		
129	124 AND 127	422
Suchschritt 1: Treffer in allen Datenbanken (CCTR93; ME60; EM74: 54.330.520)		

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

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

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

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	05. April 2016
Suchstrategie	(RRMM OR (MULTIPLE MYELOMA AND (REFRACTORY OR RELAPSED OR RECURRENT OR RELAPSING))) AND (DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38) [Advanced Search] AND ("Phase I" OR "Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	10

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	05. April 2016
Suchstrategie	(RRMM OR ("MULTIPLE MYELOMA" AND (REFRACTORY OR RELAPSED OR RECURRENT OR RELAPSING))) AND (DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38) [Advanced Search] AND ("Phase I" OR "Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Selected Trial Phase]
Treffer	6

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	05. April 2016
Suchstrategie	REFRACTORY AND MULTIPLE MYELOMA AND DARATUMUMAB OR RELAPSED AND MULTIPLE MYELOMA AND DARATUMUMAB OR RECURRENT AND MULTIPLE MYELOMA AND DARATUMUMAB OR RELAPSING AND MULTIPLE MYELOMA AND DARATUMUMAB OR RRMM AND DARATUMUMAB OR REFRACTORY AND MULTIPLE MYELOMA AND DARZALEX OR RELAPSED AND MULTIPLE MYELOMA AND DARZALEX OR RECURRENT AND MULTIPLE MYELOMA AND DARZALEX OR RELAPSING AND MULTIPLE MYELOMA AND DARZALEX OR RRMM AND DARZALEX OR REFRACTORY AND MULTIPLE MYELOMA AND HUMAX-CD38 OR RELAPSED AND MULTIPLE MYELOMA AND HUMAX-CD38 OR RECURRENT AND MULTIPLE MYELOMA AND HUMAX-CD38 OR RELAPSING AND MULTIPLE MYELOMA AND HUMAX-CD38 OR RRMM AND HUMAX-CD38 OR REFRACTORY AND MULTIPLE MYELOMA AND HUMAXCD38 OR RELAPSED AND MULTIPLE MYELOMA AND HUMAXCD38 OR RECURRENT AND MULTIPLE MYELOMA AND HUMAXCD38 OR RELAPSING AND MULTIPLE MYELOMA AND HUMAXCD38 OR RRMM AND HUMAXCD38 [Basic Search]
Treffer	11

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	https://portal.dimdi.de
Datum der Suche	05. April 2016
Suchstrategie	REFRACTORY OR RELAPSED OR RECURRENT OR RELAPSING AND MULTIPLE MYELOMA AND DARATUMUMAB [Textfelder] AND ("Phase I" OR OR "Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase] REFRACTORY OR RELAPSED OR RECURRENT OR RELAPSING AND MULTIPLE MYELOMA AND DARATUMUMAB [Title] AND ("Phase I" OR "Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase] REFRACTORY OR RELAPSED OR RECURRENT OR RELAPSING AND MULTIPLE MYELOMA AND DARZALEX [Textfelder] AND ("Phase I" OR "Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase] REFRACTORY OR RELAPSED OR RECURRENT OR RELAPSING AND MULTIPLE MYELOMA AND DARZALEX [Title] AND ("Phase I" OR "Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase] REFRACTORY OR RELAPSED OR RECURRENT OR RELAPSING AND MULTIPLE MYELOMA AND HUMAX-CD38 [Textfelder] AND ("Phase I" OR "Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase] REFRACTORY OR RELAPSED OR RECURRENT OR RELAPSING AND MULTIPLE MYELOMA AND HUMAX-CD38 [Title] AND ("Phase I" OR "Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase] REFRACTORY OR RELAPSED OR RECURRENT OR RELAPSING AND MULTIPLE MYELOMA AND HUMAXCD38 [Textfelder] AND ("Phase I" OR "Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase] REFRACTORY OR RELAPSED OR RECURRENT OR RELAPSING AND MULTIPLE MYELOMA AND HUMAXCD38 [Title] AND ("Phase I" OR "Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase] DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 AND RRMM [Textfelder] AND ("Phase I" OR "Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase] DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 AND RRMM [Title] AND ("Phase I" OR "Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase]
Treffer	1

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**Daratumumab**

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	05. April 2016
Suchstrategie	(RRMM OR (MULTIPLE MYELOMA AND (REFRACTORY OR RELAPSED OR RECURRENT OR RELAPSING))) AND (DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38) [Advanced Search] AND ("Phase I" OR "Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	10

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	05. April 2016
Suchstrategie	(RRMM OR (MULTIPLE MYELOMA AND (REFRACTORY OR RELAPSED OR RECURRENT OR RELAPSING))) AND (DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38) AND ("Phase I" OR "Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Selected Trial Phase]
Treffer	6

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	05. April 2016
Suchstrategie	REFRACTORY AND MULTIPLE MYELOMA AND DARATUMUMAB OR RELAPSED AND MULTIPLE MYELOMA AND DARATUMUMAB OR RECURRENT AND MULTIPLE MYELOMA AND DARATUMUMAB OR RELAPSING AND MULTIPLE MYELOMA AND DARATUMUMAB OR RRMM AND DARATUMUMAB OR REFRACTORY AND MULTIPLE MYELOMA AND DARZALEX OR RELAPSED AND MULTIPLE MYELOMA AND DARZALEX OR RECURRENT AND MULTIPLE MYELOMA AND DARZALEX OR RELAPSING AND MULTIPLE MYELOMA AND DARZALEX OR RRMM AND DARZALEX OR REFRACTORY AND MULTIPLE MYELOMA AND HUMAX-CD38 OR RELAPSED AND MULTIPLE MYELOMA AND HUMAX-CD38 OR RECURRENT AND MULTIPLE MYELOMA AND HUMAX-CD38 OR RELAPSING AND MULTIPLE MYELOMA AND HUMAX-CD38 OR RRMM AND HUMAX-CD38 OR REFRACTORY AND MULTIPLE MYELOMA AND HUMAXCD38 OR RELAPSED AND MULTIPLE MYELOMA AND HUMAXCD38 OR RECURRENT AND MULTIPLE MYELOMA AND HUMAXCD38 OR RELAPSING AND MULTIPLE MYELOMA AND HUMAXCD38 OR RRMM AND HUMAXCD38 [Basic Search]
Treffer	11

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	https://portal.dimdi.de
Datum der Suche	05. April 2016
Suchstrategie	REFRACTORY OR RELAPSED OR RECURRENT OR RELAPSING AND MULTIPLE MYELOMA AND DARATUMUMAB [Textfelder] AND ("Phase I" OR OR "Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase] REFRACTORY OR RELAPSED OR RECURRENT OR RELAPSING AND MULTIPLE MYELOMA AND DARATUMUMAB [Title] AND ("Phase I" OR "Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase] REFRACTORY OR RELAPSED OR RECURRENT OR RELAPSING AND MULTIPLE MYELOMA AND DARZALEX [Textfelder] AND ("Phase I" OR "Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase] REFRACTORY OR RELAPSED OR RECURRENT OR RELAPSING AND MULTIPLE MYELOMA AND DARZALEX [Title] AND ("Phase I" OR "Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase] REFRACTORY OR RELAPSED OR RECURRENT OR RELAPSING AND MULTIPLE MYELOMA AND HUMAX-CD38 [Textfelder] AND ("Phase I" OR "Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase] REFRACTORY OR RELAPSED OR RECURRENT OR RELAPSING AND MULTIPLE MYELOMA AND HUMAX-CD38 [Title] AND ("Phase I" OR "Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase] REFRACTORY OR RELAPSED OR RECURRENT OR RELAPSING AND MULTIPLE MYELOMA AND HUMAXCD38 [Textfelder] AND ("Phase I" OR "Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase] REFRACTORY OR RELAPSED OR RECURRENT OR RELAPSING AND MULTIPLE MYELOMA AND HUMAXCD38 [Title] AND ("Phase I" OR "Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase] DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 AND RRMM [Textfelder] AND ("Phase I" OR "Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase] DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 AND RRMM [Title] AND ("Phase I" OR "Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase]
Treffer	1

Pomalidomid+loDex

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	05. April 2016
Suchstrategie	(RRMM OR (MULTIPLE MYELOMA AND (REFRACTORY OR RELAPSED OR RECURRENT OR RELAPSING))) AND (POMALIDOMIDE OR IMNOVID OR POMALYST OR ACTIMID) [Advanced Search] AND ("Phase I" OR "Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	68

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	05. April 2016
Suchstrategie	(RRMM OR ("MULTIPLE MYELOMA" AND (REFRACTORY OR RELAPSED OR RECURRENT OR RELAPSING))) AND (POMALIDOMIDE OR IMNOVID OR POMALYST OR ACTIMID) [Advanced Search] AND ("Phase I" OR "Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Selected Trial Phase]
Treffer	15

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	05. April 2016
Suchstrategie	REFRACTORY AND MULTIPLE MYELOMA AND POMALIDOMIDE OR RELAPSED AND MULTIPLE MYELOMA AND POMALIDOMIDE OR RECURRENT AND MULTIPLE MYELOMA AND POMALIDOMIDE OR RELAPSING AND MULTIPLE MYELOMA AND POMALIDOMIDE OR RRMM AND POMALIDOMIDE OR REFRACTORY AND MULTIPLE MYELOMA AND IMNOVID OR RELAPSED AND MULTIPLE MYELOMA AND IMNOVID OR RECURRENT AND MULTIPLE MYELOMA AND IMNOVID OR RELAPSING AND MULTIPLE MYELOMA AND IMNOVID OR RRMM AND IMNOVID OR REFRACTORY AND MULTIPLE MYELOMA AND POMALYST OR RELAPSED AND MULTIPLE MYELOMA AND POMALYST OR RECURRENT AND MULTIPLE MYELOMA AND POMALYST OR RELAPSING AND MULTIPLE MYELOMA AND POMALYST OR RRMM AND POMALYST OR REFRACTORY AND MULTIPLE MYELOMA AND ACTIMID OR RELAPSED AND MULTIPLE MYELOMA AND ACTIMID OR RECURRENT AND MULTIPLE MYELOMA AND ACTIMID OR RELAPSING AND MULTIPLE MYELOMA AND ACTIMID OR RRMM AND ACTIMID [Basic Search]
Treffer	71

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	https://portal.dimdi.de
Datum der Suche	05. April 2016
Suchstrategie	REFRACTORY OR RELAPSED OR RECURRENT OR RELAPSING AND MULTIPLE MYELOMA AND POMALIDOMIDE [Textfelder] AND ("Phase I" OR "Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase]
	REFRACTORY OR RELAPSED OR RECURRENT OR RELAPSING AND MULTIPLE MYELOMA AND POMALIDOMIDE [Title] AND ("Phase I" OR "Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase]
	REFRACTORY OR RELAPSED OR RECURRENT OR RELAPSING AND MULTIPLE MYELOMA AND IMNOVID [Textfelder] AND ("Phase I" OR "Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase]
	REFRACTORY OR RELAPSED OR RECURRENT OR RELAPSING AND MULTIPLE MYELOMA AND IMNOVID [Title] AND ("Phase I" OR "Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase]
	REFRACTORY OR RELAPSED OR RECURRENT OR RELAPSING AND MULTIPLE MYELOMA AND POMALYST [Textfelder] AND ("Phase I" OR "Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase]
	REFRACTORY OR RELAPSED OR RECURRENT OR RELAPSING AND MULTIPLE MYELOMA AND POMALYST [Title] AND ("Phase I" OR "Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase]
	REFRACTORY OR RELAPSED OR RECURRENT OR RELAPSING AND MULTIPLE MYELOMA AND ACTIMID [Textfelder] AND ("Phase I" OR "Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase]
	REFRACTORY OR RELAPSED OR RECURRENT OR RELAPSING AND MULTIPLE MYELOMA AND ACTIMID [Title] AND ("Phase I" OR "Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase]
	POMALIDOMIDE OR IMNOVID OR POMALYST OR ACTIMID AND RRMM [Textfelder] AND ("Phase I" OR "Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase]
	POMALIDOMIDE OR IMNOVID OR POMALYST OR ACTIMID AND RRMM [Title] AND ("Phase I" OR "Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [Trial Phase]
Treffer	7

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

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

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

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Gopalakrishnan S, Tan D. 2013. <i>Daratumumab Improves the Anti-Myeloma Effect of Newly Emerging Multidrug Therapies</i> . Journal of Blood and Lymphatic Cancer: Targets and Therapy. 3:19-24.	Publikationstyp
2	Khagi Y, Mark TM. 2014. <i>Potential Role of Daratumumab in the Treatment of Multiple Myeloma</i> . Journal of OncoTargets and Therapy. 7:1095-1100.	Intervention
3	Laubach JP, Richardson PG. 2015. <i>CD38-Targeted Immunochemotherapy in Refractory Multiple Myeloma: A New Horizon</i> . Clinical Cancer Research. 21(12):2660-2662.	Intervention
4	Laubach JP, Tai YT, Richardson PG, Anderson KC. 2014. <i>Daratumumab Granted Breakthrough Drug Status</i> . Expert Opinion on Investigational Drugs. 23(4):445-452.	Intervention
5	Phipps C, Chen Y, Gopalakrishnan S, Tan D. 2015. <i>Daratumumab and its Potential in the Treatment of Multiple Myeloma: Overview of the Preclinical and Clinical Development</i> . Therapy Advances in Hematology. 6(3):120-127.	Ergebnisse

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**Daratumumab**

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Gopalakrishnan S, Tan D. 2013. <i>Daratumumab Improves the Anti-Myeloma Effect of Newly Emerging Multidrug Therapies</i> . Journal of Blood and Lymphatic Cancer: Targets and Therapy. 3:19-24.	Publikationstyp
2	Khagi Y, Mark TM. 2014. <i>Potential Role of Daratumumab in the Treatment of Multiple Myeloma</i> . Journal of OncoTargets and Therapy. 7:1095-1100.	Intervention
3	Laubach JP, Richardson PG. 2015. <i>CD38-Targeted Immunotherapy in Refractory Multiple Myeloma: A New Horizon</i> . Clinical Cancer Research. 21(12):2660-2662.	Intervention
4	Laubach JP, Tai YT, Richardson PG, Anderson KC. 2014. <i>Daratumumab Granted Breakthrough Drug Status</i> . Expert Opinion on Investigational Drugs. 23(4):445-452.	Intervention
5	Phipps C, Chen Y, Gopalakrishnan S, Tan D. 2015. <i>Daratumumab and its Potential in the Treatment of Multiple Myeloma: Overview of the Preclinical and Clinical Development</i> . Therapy Advances in Hematology. 6(3):120-127.	Ergebnisse

Suche nach RCT bzw. weiteren Untersuchungen mit Pomalidomid+loDex

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Burke MJ, George E, Adler AI. 2015. <i>NICE Guidance on Pomalidomide for Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With Lenalidomide and Bortezomib</i> . The Lancet Oncology. 16(5):492-493.	Publikationstyp
2	Dimopoulos MA, Sonneveld P, Siegel D, Palumbo A, San-Miguel J. 2015. <i>Carfilzomib and Pomalidomide in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma With Baseline Risk Factors</i> . Annals of Oncology. 26(11):2247-2256.	Publikationstyp
3	Fouquet G, Pegourie B, Macro M, Petillon MO, Karlin L, Caillot D, et al. 2016. <i>Safe and Prolonged Survival With Long-Term Exposure to Pomalidomide in Relapsed/Refractory Myeloma</i> . Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology (ESMO).	Population
4	Hanaizi Z, Flores B, Hemmings R, Camarero J, Sancho-Lopez A, Salmonson T, et al. 2015. <i>The European Medicines Agency Review of Pomalidomide in Combination With Low-Dose Dexamethasone for the Treatment of Adult Patients With Multiple Myeloma: Summary of the Scientific Assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use</i> . The Oncologist. 20(3):329-334.	Ergebnisse
5	Lacy MQ, Allred JB, Gertz MA, Hayman SR, Short KD, Buadi F, et al. 2011. <i>Pomalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone in Myeloma Refractory to Both Bortezomib and Lenalidomide: Comparison of 2 Dosing Strategies in Dual-Refractory Disease</i> . Blood. 118(11):2970-2975.	Intervention
6	Leleu X, Attal M, Arnulf B, Moreau P, Traulle C, Marit G, et al. 2013. <i>Pomalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone is Active and Well Tolerated in Bortezomib and Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma: Intergroupe Francophone du Myelome 2009-02</i> . Blood. 121(11):1968-1975.	Population
7	Leleu X, Karlin L, Macro M, Hulin C, Garderet L, Roussel M, et al. 2015. <i>Pomalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone in Multiple Myeloma With Deletion 17p and/or Translocation (4;14): IFM 2010-02 Trial Results</i> . Blood. 125(9):1411-1417.	Population
8	Leleu X. 2013. <i>New Hope for Relapsed and Refractory Multiple Myeloma</i> . The Lancet Oncology. 14(11):1028-1029.	Publikationstyp
9	Matsue K, Iwasaki H, Chou T, Tobinai K, Sunami K, Ogawa Y, et al. 2015. <i>Pomalidomide Alone or in Combination With Dexamethasone in Japanese Patients With Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma</i> . Cancer Science. 106(11):1561-1567.	Intervention
10	Morgan G, Palumbo A, Dhanasiri S, Lee D, Weisel K, Facon T, et al. 2015. <i>Overall Survival of Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Patients After Adjusting for Crossover in the MM-003 Trial for Pomalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone</i> . British Journal of Haematology. 168(6):820-823.	Ergebnisse
11	Richardson PG, Siegel D, Baz R, Kelley SL, Munshi NC, Laubach J, et al. 2013. <i>Phase 1 Study of Pomalidomide MTD, Safety and Efficacy in Patients With Refractory Multiple Myeloma who Have Received Lenalidomide and Bortezomib</i> . Blood. 121(11):1961-1967.	Intervention
12	Richardson PG, Siegel DS, Vij R, Hofmeister CC, Baz R, Jagannath S, et al. 2014. <i>Pomalidomide Alone or in Combination With Low-Dose Dexamethasone in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: A Randomized Phase 2 Study</i> . Blood. 123(12):1826-1832.	Population

13	San Miguel JF, Weisel KC, Song KW, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, et al. 2015. <i>Impact of Prior Treatment and Depth of Response on Survival in MM-003, a Randomized Phase 3 Study Comparing Pomalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone Versus High-Dose Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma</i> . Haematologica. 100(10):1334-1339.	Ergebnisse
14	Schuster SR, Kortuem KM, Zhu YX, Braggio E, Shi CX, Bruins LA, et al. 2014. <i>The Clinical Significance of Cereblon Expression in Multiple Myeloma</i> . Leukemia Research. 38(1):23-28.	Ergebnisse
15	Sheng Z, Liu G. 2015. <i>Pooled Analysis of the Reports of Pomalidomide After Failure of Lenalidomide and (or) Bortezomib for Multiple Myeloma</i> . Hematological Oncology.	Publikationstyp
16	Sinha S, Lacy M, Mikhael J, Hayman S, Buadi F, Detweiler-Short K, et al. 2012. <i>Response to Salvage Therapies and Outcome in Patients With Multiple Myeloma Relapsing After Pomalidomide Therapy</i> . Leukemia. 26(4):839-841.	Publikationstyp
17	Summers BB, Cole SW, Olin JL. 2014. <i>Pomalidomide for the Management of Refractory Multiple Myeloma</i> . American Journal of Health-System Pharmacy. 71(17):1443-1448.	Publikationstyp
18	Sun JJ, Zhang C, Zhou J, Yang HL. 2015. <i>Pooled Analysis of Pomalidomide for Treating Patients With Multiple Myeloma</i> . Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 16(8):3163-3166.	Publikationstyp
19	Wang TF, Ahluwalia R, Fiala MA, Trinkaus KM, Cox DP, Jaenicke M, et al. 2014. <i>The Characteristics and Outcomes of Patients With Multiple Myeloma Dual Refractory or Intolerant to Bortezomib and Lenalidomide in the Era of Carfilzomib and Pomalidomide</i> . Leukemia & Lymphoma. 55(2):337-341.	Intervention
20	Weisel K, Dimopoulos M, Song KW, Moreau P, Palumbo A, Belch A, et al. 2015. <i>Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone Improves Health-Related Quality of Life and Prolongs Time to Worsening in Relapsed/Refractory Patients With Multiple Myeloma Enrolled in the MM-003 Randomized Phase III Trial</i> . Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia. 15(9):519-530.	Ergebnisse

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

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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov^a		
1	Janssen Pharmaceutical K.K. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. 16-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02116569	Population
2	Janssen Pharmaceutical K.K. ClinicalTrials.gov: A Study of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Combination With Bortezomib and Dexamethasone (D-Vd) in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. 1-4-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02497378	Intervention
3	Janssen Research & Development, LLC. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed and Relapsed-Refractory Multiple Myeloma. 29-1-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01615029	Intervention
4	Janssen Research & Development, LLC. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Study of Daratumumab in Patients With Multiple Myeloma who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor [PI] and Immunomodulatory Drug [IMiD]) or are Double Refractory to a PI and an IMiD. 11-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01985126	Studientyp
5	Janssen Research & Development, LLC. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. 26-2-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02076009	Intervention
6	Janssen Research & Development, LLC. ClinicalTrials.gov: Addition of Daratumumab to Combination of Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. 26-1-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02136134	Intervention
7	Janssen Research & Development, LLC. ClinicalTrials.gov: Early Access Treatment With Daratumumab for (Relapsed or Refractory) Multiple Myeloma. 31-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477891	Ergebnisse
8	Janssen Research & Development, LLC. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab With the Addition of Recombinant Human Hyaluronidase (rHuPH20) for the Treatment of Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. 31-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02519452	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschlussgrund
9	Janssen Research & Development, LLC. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab (HuMax®-CD38) Safety Study in Multiple Myeloma</i> . 11-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00574288	Studientyp
10	University Hospital, Lille. ClinicalTrials.gov: <i>Study of Daratumumab in Combination With Dexamethasone in Resistant or Refractory Multiple Myeloma (IFM2014-04)</i> . 26-1-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626481	Intervention
EU-CTR^a		
11	Genmab A/S. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>An Open-Label, International, Multicenter, Dose Escalating Phase I/II Trial Investigating the Safety of Daratumumab in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma</i> . 1-8-2012. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005692-16	Intervention
ICTRP		
-	-	
PharmNet.Bund		
-	-	
a: Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt. Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: ClinicalTrials.gov: Last updated; EU-CTR: Start Date		

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**Daratumumab**

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov^a		
1	Janssen Pharmaceutical K.K. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of Daratumumab in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma</i> . 16-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02116569	Population
2	Janssen Pharmaceutical K.K. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of JNJ-54767414 (Daratumumab) in Combination With Bortezomib and Dexamethasone (D-Vd) in Japanese Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma</i> . 1-4-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02497378	Intervention
3	Janssen Research & Development, LLC. ClinicalTrials.gov: <i>Daratumumab in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed and Relapsed-Refractory Multiple Myeloma</i> . 29-1-2016.	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01615029	
4	Janssen Research & Development, LLC. ClinicalTrials.gov: <i>Addition of Daratumumab to Combination of Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma</i> . 26-1-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02136134	Intervention
5	Janssen Research & Development, LLC. ClinicalTrials.gov: <i>A Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma</i> . 26-2-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02076009	Intervention
6	Janssen Research & Development, LLC. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of Daratumumab With the Addition of Recombinant Human Hyaluronidase (rHuPH20) for the Treatment of Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma</i> . 31-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02519452	Intervention
7	Janssen Research & Development, LLC. ClinicalTrials.gov: <i>Early Access Treatment With Daratumumab for (Relapsed or Refractory) Multiple Myeloma</i> . 31-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477891	Ergebnisse
8	University Hospital, Lille. ClinicalTrials.gov: <i>Study of Daratumumab in Combination With Dexamethasone in Resistant or Refractory Multiple Myeloma (IFM2014-04)</i> . 26-1-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626481	Intervention
EU-CTR^a		
9	Genmab A/S. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>An Open-Label, International, Multicenter, Dose Escalating Phase I/II Trial Investigating the Safety of Daratumumab in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma</i> . 1-8-2012. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005692-16	Intervention
ICTRP		
-	-	
PharmNet.Bund		
-	-	
a: Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt. Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: ClinicalTrials.gov: Last updated; EU-CTR: Start Date		

Suche nach RCT bzw. weiteren Untersuchungen mit Pomalidomid+loDex

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov^a		
1	Academic Myeloma Consortium, Criterium, Inc., Onyx Pharmaceuticals, Celgene Corporation. ClinicalTrials.gov: <i>A Safety and Efficacy Study of Carfilzomib and Pomalidomide With Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma</i> . 4-1-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01464034	Population
2	Acetylon Pharmaceuticals Incorporated. ClinicalTrials.gov: <i>ACY-1215 (Ricolinostat) in Combination With Pomalidomide and Low-Dose Dex in Relapsed-and-Refractory Multiple Myeloma</i> . 22-6-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01997840	Intervention
3	Acetylon Pharmaceuticals Incorporated. ClinicalTrials.gov: <i>Phase 1b Study Evaluating ACY-1215 (Ricolinostat) in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma</i> . 28-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02189343	Intervention
4	Acetylon Pharmaceuticals Incorporated. ClinicalTrials.gov: <i>Study of ACY-241 Alone and in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Multiple Myeloma</i> . 29-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02400242	Intervention
5	Ajai Chari, Celgene Corporation, Icahn School of Medicine at Mount Sinai. ClinicalTrials.gov: <i>Study of Pomalidomide, Cyclophosphamide, Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma</i> . 6-1-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02176213	Intervention
6	Alliance for Clinical Trials in Oncology, National Cancer Institute (NCI) Celgene Corporation, Millennium Pharmaceuticals, Inc. ClinicalTrials.gov: <i>Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Ixazomib in Treating Patients With Refractory Multiple Myeloma</i> . 26-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02004275	Ergebnisse
7	Array BioPharma. ClinicalTrials.gov: <i>A Phase 2 Trial of Filanesib in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (AfFIRM)</i> . 19-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02092922	Intervention
8	Ashraf Badros, Merck Sharp & Dohme Corp., University of Maryland. ClinicalTrials.gov: <i>Anti-PD-1 (MK-3475) and IMiD (Pomalidomide) Combination Immunotherapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma</i> . 22-1-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02289222	Intervention
9	Biotest Pharmaceuticals Corporation, Biotest. ClinicalTrials.gov: <i>BT062 in Combination With Lenalidomide or Pomalidomide and Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma</i> . 18-1-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01638936	Population
10	Bristol-Myers Squibb. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of Elotuzumab in Combination With Pomalidomide and Low Dose Dexamethasone (EPd) in Patients With Multiple Myeloma Relapsed or Refractory to Prior Treatment With Lenalidomide</i> . 28-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02612779	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschlussgrund
11	Bristol-Myers Squibb, AbbVie. ClinicalTrials.gov: <i>Study of Combinations of Nivolumab, Elotuzumab, Pomalidomide and Dexamethasone in Multiple Myeloma</i> . 29-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02726581	Population
12	Bristol-Myers Squibb, Celgene, AbbVie. ClinicalTrials.gov: <i>Trial of Elotuzumab With or Without Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone to Treat Refractory and Relapsed and Refractory Multiple Myeloma</i> . 28-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02654132	Intervention
13	Calithera Biosciences, Inc. ClinicalTrials.gov: <i>Study of the Glutaminase Inhibitor CB-839 in Hematological Tumors</i> . 27-1-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071888	Intervention
14	Celgene Corporation. ClinicalTrials.gov: <i>A Study to Determine Dose and Regimen of Durvalumab as Monotherapy or in Combination With Pomalidomide With or Without Dexamethasone in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma</i> . 29-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02616640	Intervention
15	Celgene Corporation. ClinicalTrials.gov: <i>Efficacy and Safety of Pomalidomide and Dexamethasone in RRMM Patients With Renal Insufficiency</i> . 25-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02045017	Population
16	Celgene Corporation. ClinicalTrials.gov: <i>Study of Pomalidomide to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety for Patients With Multiply Myeloma and Impaired Renal Function (POM Renal)</i> . 25-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01575925	Ergebnisse
17	Celgene Corporation. ClinicalTrials.gov: <i>Safety and Efficacy of Pomalidomide, Bortezomib and Low-Dose Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (OPTIMISM)</i> . 25-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01734928	Population
18	Celgene Corporation. ClinicalTrials.gov: <i>Pomalidomide in Combination With Low Dose Dexamethasone in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Following Lenalidomide Plus Low Dose Dexamethasone as Second Line Treatment</i> . 25-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946477	Population
19	Celgene Corporation. ClinicalTrials.gov: <i>Study of CC-122 to Evaluate the Safety, Tolerability and Effectiveness for Patients With Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin's Lymphoma or Multiple Myeloma</i> . 30-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01421524	Population
20	Celgene Corporation, Celgene. ClinicalTrials.gov: <i>Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pomalidomide Monotherapy in Subjects With Refractory or Relapsed Refractory Multiple Myeloma</i> . 19-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01324947	Intervention
21	Celgene Corporation, Celgene. ClinicalTrials.gov: <i>Japanese Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pomalidomide in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma</i> . 9-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02011113	Intervention
22	Celgene Corporation, Celgene. ClinicalTrials.gov: <i>Japanese Phase 1 Study to Evaluate Tolerated Dose, Safety and Efficacy of Pomalidomide in Patients With Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma</i> . 19-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568294	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschlussgrund
23	Celgene Corporation, Celgene. ClinicalTrials.gov: <i>MTD, Safety, and Efficacy of Pomalidomide (CC-4047) Alone or With Low-Dose Dexamethasone in Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma</i> . 6-1-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00833833	Intervention
24	Celgene Corporation, Celgene. ClinicalTrials.gov: <i>Evaluation of Safety of Pomalidomide in Combination With Dexamethasone (Low Dose) in Patients With Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (STRATUS)</i> . 10-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01712789	Population
25	Celgene Corporation, Multiple Myeloma Research Consortium. ClinicalTrials.gov: <i>Study to Determine the Maximum Tolerated Dose for the Combination of Pomalidomide, Bortezomib and Low-Dose Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma</i> . 29-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497093	Intervention
26	City of Hope Medical Center, National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: <i>Ixazomib Plus Pomalidomide and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma</i> . 9-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02119468	Intervention
27	Cristina Gasparetto, Celgene Corporation, Duke University. ClinicalTrials.gov: <i>Bendamustine+Pomalidomide+Dex in R/R Multiple Myeloma</i> . 15-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01754402	Population
28	Fondazione Neoplasie Sangue Onlus. ClinicalTrials.gov: <i>Pomalidomide, Cyclophosphamide and Prednisone (PCP) in Patients With Multiple Myeloma (MM) Relapsed and/or Refractory to Lenalidomide (PCP)</i> . 5-2-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01166113	Ergebnisse
29	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Celgene Corporation. ClinicalTrials.gov: <i>Pomalidomide in Combination With High Dose Dexamethasone and Oral Cyclophosphamide</i> . 6-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01432600	Population
30	Institut Curie IFM (Intergroupe Français du Myélome) Celgene Corporation. ClinicalTrials.gov: <i>A Multicenter Open Label Phase II Study of Pomalidomide and Cyclophosphamide and Dexamethasone in Relapse/Refractory Multiple Myeloma Patients who Were First Treated Within the IFM/DFCI 2009 Trial (PCD)</i> . 16-9-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02244125	Intervention
31	Karyopharm Therapeutics, Inc. ClinicalTrials.gov: <i>Phase 1b/2 Study of Selinexor (KPT-330) in Combination w/ Backbone Treatments for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (STOMP)</i> . 22-2-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343042	Intervention
32	Karyopharm Therapeutics, Inc. ClinicalTrials.gov: <i>Selinexor Treatment of Refractory Myeloma (STORM)</i> . 29-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336815	Intervention
33	M.D.Anderson Cancer Center, Celgene Corporation. ClinicalTrials.gov: <i>Pomalidomide and Dexamethasone With Growth Factor Support</i> . 30-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946152	Intervention
34	M.D.Anderson Cancer Center, Celgene Corporation. ClinicalTrials.gov: <i>Pomalidomide for Relapse/Refractory Waldenstrom's</i> . 12-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01198067	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschlussgrund
35	Massachusetts General Hospital, Celgene, Bristol-Myers Squibb. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of Elotuzumab With Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone in Relapsed Multiple Myeloma</i> . 19-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718833	Intervention
36	Mayo Clinic, National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: <i>CC-4047 and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma or Amyloidosis</i> . 23-6-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00558896	Intervention
37	Mayo Clinic, National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: <i>Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma</i> . 7-1-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01212952	Intervention
38	Mayo Clinic, National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: <i>Pomalidomide or Lenalidomide and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With Lenalidomide</i> . 6-1-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01794039	Population
39	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Celgene Corporation, Weill Medical College of Cornell University, North Shore University Hospital, Rutgers Cancer Institute of New Jersey, State University of New York - Upstate Medical University. ClinicalTrials.gov: <i>Autologous Stem Cell Transplant With Pomalidomide (CC-4047®) Maintenance Versus Continuous Clarithromycin/Pomalidomide/Dexamethasone Salvage Therapy in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma</i> . 29-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01745588	Population
40	Merck Sharp & Dohme Corp. ClinicalTrials.gov: <i>Study of Pomalidomide and Low Dose Dexamethasone With or Without Pembrolizumab (MK-3475) in Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (rrMM) (MK-3475-183/KEYNOTE-183)</i> . 15-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576977	Ergebnisse
41	MorphoSys AG. ClinicalTrials.gov: <i>A Phase I/IIa Study of Human Anti-CD38 Antibody MOR03087 (MOR202) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma</i> . 18-3-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01421186	Intervention
42	National University Hospital, Singapore, Celgene Corporation. ClinicalTrials.gov: <i>Efficacy and Toxicity Study of Pomalidomide and Dexamethasone in Patients who Have Relapsed After Exposure to Lenalidomide and Bortezomib</i> . 5-5-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02158702	Ergebnisse
43	New Mexico Cancer Care Alliance, Novartis. ClinicalTrials.gov: <i>Phase I Trial of Everolimus, Pomalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma</i> . 3-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01889420	Intervention
44	Oncotherapeutics, Celgene Corporation. ClinicalTrials.gov: <i>Pomalidomide, Dexamethasone and Pegylated Liposomal Doxorubicin for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma</i> . 8-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01541332	Population
45	Oncotherapeutics, Celgene Corporation. ClinicalTrials.gov: <i>Pomalidomide for Lenalidomide for Failures</i> . 8-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02188368	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschlussgrund
46	Onyx Therapeutics, Inc., Onyx Pharmaceuticals. ClinicalTrials.gov: <i>A Study of Oprozomib, Pomalidomide, and Dexamethasone in Subjects With Primary Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma</i> . 2-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01999335	Intervention
47	PETHEMA Foundation, Array BioPharma, Celgene Corporation. ClinicalTrials.gov: <i>Filanesib (ARRY-520) in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone for Relapsed/Refractory (R/R) Multiple Myeloma (MM) Patients</i> . 16-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02384083	Intervention
48	Pharmacyclics, Celgene Corporation. ClinicalTrials.gov: <i>Study of Ibrutinib in Combination With Pomalidomide (Pomalyst™) and Dexamethasone in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma</i> . 21-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02548962	Intervention
49	Sanofi. ClinicalTrials.gov: <i>SAR650984, Pomalidomide and Dexamethasone in Combination in RRMM Patients (PomdeSAR)</i> . 29-3-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02283775	Intervention
50	Stemline Therapeutics, Inc. ClinicalTrials.gov: <i>SL-401 in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma</i> . 21-1-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661022	Intervention
51	Steven P.Treon, Dana-Farber/Brigham and Woman's Cancer Center, Celgene Corporation. ClinicalTrials.gov: <i>Pomalidomide, Dexamethasone and Rituximab in Waldenstrom's Macroglobulinemia</i> . 13-8-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01078974	Population
52	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland, University of Turin, Italy. ClinicalTrials.gov: <i>Phase I/II Study of Carfilzomib, Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma Patients (CPD)</i> . 9-7-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02185820	Intervention
53	Threshold Pharmaceuticals. ClinicalTrials.gov: <i>Open-Label Study of TH-302 and Dexamethasone With or Without Bortezomib or Pomalidomide in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma</i> . 4-1-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01522872	Intervention
54	Triphase Research and Development I Corporation, Celgene Corporation. ClinicalTrials.gov: <i>Combination Study of Pomalidomide, Marizomib, and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma</i> . 3-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02103335	Intervention
55	University Hospital Tuebingen. ClinicalTrials.gov: <i>Phase II Multicenter, Open-Label, Single Arm Clinical Study of Pomalidomide and Dexamethasone and Cyclophosphamide (PERSPECTIVE)</i> . 10-7-2014. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02046915	Ergebnisse
56	University Hospital Lille, Celgene Corporation. ClinicalTrials.gov: <i>Pomalidomide and Dexamethasone Effects in Multiple Myeloma Patients With Del 17p or t (4;14) (IFM2010-02)</i> . 3-12-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01745640	Ergebnisse
57	University Hospital Lille, Celgene Corporation. ClinicalTrials.gov: <i>IFM2009-02-Pomalidomide and Dexamethasone Phase 2 Myeloma (IFM2009-02)</i> . 3-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01053949	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschlussgrund
58	University Hospital Lille, Janssen LP, Intergroup Francophone du Myelome. ClinicalTrials.gov: <i>Study of Daratumumab in Combination With Dexamethasone in Resistant or Refractory Multiple Myeloma (IFM2014-04)</i> . 26-1-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626481	Intervention
59	University of Arkansas. ClinicalTrials.gov: <i>UARK 2015-03 A Phase II Trial of a Novel Proteasome/IMiD Combination</i> . 14-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02578121	Population
60	University of Arkansas, Celgene Corporation. ClinicalTrials.gov: <i>Pomalidomide in Gene Expression Profiling (GEP)-Defined High-Risk Multiple Myeloma</i> . 18-2-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177735	Population
61	University of California Davis, Takeda, Celgene Corporation. ClinicalTrials.gov: <i>Ixazomib With Pomalidomide, Clarithromycin and Dexamethasone in Treating Patients With Multiple Myeloma</i> . 22-10-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542657	Intervention
62	University of Chicago, National Cancer Institute (NCI). ClinicalTrials.gov: <i>Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma</i> . 6-1-2016. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01665794	Population
63	University of Leeds, Myeloma UK, Celgene Corporation. ClinicalTrials.gov: <i>Pomalidomide in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM)</i> . 9-9-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406222	Intervention
64	Weill Medical College of Cornell University, Celgene Corporation. ClinicalTrials.gov: <i>Study of Decadron, Biaxin, and Pomalidomide in Relapsed/Refractory Myeloma</i> . 18-2-2011. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159574	Population
65	Weill Medical College of Cornell University, Celgene Corporation. ClinicalTrials.gov: <i>Study of Pomalidomide, Dexamethasone, and Romidepsin for Rel/Ref Myeloma</i> . 22-11-2013. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01979276	Intervention
66	Yale University, Celgene Corporation. ClinicalTrials.gov: <i>Continuous Versus Intermittent Dosing Regimens for Pomalidomide in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma</i> . 14-7-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01319422	Intervention
67	Yvonne Efebera, Celgene Corporation, Ohio State University Comprehensive Cancer Center. ClinicalTrials.gov: <i>HDAC Inhibitor AR-42 and Pomalidomide in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma</i> . 2-11-2015. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02569320	Population
EU-CTR^a		
68	Array BioPharma Inc. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>The FACTOR Study (Filanesib and Carfilzomib Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma): A Multinational, Randomized, Open-Label Phase 3 Study of Filanesib (ARRY-520)+Carfilzomib Versus Single-Agent Carfilzomib in Patients With Advanced Multiple Myeloma</i> . 2-11-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001052-39	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschlussgrund
69	HOVON Foundation. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>Pomalidomide Combined With Carfilzomib and Dexamethasone (PCd) for Induction and Consolidation Followed by Pomalidomide Combined With Dexamethasone vs Pomalidomide Maintenance for Patients With Multiple Myeloma in Progression After Prior 1st Line Treatment With Lenalidomide and Bortezomib</i> . 21-5-2015. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003265-34	Intervention
70	Institut Curie. ClinicalTrialsRegister.eu: <i>A Multicenter Open Label Phase II Study of Pomalidomide and Cyclophosphamide and Dexamethasone in Relapse/Refractory Multiple Myeloma Patients who Were First Treated Within the IFM/DFCI 2009 Trial</i> . 25-7-2014. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001432-22	Intervention
ICTRP^a		
71	Celgene Corporation. WHO ICTRP: <i>Pomalidomide (POM) in Combination With Low Dose Dexamethasone (LD-Dex) in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma</i> . 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01632826	Ergebnisse
72	Celgene Corporation. WHO ICTRP: <i>Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (rrMM) With Pomalidomide in Clinical Practice</i> . 28-9-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02555839	Ergebnisse
73	Celgene Corporation. WHO ICTRP: <i>A Post Authorisation Registry of IMNOVID (Pomalidomide) for Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma</i> . 1-2-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02164955	Ergebnisse
74	Hospital Alfred Health WHO ICTRP: <i>A 2-stage Phase II Study of Combination Pomalidomide and Low Dose Dexamethasone Therapy in Patients With Relapsed Myeloma Previously Treated With Lenalidomide Maintenance Post Autologous Stem Cell Transplant (LEOPARD Follow-On Study)</i> . 26-5-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000447550	Population
75	iOMEDICO AG. WHO ICTRP: <i>Non-Interventional Study With Pomalidomide (Imnovid®)</i> . 23-11-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02075996	Ergebnisse
76	MorphoSys AG. WHO ICTRP: <i>A Phase I/IIa, Open-Label, Multicentre, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of the Human Anti-CD38 Antibody MOR03087 as Monotherapy and in Combination With Standard Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma</i> . 29-2-2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003145	Population
77	Other Collaborative groups Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. WHO ICTRP: <i>A Prospective Randomised Phase II Study of Single Agent Pomalidomide Maintenance Versus Combination Pomalidomide and Low Dose Dexamethasone Maintenance Following Induction With the Combination of Pomalidomide and Low Dose Dexamethasone in Patients With Relapsed and Refractory Myeloma Previously Treated With Lenalidomide</i> . 22-2-2013. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000338864	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Ausschlussgrund
78	Washington University School of Medicine. WHO ICTRP: <i>Filgrastim in Treating Patients With Bortezomib-, Carfilzomib- or IMiD-Refractory Multiple Myeloma</i> . 19-2-2015. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01537861	Intervention
PharmNet.Bund		
-	-	
a: Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt. Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: ClinicalTrials.gov: Last updated; EU-CTR: Start Date; ICTRP: Daten Registrierung		

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-65 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-65 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-65 (Anhang): Studiendesign und –methodik für die Daratumumab-Studie SIRIUS nach TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel, Zusammenfassung	Titel An Open-label, Multicenter, Phase-II Trial Investigation the Efficacy and Safety of Daratumumab (Darzalex[®]) in Subjects With Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome-Inhibitor and an Immunomodulatory Drug) or are Double Refractory to a Proteasome-Inhibitor and an Immunomodulatory Drug. Zusammenfassung Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Daratumumab bei erwachsenen Patienten mit MM, welche mind. drei vorausgegangene Therapielinien, darunter einen PI und einen IMiD erhalten haben oder auf Therapien mit PI und IMiD doppelt refraktär waren.
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen	Das Multiple Myelom gehört zu den B-Zell-Lymphomen und ist durch die monoklonale Plasmazellvermehrung im Knochenmark charakterisiert. Es handelt sich um die dritthäufigste hämatologische Neoplasie, welche für ca. 1% aller Krebserkrankungen in Deutschland verantwortlich ist. Trotz einiger therapeutischer Behandlungsmöglichkeiten des Multiplen Myeloms mit Kombinations-Chemotherapien und intensive Chemo-Immuntherapien sowie Stammzelltransplantation, stellt in den meisten Fällen die Therapieresistenz oder -intoleranz eine grundlegende Herausforderung für die Behandlung von rezidivierenden oder refraktären Patienten dar. Daratumumab ist ein humaner IgG1 monoklonaler Antikörper, der hoch affin an die Oberflächenstruktur CD38 auf Myelomzellen bindet. Im Gegensatz zu nicht-entarteten Plasmazellen oder Gewebezellen ohne hämatopoetischen Ursprungs wird CD38 auf Myelomzellen in hoher Zahl exprimiert und stellt damit ein wirksames Unterscheidungsmerkmal dar. Die Bindung von Daratumumab führt durch die Induktion von verschiedenen immunvermittelten Reaktionen zum Absterben der Tumorzelle und kann dadurch die Pathogenese des Multiplen Myeloms unterbrechen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Probanden/Studienteilnehmer (z.B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting))	<u>Einschlusskriterien</u> • ≥18 Jahre • dokumentiertes Multiples Myelom durch die folgenden Kriterien und mit Evidenz für PD auf die meisten Vorthérapien basierend auf den IMWG-Kriterien (Durie, 2006; Rajkumar, 2011): - o frühere Dokumentation monoklonaler Plasmazellen im Knochenmark ≥10% oder Biopsie-nachgewiesenes Plasmazytom - o nachweisbare Erkrankung zu Baseline durch: – M-Protein im Serum ≥1,0 g/dl oder M-Protein im Urin ≥200 mg/24h <u>oder</u> – IgA Multiples Myelom: M-Protein im Serum ≥0,5 g/dl oder M-Protein im Urin ≥200 mg/24 h <u>oder</u> – Leichtketten Multiples Myelom: Serum Ig FLC≥10 mg/dl und kappa lambda FLC-Verhältnis außerhalb des Normbereiches • Evidenz für Ansprechen auf mind. eine Vorthérapie (z.B. Reduktion des M-Proteins ≥25% für ≥6 Wochen (MR)) • Therapie mit alkylierendem Agens (≥2 Zyklen oder 2 Monate) als Mono- oder Kombinationstherapie mit anderen Myelom-Behandlungen (ein Zyklus eines alkylierenden Agens als Mono- oder Kombinationstherapie für ASCT war akzeptabel; Liste der alkylierenden Agenzien gemäß NCCN 2013) • mind. drei Vorthérapien einschließlich eines PI (≥2 Zyklen oder 2 Monate) und eines IMiD (≥2 Zyklen oder 2 Monate) in beliebiger Reihenfolge im Verlauf der Behandlung (ausgenommen sind Studienteilnehmer die eine dieser Behandlungen aufgrund von schweren allergischen Reaktionen innerhalb der ersten beiden Zyklen/Monaten abgebrochen haben) <u>oder</u> • Erkrankung ist doppelt refraktär auf ein PI und ein IMiD (für Studienteilnehmer, die mehr als eine Therapie mit einem PI oder IMiD erhalten hatten, muss die Erkrankung refraktär auf die letzte Therapie gewesen sein) • ECOG-PS ≤2 <u>Ausschlusskriterien</u> • vorherige Behandlung mit Daratumumab oder einer anderen Anti-CD 38 Therapie • vorherige Anti-Myelom Therapie innerhalb von zwei Wochen vor erstem Tag von Zyklus 1 • nicht-sekretorisches Multiples Myelom basierend auf Standard M-Protein Kriterien (messbares M-Protein in Serum/Urin), es sei denn Serum FLC zu Baseline war erhöht • vorherige allogene oder autologe SCT innerhalb von zwölf Wochen vor erstem Tag von Zyklus 1 • kumulative Dosis von Kortikosteroiden von mehr als ≥140 mg des Äquivalents Prednison innerhalb von zwei Wochen vor erstem Tag von Zyklus 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Vorgeschichte einer malignen Erkrankung (andere als Multiples Myelom) innerhalb von fünf Jahren vor erstem Tag von Zyklus 1 (Ausnahmen: Plattenepithel- und Basalzellkarzinom der Haut und in situ Zervixkarzinom oder andere Malignitäten, die nach Meinung des Prüfarztes und in Übereinstimmung mit dem medizinischen Monitor des Sponsors als geheilt gelten und ein geringes Rezidiv-Risiko haben) - klinische Anzeichen einer Hirnhautbeteiligung bei Multiplen Myelom Die Studie wurde in 26 Studienzentren in Kanada (n=6), Spanien (n=4) und USA (n=16) durchgeführt.
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	- jeder Zyklus mit einer Länge von 28-Tagen - Tag 1 des ersten Zyklus war 72 Stunden nach Randomisierung <u>Teil 1</u> Behandlungsarm A: Daratumumab (Phase-2 Medikament) 16 mg/kg KG/d i.v. - Zyklus 1 und 2: Infusion an Tag 1, 8, 15 und 22 (wöchentlich) - Zyklus 3 bis 6: Infusion an Tag 1 und 15 (zwei-wöchentlich) - ab Zyklus 7: Infusion an Tag 1 (alle 4 Wochen) Behandlungsarm B: Daratumumab (Phase-2 Medikament) 8 mg/kg KG pro Tag i.v. - ab Zyklus 1: Tag 1 (alle vier Wochen) - Studienteilnehmer des Behandlungsarmes B hatten die Möglichkeit in den Behandlungsarm A zu wechseln (Cross Over); Studienteilnehmer, die in den Behandlungsarm A wechselten, konnten nach Absprache zwischen dem Prüfarzt und dem medizinischen Monitor des Sponsors mit der Dosis 16 mg/kg KG Daratumumab-Monotherapie beginnen <u>Teil 2</u> - Daratumumab (Phase-3 Medikament) i.v.; Dosis/Administration (entsprechend Behandlungsarm A oder B) in Abhängigkeit der Auswertung Teil 1 <u>Prä-Infusionsmedikation</u> - Methylprednisolon 100 mg i.v. (erste und zweite Infusion; nachfolgend 60 mg i.v.) - Paracetamol 650-1000 mg p.o. und - ein Antihistaminikum (Diphenhydramin 25-50 mg oder Äquivalent) <u>Post-Infusionsmedikation</u> - Kortikosteroide p.o. (20 mg Methylprednisolon oder Äquivalent) an zwei Tagen nach allen Daratumumab-Infusionen beginnend am Tag nach der Infusion - Studienteilnehmer mit respiratorischen Problemen (z.B. FEV1 <75%) sollten folgende Post-Infusionsmedikation erhalten: - Antihistaminikum (Diphenhydramin oder Äquivalent) an ersten und zweiten Tag nach allen Infusionen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- o kurz-wirkender β_2-adrenerger Rezeptor-Agonist wie Salbutanol Aerosol - o Kontrollmedikation für Lungenerkrankungen – Asthma: zu inhalierende Kortikosteroide und lang-wirkender β_2-adrenerger Rezeptor-Agonist – COPD: lang-wirkende Bronchodilatoren wie Tiotropium oder Salmeterol und/oder zu inhalierende Kortikosteroide
5	Spezifisches Studienziel	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Daratumumab bei Patienten mit Multiplen Myelom, welche mind. drei Vortherapien darunter ein PI und ein IMiD erhalten haben oder auf Therapien mit PI und IMiD doppelt refraktär waren
6	Zielkriterien (z.B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	• Ergebnisse einiger Wirksamkeitsendpunkte basierten auf der Auswertung des IRC • Zusätzlich wurden die Ergebnisse der Wirksamkeit durch den Sponsor unter Verwendung eines computergestützten Algorithmus anhand der IMWG-Kriterien ausgewertet (Durie, 2006; Rajkumar, 2011) • Validität dieses Algorithmus begründete sich auf den geprüften Daten für Ansprechen und PD des IRC Primäre Endpunkte <u>Gesamtansprechrate (ORR)</u> • Anteil Studienteilnehmer mit entweder CR (einschließlich sCR) oder PR (einschließlich VGPR) nach IMWG-Kriterien (Durie, 2006; Rajkumar, 2011) Sekundäre Endpunkte <u>Klinische Verbesserungsrate (CBR)</u> • Anteil Studienteilnehmer mit jeweils bestem Ansprechen von MR oder besser (einschließlich PR, VGPR, CR und sCR) <u>Zeit bis PD</u> • Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum ersten Beleg einer PD (gemäß IMWG-Kriterien; Relapse von CR ist keine PD; Tod infolge einer PD wird als Ereignis am Todestag betrachtet, außer die PD wurde schon vor dem Tod erfasst) <u>Progressionsfreies Überleben</u> • Anzahl der Tage von der ersten Gabe der Studienmedikation bis PD oder Tod (gemäß IMWG Kriterien; Relapse von CR ist keine PD) <u>Zeit bis zum Ansprechen (a)/Zeit bis zum besten Ansprechen (b)</u> • (a) Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt eines dokumentierten Ansprechens ($\geq$PR) • (b) Zeit zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation und dem Zeitpunkt der Erstbewertung des besten Ansprechens ($\geq$PR) auf die Behandlung <u>Dauer des Ansprechens</u> • Zeit von Erstdokumentation des Ansprechens ($\geq$PR) bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten PD (definiert nach IMWG;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Verlust des CR (komplettes Ansprechen) ist keine PD; Tod infolge einer PD wird als Ereignis am Todestag betrachtet, es sei denn die PD wurde schon vor dem Tod erfasst) <u>Gesamtüberleben</u> • Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Tod jeglicher Ursache <u>Sicherheit und Verträglichkeit</u> • Häufigkeit und Schwere von UE sowie Tod (NCI-CTCAE Version 4.03) Weitere Wirksamkeitsendpunkte • M-Protein in Serum und Urin oder FLC Reduktion • prozentuale Veränderung von Plasmazellen im Knochenmark Sicherheit • Häufigkeit und Schwere von UE sowie Tod (NCI-CTCAE Version 4.03) - o UE - o UE von besonderem Interesse – IRR – Bronchospasmus – Infektionen und Infestationen – zweite primäre Malignität - o Todesfälle - o klinische Laboruntersuchungen - o Vitalzeichen und physische Untersuchungsergebnisse - o EKG - o ECOG-PS Pharmakokinetik (Phase-2 und Phase-3 Medikament) Immunogenität Pharmakogenetik
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	• zwei im Voraus geplante Interimsanalysen - o erste Interimsanalyse (Futility Analysis) am Ende von Abschnitt 1 von Teil 1 der Studie (Datenschnitt März 2014) - o zweite Interimsanalyse am Ende von Abschnitt 2 von Teil 1 der Studie (Datenschnitt Juni 2014) <u>Teil 1</u> • Aufnahme von bis zu 90 Studienteilnehmern • Verwendung von Phase-2 Medikament • Simon´s randomisiertes Zwei-Stufen-Design • Null-Hypothese: $ORR \leq 15\%$; alternative Hypothese $ORR \geq 40\%$ • mit einseitigem α-Level von 2,5% und Teststärke von 85% beträgt die Gesamtzahl auswertbarer Studienteilnehmer, die anhand ihres Ansprechens auswertbar sind, in jedem Behandlungsarm n=36 (bei Annahme das 10% nicht auswertbar sind, ergibt das eine Gesamtzahl von bis zu 40 Studienteilnehmern je Behandlungsarm)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Analyse des ersten Abschnittes wurde durchgeführt, wenn ca. 15 Studienteilnehmer in jedem Behandlungsarm waren und hinreichend Daten (z.B. nach acht-wöchiger Behandlung) zur Auswertung des Ansprechens vorlagen - Abbruchregelung im ersten Abschnitt: Feststellung, dass Behandlung ineffektiv ist und/oder nicht toleriert wird - falls eine Behandlungsgruppe mit n=36 auswertbaren Studienteilnehmern (kombiniert über beide Abschnitte) in Abschnitt 2 fortgeführt wird, wird die Null-Hypothese abgewiesen, wenn elf oder mehr Studienteilnehmer mit Ansprechen beobachtet werden <u>Teil 2</u> - wenn am Ende von Teil 1 der Studien feststeht, dass ein Behandlungsarm in Teil 2 evaluiert werden soll, werden bis zu 60 zusätzliche Studienteilnehmer aufgenommen - Verwendung von Phase-3 Medikament - dies führt zu einer Gesamtzahl von bis zu ca. 100 Studienteilnehmern für den ausgewählten Behandlungsarm während der gesamten Studie
8	Zuordnungsmethode (z.B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z.B. Matching)	- zentrale Randomisierung in Teil 1 Abschnitt 1 mittels IWRS - Studienteilnehmer wurden zufällig, basierend auf einem - unter Aufsicht des Sponsors erstellten - computergestützten Randomisierungsplan, einer von zwei Behandlungsarmen zugeordnet - Randomisierung wurde durch die Verwendung zufällig umgestellter Blöcke gleichgewichtet und durch das ISS-Staging (I, II, III) und den Refraktäritätsstatus (nicht-refraktär, refraktär auf PI oder IMiD oder refraktär auf beide PI und IMiD) stratifiziert - Randomisierung für Teil 2 der Studie war nicht erforderlich - Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und der nicht vorhandenen Verblindung (offene Studie) wird das Verzerrungspotential als „hoch“ eingestuft
9	Verblindung	offene Studie Weder die Studienteilnehmer, noch die Prüfarzte waren gegenüber der Behandlung verblindet
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Bezeichnung der kleinsten Einheit Studienteilnehmer
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	Die Wirksamkeitsendpunkte wurden bewertet - durch ein IRC, - mittels computergestützten Algorithmus (validiert durch das IRC) sowie - teilweise durch einen Prüfarzt Primärer Endpunkt <u>Gesamtansprechrate</u> - zweiseitiges 95% exaktes-KI, - Kappa-Statistik und 95%-KI für Übereinstimmung zwischen IRC und computergestützten Algorithmus zur Bewertung des Ansprechens ($\geq$PR vs. kein Ansprechen)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Sekundäre Endpunkte <u>Klinische Verbesserungsrate (CBR)</u> • zweiseitiges 95% exaktes-KI <u>Zeit bis PD</u> • Kaplan-Meier Methode, • Median und zugehöriges 95%-KI, • Kappa-Statistik und 95%-KI für Übereinstimmung zwischen IRC und computergestützten Algorithmus für PD/Zensierung <u>Progressionsfreies Überleben</u> • Kaplan-Meier Methode, • Median und zugehöriges 95%-KI; Kaplan-Meier-Kurve <u>Zeit bis zum Ansprechen/besten Ansprechen</u> • deskriptive Statistik (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Spanne), • deskriptive Statistik zur Bestimmung des zeitlichen Unterschiedes des Ansprechens und besten Ansprechens zwischen IRC und computergestützten Algorithmus <u>Dauer des Ansprechens</u> • Kaplan-Meier Methode; Median und zugehöriges 95%-KI, • Swim-Lane Plot für Responder <u>Gesamtüberleben</u> • Kaplan-Meier Methode, • Median und zugehöriges 95%-KI, • Kaplan-Meier-Kurve
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	• Screening n=157 • Rekrutierung n=124 • all treated Analysis-Population: n=124 • Behandlungsabbruch n=106 - o PD: n=98 - o UE: n=5 - o Widerruf der Einwilligungserklärung: n=3 - o Tod: n=0 • Studienabbruch n=48 - o Tod: n=38 - o Widerruf der Einwilligungserklärung: n=7 - o Versäumnis der Nachbeobachtung: n=3
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	• Studiendauer: September 2013 - Oktober 2016 • Datum des klinischen finalen Datenschnittes für primäre Analyse: Januar 2015 (Addendum August 2015, klinischer finaler Datenschnitt: Juni 2015) • mediane Dauer der Nachbeobachtung (finaler Datenschnitt: Januar 2015) - o Behandlungsarm 16 mg/kg KG: 9,3 Monate (0,5 Monate - 14,4 Monate) • mediane Dauer der Nachbeobachtung (finaler Datenschnitt: Juni 2015) - o Behandlungsarm 16 mg/kg KG: 14,7 Monate - o Behandlungsarm 8 mg/kg KG: 19,1 Monate

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Fortsetzung der Nachbeobachtungsphase bis zum Tod, Versäumnis der Nachbeobachtung, Widerruf der Einwilligungserklärung oder Studienende, je nachdem was zuerst eintritt
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Baseline Charakteristika)	all-treated Analysis-Population (n=124) <u>Alter</u> (Median (Spanne), Jahre) 64,0 (31-84) <u>Geschlecht</u> (n, %) - männlich: 64 (51,6%) - weiblich: 60 (48,4%) <u>Ethnizität</u> (n, %) - kaukasisch: 101 (81,5%) - nicht-kaukasisch oder afrikanische Amerikaner: 15 (12,1%) - asiatisch: 4 (3,2%) - andere: 1 (0,8%) - unbekannt: 1 (0,8%) - nicht berichtet: 2 (1,6%) <u>Gewicht</u> (Median (Spanne), kg) 76,0 (38,4; 160,2) <u>ECOG-PS</u> (n, %) 0: 36 (29,0%) 1: 78 (62,9%) 2: 10 (8,1%) <u>ISS Staging</u> (n, %) - I: 28 (22,6%) - II: 48 (38,7%) - III: 48 (38,7%) <u>Vortherapien</u> (n,%) ≤3: 25 (20,2%) >3: 99 (79,8%) - Median (Spanne): 5,0 (2; 14) <u>Zeit seit Diagnose</u> (Median (Spanne), Jahre) 4,69 (1,1; 23,8) <u>Art der Vortherapie</u> (n; %) - PI: 124 (100%) - Bortezomib: 123 (99,2%) - Carfilzomib: 59 (47,6%) - IMiD: 124 (100%) - Lenalidomid: 123 (99,2%) - Pomalidomid: 76 (61,3%) - Thalidomid: 53 (42,7%) - PI und IMiD: 124 (100%) - Steroide: 124 (100%) - Alkylierendes Agens: 124 (100%) - Anthrazykline: 67 (54,0%) - ASCT: 102 (82,3%) - Strahlentherapie: 40 (32,3%)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Refraktär auf</u> (n, %) - PI - Bortezomib: 111 (89,5%) - Carfilzomib: 57 (46,0%) - IMiD - Lenalidomid: 109 (87,9%) - Pomalidomid: 76 (61,3%) - Thalidomid: 33 (26,6%) - PI und IMiD: 116 (93,5%) - nicht refraktär: 3 (2,4%) - letzte vorherige Therapie: 118 (95,2%) Behandlungsarm A (16 mg/kg KG; n=106) <u>Alter</u> (Median (Spanne), Jahre) 63,5 (31-84) <u>Geschlecht</u> (n, %) - männlich: 52 (49,1%) - weiblich: 54 (50,9%) <u>Ethnizität</u> (n, %) - kaukasisch: 84 (79,2%) - nicht-kaukasisch oder afrikanische Amerikaner: 15 (14,2%) - asiatisch: 4 (3,8%) - andere: 1 (0,9%) - unbekannt: 1 (0,9%) - nicht berichtet: 1 (0,9%) <u>ECOG-PS</u> (n, %) 0: 29 (27,4%) 1: 69 (65,1%) 2: 8 (7,5%) <u>ISS-Staging</u> (n, %) - I: 26 (24,5%) - II: 40 (37,7%) - III: 40 (37,7%) <u>Vortherapien</u> (n, %) ≤3: 19 (17,9%) >3: 87 (82,1%) - Median (Spanne): 5,0 (2; 14) <u>Zeit seit Diagnose</u> (Median (Spanne), Jahre) 4,8 (1,1; 23,8) <u>Art der Vortherapie</u> (n; %) - PI: 106 (100%) - Bortezomib: 105 (99,1%) - Carfilzomib: 53 (50,0%) - IMiD: 106 (100%) - Lenalidomid: 105 (99,1%) - Pomalidomid: 67 (63,2%) - Thalidomid: 47 (44,3%) - PI und IMiD: 106 (100%) - Steroide: 106 (100%) - Alkylierendes Agens: 106 (100%) - Anthrazykline: 55 (51,9%)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- ASCT: 85 (80,2%) - Strahlentherapie: 37 (34,9%) <u>Refraktär auf</u> (n, %) - PI - Bortezomib: 95 (89,6%) - Carfilzomib: 51 (48,1%) - IMiD - Lenalidomid: 93 (87,7%) - Pomalidomid: 67 (63,2%) - Thalidomid: 29 (27,4%) - PI und IMiD: 101 (95,3%) - nicht refraktär: 1 (0,1%) - letzte vorherige Therapie: 103 (97,2%)
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	- Im ersten Teil der Studie fand eine randomisierte Einteilung in den Behandlungsarm A (16 mg/kg KG) und den Behandlungsarm B (8 mg/kg KG) statt. Die Studienteilnehmer erhielten Daratumumab der Phase-2. - Im zweiten Teil handelt es sich um eine einarmige Studie, in der ausschließlich die Studienmedikation von 16 mg/kg KG getestet wurde. Die Studienteilnehmer erhielten Daratumumab der Phase-3. - In Bezug auf demografische sowie krankheits- und therapiebezogene Parameter waren die Behandlungsarme vergleichbar.
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	all treated Analysis-Population (n=124) - Behandlungsarm A (16 mg/kg KG): n=106 - Behandlungsarm B (8 mg/kg KG): n=18 Safety-Population (n=124) - Behandlungsarm A (16 mg/kg KG): n=106 - Behandlungsarm B (8 mg/kg KG): n=18
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	Ergebnisse - Wirksamkeit (Behandlungsarm A: 16 mg/kg KG; n=106) ≥SD: n= 82 (77,3%) - CBR: n= 36 (34,0%) - ORR: n= 31 (29,2%) ≥VGPR: n= 13 (12,3%) ≥CR: n= 3 (2,8%) - SD: n= 46 (43,3%) - MR: n= 5 (4,7%) - PR: n= 18 (17,0%) - VGPR: n= 10 (9,4%) - CR: n= 0 (0%) - sCR: n= 3 (3,8%) - PD: n= 18 (17,0%) - NE: n= 6 (5,7%) - Zeit bis Ansprechen (Median): 1 Monat - Dauer des Ansprechens (Median): 7,4 Monate - Dauer der Nachbeobachtung (Median): 9,3 Monate - Progressionsfreies Überleben (Median): 3,7 Monate (95%-KI: 2,8 ; 4,6) - Gesamtüberleben: 6 Monate

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- o 6-monatige Überlebensrate: 81,8% (95%-KI: 73,0 ; 88,0) - o 12-monatige Überlebensrate: 64,7% (95%-KI: 54,5 ; 73,1) • basierend auf den ähnlichen ORR in Teil 1 und Teil 2, zeigten die Phase-2 und Phase-3 Medikamente eine ähnliche Wirksamkeit Ergebnisse - Sicherheit (all treated Analysis-Population n=124) • häufigsten UE: Fatigue (40%), Anämie (36%), Übelkeit (28%), Thrombozytopenie (27%), Rückenschmerzen (23%), Husten (23%) und Neutropenie (20%) • Behandlungsarm A (16 mg/kg KG): Fatigue (40%), Anämie (33%), Übelkeit (29%), Thrombozytopenie (26%), Rückenschmerzen (22%), Neutropenie (23%) und Husten (21%) • UE CTC-Grad 3/4: Anämie (24%); Thrombozytopenie (19%), Neutropenie (12%) • häufigsten SUE: allgemeine Verschlechterung der körperlichen Gesundheit (5%); Pneumonie (3%), Hyperkalzämie (3%) • kein Behandlungsabbruch aufgrund von UE, die Therapie-assoziiert waren • keine Todesfälle aufgrund von UE, die Therapie-assoziiert waren (zwei Todesfälle aufgrund von UE, die nicht Therapie-assoziiert waren) • Infektionen und Infestationen: n=62 (50%) • Infektion der oberen Atemwege: n=22 (18%) • CTCAE-Grad 3/4 Infektionen: n=12 (10%)
18	Zusätzliche Analysen	Es wurden Subgruppenanalysen für verschiedene Zielkriterien der Wirksamkeit und Sicherheit durchgeführt. Subgruppenanalysen • Geschlecht (männlich, weiblich) • Alter (<65, 65 - <75, ≥75) • Ethnizität (kaukasisch, andere) • ISS Staging (I, II, III) • Anzahl an Vortherapien (≤3, ≥4) • Refraktär auf (letzte vorherige Therapie, alkylierendes Agens, Pomalidomid, Lenalidomid, Thalidomid, Bortezomib, Carfilzomib, PI, IMiD, PI+IMiD, PI+IMiD+alkylierendes Agens, Bortezomib+Lenalidomid, Bortezomib+Lenalidomid+Carfilzomib, Bortezomib+Lenalidomid+Pomalidomid, Bortezomib+Lenalidomid+Carfilzomib+Pomalidomid, Bortezomib+Lenalidomid+Carfilzomib+Pomalidomid+Thalidomid) • Medikament (Phase-2, Phase-3) • Nierenfunktion (Kreatinin Clearance <30 ml/min, 30 - <60 ml/min, ≥60 ml/min) • Leberfunktion (normal, schwach) • Anteil Plasmazellen im Knochenmark (≤30%, >30 - ≤60%, >60%) • Art des Myeloms (IgG, non-IgG)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	all-treated Analysis-Population (n=124) • Gesamtzahl UE: n=123 (99,2%) - o Therapie-assoziiert: n=95 (76,6%) • Gesamtzahl SUE: n=38 (30,6%) - o Therapie-assoziiert: n=8 (6,5%) • UE CTCAE-Grad 3: n=56 (45,2%) • UE CTCAE-Grad 4: n=17 (13,7%) • Behandlungsabbruch aufgrund von UE: n=5 (4,0%) - o Therapie-assoziiert: n=0 • Todesfälle (1. Datenschnitt Januar 2015): n=38 (30,6%) - o PD: n=34 (27,4%) - o andere Gründe: n=2 (1,6%) • UE: n=2 (1,6%) Todesfälle (2. Datenschnitt Juni 2015): n=55 (44,4%) - o PD: n=49 (39,5%) - o andere Gründe: n=4 (3,2%) - o UE: n=2 (1,6%) Behandlungsarm A (16 mg/kg KG; n=106) • Gesamtzahl UE: n=105 (99,1%) - o Therapie-assoziiert: n=81 (76,4%) • Gesamtzahl SUE: n=32 (30,2%) - o Therapie-assoziiert: n=8 (7,5%) • UE CTCAE-Grad 3: n=48 (45,3%) • UE CTCAE-Grad 4: n=14 (13,2%) • Behandlungsabbruch aufgrund von UE: n=5 (4,7%) - o Therapie-assoziiert: n=0 • Todesfälle (1. Datenschnitt Januar 2015): n=31 (29,2%) - o PD: n=29 (27,4%) - o andere Gründe: n=0 - o UE: n=2 (1,6%) • Todesfälle (2. Datenschnitt Juni 2015): n=47 (44,3%) - o PD: n=44 (41,5%) - o andere Gründe: n=1 (0,9%) - o UE: n=2 (1,9%) Behandlungsarm B (8 mg/kg KG; n=18) • Gesamtzahl UE: n=18 (100%) - o Therapie-assoziiert: n=14 (77,8%) • Gesamtzahl SUE: n=6 (33,3%) - o Therapie-assoziiert: n=0 • UE CTCAE-Grad 3: n=8 (44,4%) • UE CTCAE-Grad 4: n=3 (16,7%) • Behandlungsabbruch aufgrund von UE: n=0 - o Therapie-assoziiert: n=0 • Todesfälle (1. Datenschnitt Januar 2015): n=7 (38,9%) - o PD: n=5 (27,8%) - o andere Gründe: n=2 (11,1%) - o UE: n=0 (1,6%) • Todesfälle (2. Datenschnitt Juni 2015): n=8 (44,4%) - o PD: n=5 (27,8%) - o andere Gründe: n=3 (16,7%) - o UE: n=0

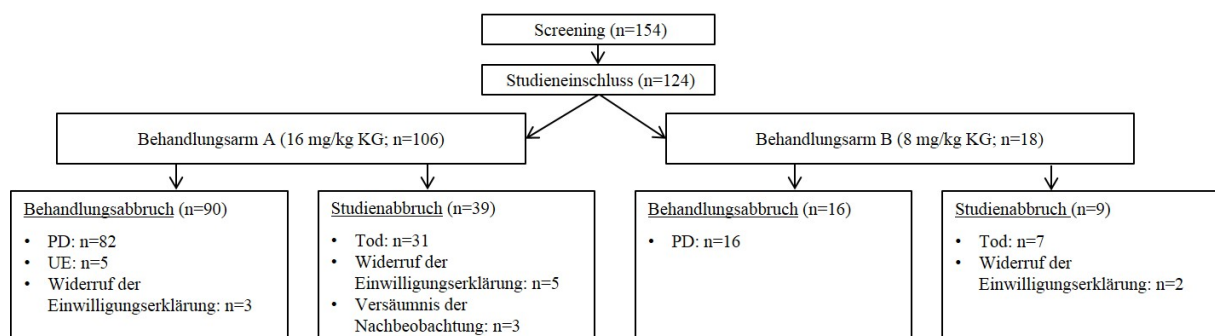
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Diskussion		
20	Interpretation der Ergebnisse (z.B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	- Nach Teil 1 Abschnitt 1 der Studie erfüllte die Dosierung 16 mg/kg KG Daratumumab die protokoll-spezifischen Kriterien und die Dosierung 8 mg/kg KG Daratumumab wurde abgebrochen. Die Dosierung 16 mg/kg KG wurde weiter fortgeführt. <u>Behandlungsarm A</u> (16 mg/kg KG; n=106) - o mediane Zeit seit Erstdiagnose: 4,8 Jahre - o mediane Anzahl an Vortherapien: n=5 - o alle Studienteilnehmer erhielten zuvor PI und IMiD und 95% der Studienteilnehmer waren doppelt refraktär auf die neusten PI und IMiD (63% auf Pomalidomid und 48% auf Carfilzomib) - o 77% waren refraktär auf alkylierende Agenzien - o 80% hatten zuvor ASCT - o 97% waren refraktär auf die letzte Therapie vor Studienbeginn - bei stark vorbehandelten Studienteilnehmern zeigte die Behandlung mit 16 mg/kg KG Daratumumab eine überzeugende klinische Wirkung mit einem ORR von 29% und eine medianen Dauer des Ansprechens von 7,4 Monaten - für die Gesamtpopulation war das ORR über alle klinisch relevanten Subgruppen hinweg konsistent, ungeachtet der Anzahl an Vortherapien und des Refraktäritätsstatus der Studienteilnehmer - Tiefe des Ansprechens (Rate an $\geq$VGPR: 10%, einschließlich zwei Studienteilnehmer mit CR) durch 16 mg/kg KG Daratumumab ist bemerkenswert für eine Monotherapie (Wirkmechanismus und die Fähigkeit der vollständigen oder nahezu vollständigen Beseitigung von malignen Plasmazellen im Knochenmark hebt Daratumumab gegenüber anderen Therapien beim refraktärem Myelom hervor) - Behandlungsarm A (16 mg/kg KG; n=106) - o mediane Nachbeobachtungsdauer: 14,69 Monate - o medianes Gesamtüberleben: 6 Monate - o sechs-monatige Überlebensrate: 81,8% (95%-KI: 73,0%; 88,0%) - o zwölf-monatige Überlebensrate: 64,7% (95%-KI: 54,5%, 73,1%) - Daratumumab ist gut verträglich mit einem günstigem Sicherheitsprofil mit kontrollierbaren Nebenwirkungen: - o keine Behandlungsabbrüche im Behandlungsarm A (16 mg/kg KG), die Therapie-assoziiert waren 43% IRR (davon 38% CTCAE-Grad 1/2) - o Behandlungsarm A (16 mg/kg KG; n=106): – Mehrheit der IRR (87%) traten während der ersten Infusion auf, – 4% während der zweiten Infusion und – 9% während der folgenden Infusionen - Verwendung von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren (G-CSF); bei 23% der Studienteilnehmer in Behandlungsarm A (16 mg/kg KG) mit Neutropenie, keine fieberhafte Neutropenie; 10% der Studienteilnehmer mit Infektionen CTC-Grad 3/4

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	k.A.
22	Bewertung der Evidenz	Aufgrund des offenen Studiendesigns ohne Kontrollgruppe ist das Evidenzlevel gering (Evidenzlevel IV).

a: nach TREND 2004

ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation; ca: circa; CD: Cluster of Differentiation; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; CR: Complete Response; CTCAE: Common Terminology Criteria Adverse Event; dl: Deziliter; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status; EKG: Elektrokardiogramm; etc.: et cetera; FEV: Forciertes Expiratorisches Volumen; FLC: Free Light Chain; g: Gramm; G-CSF: Granulocyte-Colony Stimulating Factor; ggf.: gegebenenfalls; h: Stunde; HIV: Human Immunodeficiency Virus; Ig: Immunglobulin; IMiD: Immunomodulatory Drug; IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: Independent Review Committee; IRR: Infection-Related Reactions; ISS: International Staging System; i.v.: intravenös; IVRS: Interactive Voice-Response System; IWRS: Interactive Web-Response System; k.A.: keine Angabe; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KI: Konfidenzintervall; mg: Milligramm; min: Minute; mind.: mindestens; ml: Milliliter; MR: minimales Ansprechen; n: Anzahl; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; NCI: National Cancer Institute; ORR: Overall Response Rate; PD: Progressive Disease; PI: Proteasom-Inhibitor; p.o.: per os; PR: Partial Response; sCR: stringent Complete Response; SCT: Stem Cell Transplantation; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; VGPR: Very Good Partial Response; vs.: versus; z.B: zum Beispiel

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



Quelle: modifiziert nach CSR SIRIUS (Janssen Research & Development, 2015b); CSR Addendum SIRIUS (Janssen Research & Development, 2015a)

Tabelle 4-66 (Anhang): Studiendesign und –methodik für die Daratumumab-Studie GEN501 nach TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel, Zusammenfassung	Titel Daratumumab (Darzalex[®]) Safety Study in Multiple Myeloma - Open-Label, Dose-Escalation Followed by Open-Label, Single-Arm Study Zusammenfassung Erstellung eines Sicherheitsprofils von Daratumumab als Monotherapie bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem Multiplen Myelom nach mind. zwei unterschiedlichen Chemotherapien und ohne weitere etablierte Behandlungsoptionen. Erstellung eines pharmakokinetischen Profils von Daratumumab nach einer oder mehreren Infusionen der Phase-2- und Phase-3-Medikamente; Erstellung von sicheren Dosierungen für zukünftige Studien mit Daratumumab; Optimierung der Prä-Infusionsmedikation und Infusionsparameter von Daratumumab; Evaluierung der Immunogenität; Evaluierung von Biomarkern zum Wirkmechanismus von Daratumumab, infusionsbedingte Reaktionen und klinisches Ansprechen von Daratumumab
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen	Das Multiple Myelom gehört zu den B-Zell-Lymphomen und ist durch die monoclonale Plasmazellvermehrung im Knochenmark charakterisiert. Es handelt sich um die dritthäufigste hämatologische Neoplasie, welche für ca. 1% aller Krebserkrankungen in Deutschland verantwortlich ist. Trotz therapeutischer Behandlungsmöglichkeiten des Multiplen Myeloms mit Kombinations-Chemotherapien und intensive Chemo-Immuntherapien sowie Stammzelltransplantation, stellt in den meisten Fällen die Therapie-Resistenz oder -Intoleranz eine grundlegende Herausforderung für die Behandlung von rezidivierenden oder refraktären Patienten dar. Daratumumab ist ein humaner IgG1 monoklonaler Antikörper, der hoch affin an die Oberflächenstruktur CD38 auf Myelomzellen bindet. Im Gegensatz zu nicht-entarteten Plasmazellen oder Gewebezellen ohne hämatopoetischen Ursprung wird CD38 auf Myelomzellen in hoher Zahl exprimiert und stellt damit ein wirksames Unterscheidungsmerkmal dar. Die Bindung von Daratumumab führt durch die Induktion von verschiedenen immunvermittelten Reaktionen zum Absterben der Tumorzelle und kann dadurch die Pathogenese des Multiplen Myeloms unterbrechen.
Methoden		
3	Probanden/Studienteilnehmer [z.B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	Einschlusskriterien • ≥18 Jahre • dokumentierte Multiples Myelom-Diagnose, die eine systemische Therapie erfordert (gemäß den zum Zeitpunkt der Diagnosestellung geltenden Kriterien (Durie 2006): - o messbares M-Protein in Serum und/oder Urin: – M-Protein im Serum ≥1,0 g/dl oder M-Protein im Urin ≥200 mg/24 h oder

		– Leichtketten Multiples Myelom: Serum Ig FLC ≥ 10 mg/dl und Ig kappa lambda FLC Verhältnis im Serum außerhalb des Normbereiches • und klonale Plasmazellen im Knochenmark oder mehr als ein extramedulläre Myelommanifestation (ohne Beteiligung des Knochenmarks) • und zum Zeitpunkt der Diagnose eine oder mehrere Parameter (auf zu Grunde liegende Plasmazellerkrankung zurückzuführen): - o erhöhter Calciumwert ($>11,5$ mg/dl ($2,65$ mmol/l)) - o Niereninsuffizienz (Kreatinin >2 mg/dl (≥ 177 μmol/l)) - o Anämie (Hämoglobin <10 g/dl ($<6,2$ mmol/l) oder 2 g/dl ($1,25$ mmol/l) $<$normal) - o Knochenerkrankung (lytische Läsionen oder Osteopenie) • ECOG-PS ≤ 2 • Lebenserwartung ≥ 3 Monate • rezidiert oder refraktär auf zwei oder mehrere verschiedene Vorthapien, einschließlich eines IMiD (z.B. Thalidomid, Lenalidomid) und eines PI, Chemotherapie-basierende Regime oder ASCT und ohne weitere etablierte Behandlungsoptionen <u>Ausschlusskriterien</u> • andere Chemotherapie, die bei Multiplen Myelom wirksam ist oder wirksam sein könnte • vorherige allogene Stammzelltransplantation • Laborparameter: - o absolute Neutrophilenzahl $<1.000/\text{mm}^3$ - o Thrombozytenzahl $<75 \times 10^9/\text{l}$ - o Serumkreatinin $>2 \times \text{ULN}$ - o Hämoglobin $<7,5$ g/dl ($4,7$ mmol/l) - o ALT $>3,5 \times \text{ULN}$ - o Alkalische Phosphatase $>3,5 \times \text{ULN}$ - o Bilirubin $>2,5 \times \text{ULN}$ - o Hypokaliämie (Serumkalium $<3,0$ mEq/l) • gleichzeitige Kortikosteroid-Behandlung mit >10 mg Prednison oder einem Äquivalent • vergangene oder aktive maligne Erkrankung (Ausnahmen: Zervixkarzinom Stadium 1B oder weniger; nicht-invasives Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom; maligne Melanome mit CR mit einer Dauer von mehr als zehn Jahren; heilbare Krebsdiagnose mit CR mit einer Dauer von mehr als fünf Jahren) • klinische Anzeichen einer Hirnhautbeteiligung beim Multiplen Myelom; Vorgeschichte einer schweren zerebrovaskulären Erkrankung • bekannte schwere COPD oder Asthma (FEV1 $<60\%$ der Norm); sensorische oder motorische Neuropathie $\geq$ Grad 3 • chronische oder bestehende aktive Infektionskrankheit; positive Serologie für Hepatitis B; bekannte HIV Seropositivität) • klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankungen (Baseline QTcF >470 ms (Frauen) oder >450 ms (Männer) oder vollständigem LBBB (QRS Intervall ≥ 120 ms) Teil 1: vier Studienzentren (Dänemark=2, Niederlande=1, Schweden=1); Teil 2: sechs Studienzentren (Dänemark=2, Schweden=2, Niederlande=1, USA=1)
--	--	--

4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<u>Teil 1</u> • Dosierungen: 0,005; 0,05; 0,1; 0,5; 1; 2; 4; 8; 16 und 24 mg/kg KG • den zwei niedrigsten Dosierungen wurden jeweils 1 (+ 3) Studienteilnehmer(n) und den übrigen acht Dosierungen 3 (+ 3) Studienteilnehmer zugeordnet • Studienteilnehmer erhielten bis zu sieben Vollinfusionen mit Daratumumab, wobei die erste Vollinfusion von einer drei-wöchigen Auswaschphase gefolgt wurde (Sicherheitsmonitoring); nachfolgende sechs Vollinfusionen wurden in wöchentlichen Abständen verabreicht (insgesamt achtwöchige Behandlung) • jeweils einen Tag vor den ersten beiden Vollinfusionen mit Daratumumab wurden Prä-Infusionen, 10% der vollen Dosis, jedoch maximal 10 mg, verabreicht (Minimierung des IRR Risikos) <u>Teil 2</u> • <u>Kohorte A bis C</u> - o 8 mg/kg KG Infusion - o Kohorte A und B erhielten eine Prä-Infusion Daratumumab am Tag vor der ersten Vollinfusion (Visit 1) - o Kohorte C erhielt keine Prä-Infusion - o alle erhielten acht Vollinfusionen in wöchentlichen Intervallen, gefolgt von zwei-wöchentlichen Infusionsintervallen für 16 zusätzliche Wochen, danach monatliche Infusionsintervalle für bis zu 72 Wochen oder bis PD oder bis zum Eintreten unkontrollierbarer Toxizität, je nachdem was zuerst auftritt • <u>Kohorte D und E</u> - o 16 mg/kg KG Infusion - o nach erster Infusion erfolgt eine drei-wöchige Ruheperiode, gefolgt von wöchentlichen Infusionen für sieben Wochen, danach zwei-wöchentliche Infusionsintervalle für 14 zusätzliche Wochen, danach monatliche Infusionsintervalle für bis zu 72 Wochen oder bis PD oder bis zum Eintreten unkontrollierbarer Toxizität, je nachdem was zuerst auftritt - o die ersten drei Studienteilnehmer in Kohorte E mit Phase-3 Daratumumab begannen die Behandlung sieben Tage zeitlich versetzt, um die Sicherheit der Studienteilnehmer zu gewährleisten • Studienteilnehmer, die die Therapie mit Daratumumab vor einer PD abbrachen, hatten sechs Visiten zur Nachbeobachtung in einem vier-wöchigen Intervall (Dauer der Nachbeobachtung: sechs Monate) um die Sicherheit und Wirksamkeit zu bewerten; im Fall einer PD oder unkontrollierbarer Toxizität während der Behandlung wird der Studienteilnehmer der Studie entzogen und eine alternative Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes eingeleitet <u>Prä-Infusionsmedikation</u> <u>Teil 1</u> • 100 mg Prednisolon oder Äquivalent i.v. vor den ersten beiden Prä- und Vollinfusionen Daratumumab
---	---	--

		• nach einer $\geq$ Grad 3 Infusionsreaktion während der Infusion kann nach Pause oder Stopp der Infusion ein Glukokortikoid-Äquivalent zu 100 mg Prednisolon gegeben werden • Amendment 2: Einschränkung von Methylprednisolon auf 80 mg • Amendment 4: Steroid Prä-Medikation auch für alle folgenden Infusionen nach der zweiten Vollinfusion erlaubt <u>Teil 2</u> • 100 mg Methylprednisolon i.v. 60 min bis 2 h vor Behandlung • Bei keiner signifikanten IRR kann nach Visit 4 die Dosis auf 50 mg Methylprednisolon reduziert werden • zwischenzeitliche oder dauerhafte Steroide einer ähnlichen Dosis können ersetzt werden <u>Teil 1 und 2</u> • 1 g Paracetamol p.o. • Antihistamin (Clemastin 1 mg i.v., Cetirizin 10 mg p.o. oder ein Äquivalent) • in Teil 1 erfolgte die Prä-Medikation 30 min bis zwei Stunden und in Teil 2 ein bis zwei Stunden vor der Behandlung <u>Post-Infusionsmedikation</u> <u>Teil 1</u> (keine Post-Infusionsmedikation vor Amendment 8) • 40 mg Methylprednisolon p.o. (äquivalent zu 50 mg Prednisolon) am ersten und zweiten Tag nach jeder Vollinfusion <u>Teil 2</u> • 20-25 mg Methylprednisolon p.o. oder ein Äquivalent am ersten und zweiten Tag nach jeder Vollinfusion • für Studienteilnehmer mit respiratorischen Problemen (z.B. FEV1 <75%) waren folgende Post-Medikation zulässig: - o Antihistamin (Clemastin 1 mg i.v., Cetirizin 10 mg p.o. oder ein Äquivalent) am ersten und zweiten Tag nach jeder Vollinfusion - o Salbutamol Aerosol - o Kontroll-Medikationen (z.B. inhalierbare Kortikosteroide $\pm$ lang-wirkender β_2-adrenerger Rezeptor-Agonist für Studienteilnehmer mit Asthma; Bronchodilatoren wie Tiotropium oder Salmeterol $\pm$ zu inhalierende Kortikosteroide für Studienteilnehmer mit COPD)
5	Spezifisches Studienziel	Etablierung eines Sicherheitsprofils von Daratumumab als Monotherapie bei Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Multiplen Myelom nach mind. zwei verschiedenen Chemotherapien und ohne weitere etablierte Behandlungsoptionen.
6	Zielkriterien (z.B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	• Bewertung der Ergebnisse zur Wirksamkeit erfolgte durch den Sponsor gemäß den 2011 IMWG-Kriterien für das MM (Durie 2006; Rajkumar 2011). Das Ansprechen wurde durch einen computergestützten Algorithmus bewertet • Untersuchungen zu UE erfolgten durch ein IDMC Primäre Endpunkte <u>Sicherheit</u> • UE

		• UE von besonderem Interesse - o IRR (einschließlich Bronchospasmus) - o Infektionen und Infestationen - o zweite primäre Malignität • Dosislimitierende Toxizitäten und kritische UE (Teil 1) • kritische UE (Teil 2) • Tod • klinische Laboruntersuchungen • Vitalzeichen und physische Untersuchungsergebnisse • EKG - o Verhältnis zwischen der Serumkonzentration und QTc Intervallen • ECOG-PS <u>Wirksamkeit – Gesamtansprechrate (ORR)</u> • Anteil Studienteilnehmer mit $\geq$PR nach IMWG-Kriterien (Rajkumar, 2011) Sekundäre Endpunkte <u>Teil 1 und 2</u> <u>Zeit bis zum Ansprechen (a)/Zeit bis zum bestes Ansprechen (b)</u> • (a) Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt des initialen dokumentierten Ansprechens ($\geq$PR) • (b) Zeit zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation und dem Zeitpunkt der Erstbewertung des besten Ansprechens ($\geq$PR) auf die Behandlung <u>Serum/Urin M-Protein oder FLC Reduktion</u> <u>prozentuale Änderung der Plasmazellen im Knochenmark</u> • basierend auf den Ergebnissen einer Biopsie oder des Aspirats, prozentualer Anteil an Plasmazellen im Knochenmark • unter ansprechenden Studienteilnehmern: Tabelle mit Veränderungen des Baseline Wertes zum ersten Post-Baseline Wert (<5, ≥ 5-≤ 10, >10-≤ 30, >30) Pharmakokinetik Immunogenität Beziehung von Pharmakokinetik und Pharmakodynamik <u>nur Teil 2</u> <u>Klinische Verbesserungsrate (CBR)</u> • Anteil Studienteilnehmer mit bestem Ansprechen von $\geq$MR (einschließlich PR, VGPR, CR und sCR) <u>Zeit bis PD</u> • Anzahl an Tagen von Zeitpunkt der ersten Infusion (Tag 1) bis ersten Beleg auf PD (gemäß IMWG Kriterien); Relapse von CR ist keine PD; Tod infolge einer PD wird als Ereignis am Todestag betrachtet, außer die PD wurde schon vor dem Tod erfasst) <u>Progressionsfreies Überleben</u> • Zeit zwischen der ersten Dosis von Daratumumab bis PD oder Tod, je nachdem welches zuerst eintritt (Relapse von CR ist keine Progression)
--	--	---

		<u>Dauer des Ansprechens</u> - Zeit vom ersten Dokumentation eines Ansprechens ($\geq$PR) bis zum Zeitpunkt einer dokumentierten PD oder Tod (gemäß IMWG-Kriterien); Verlust des CR (komplettes Ansprechen) ist keine PD; Tod infolge einer PD wird als Ereignis am Todestag betrachtet, es sei denn die PD wurde schon vor dem Tod erfasst <u>Gesamtüberleben</u> - Anzahl an Tagen der Gabe der ersten Infusion bis zum Zeitpunkt des Todes
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim-Analysen und Abbruchregelungen)	- für Teil 1 war ein Maximum von 62 Studienteilnehmer geplant (1+3+3 bei den zwei niedrigsten Dosierungen und 3+3 für die restlichen acht Dosierungen) - ein Studienteilnehmer für die zwei niedrigsten Dosen mit der Möglichkeit auf sieben Studienteilnehmer zu erhöhen und je drei Studienteilnehmer bei den restlichen Dosierungen mit der Möglichkeit auf sechs Studienteilnehmer zu erhöhen wird als ausreichend angesehen um die Sicherheitsgrundlage für die nächste Dosierungsstufe zu etablieren - für Teil 2 konnten bis zu 80 Studienteilnehmer eingeschlossen werden, für ein Maximum von 112 Studienteilnehmer über beide Teile - zwei Sätze an Sicherheits-Abbruchregeln für Teil 2: einer definiert pro Kohorte ($N \leq 30$) und ein anderer für alle Kohorten zusammen ($N \leq 80$) - Abbruchregel tritt ein, wenn die Anzahl an Studienteilnehmern mit einem CAE größer als oder gleich der im Studienprotokoll definierten einzuschließenden Anzahl an Studienteilnehmern war (ein CAE war definiert als ein Therapie-assoziiertes schweres UE, welches innerhalb von 48 h nach Beginn der Infusion auftrat und einem UE CTC-Grad ≥ 3 entspricht, kein Ansprechen auf eine symptomatische Therapie zeigte und nicht innerhalb von 6 h nach Auftreten des Ereignisses verschwunden war) - keine Interimsanalysen geplant
8	Zuordnungsmethode (z.B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z.B. Matching)	- Bedingt durch das offene und einarmige Studiendesign liegt keine spezielle Methode zur Zuordnung der Studienteilnehmer vor - Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und der nicht vorhandenen Verblindung (offene Studie) wird das Verzerrungspotential als „hoch“ eingestuft
9	Verblindung	offene Studie Weder die Studienteilnehmer, noch die Prüfarzte waren gegenüber der Behandlung verblindet
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Bezeichnung der kleinsten Einheit Studienteilnehmer
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	Die Wirksamkeitsendpunkte wurden bewertet durch ein IDMC

		Primärer Endpunkt <u>Gesamtansprechrare</u> • zweiseitiges 95% exaktes-KI Sekundäre Endpunkte <u>Zeit bis Ansprechen</u> • Kaplan-Meier Methode, • in Teil 2: zusätzliche deskriptive Statistik (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Spanne) zur Ermittlung von der Zeit bis zum a) ersten Ansprechen und b) besten Ansprechen in jeder Kohorte <u>Serum/Urin M-Protein oder FLC Reduktion</u> • prozentuale Änderung von Baseline zu jeder Post-Baseline Auswertung, quantifiziert auf korrespondierendes M-Protein in Serum/Urin oder FLC, bezogen auf die messbare Variante zu Baseline • Waterfall Plot <u>prozentuale Änderung der Plasmazellen im Knochenmark</u> • basierend auf den Ergebnissen von einer Biospie oder des Aspirats, • Ansprechende Studienteilnehmer: Änderungstabelle mit prozentualen Werten der Plasmazellen im Knochenmark von Baseline bis zum ersten Post-Baseline Wert; Diagramm für die prozentuale Änderung der Plasmazellen im Knochenmark <u>Nur Teil 2</u> <u>Klinische Verbesserungsrate</u> • Anzahl und Prozentzahl der Studienteilnehmer; zweiseitiges 95% exaktes-KI <u>Zeit bis Progression</u> • Median getrennt nach Dosierung/Kohorte • Kaplan-Meier Methode; Kaplan-Meier Kurve (nur für 16 mg/kg KG Kohorte) <u>Progressionsfreies Überleben</u> • Kaplan-Meier Methode getrennt nach Dosierung/Kohorte; explorative Analyse <u>Dauer des Ansprechens</u> • Kaplan-Meier Methode getrennt nach Dosierung/Kohorte für Responder in gesamter Population • Swim-Lane Plot <u>Gesamtüberleben</u> • Kaplan-Meier Methode getrennt nach Dosierung/Kohorte, • Kaplan-Meier Kurve (nur für 16 mg/kg KG Kohorte und Responder vs. Non-Responder basierend auf computer-gestütztem IMWG Algorithmus)
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	<u>Teil 1</u> (finaler Datenschnitt Januar 2015) • all treated Analysis-Population: n=32 • Behandlungsabbruch: n=17 - o PD: n=12 - o UE: n=5 - o Tod: n=0

		<u>Teil 2 (finaler Datenschnitt Januar 2015)</u> - all treated Analysis-Population: n=72 - Behandlungsabbruch: n=58 - Kohorten 16 mg/kg KG (n=42); Behandlungsabbruch: n=28 - PD: n=23 - Entscheidung des Arztes: n=4 - UE: n=1 - Kohorte 8 mg/kg KG (n=30); Behandlungsabbruch: n=30 - PD: n=30 - Entscheidung des Arztes: n=0 - UE: n=0
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	- Studiendauer: März 2008 – Dezember 2016 - Datum des klinischen finalen Datenschnittes des CSR: Januar 2015 (Addendum August 2015 klinischer finaler Datenschnitt Juni 2015) - mediane Dauer der Nachbeobachtung (finaler Datenschnitt Januar 2015) - Kohorten 16 mg/kg KG: 10,2 Monate - Kohorten 8 mg/kg KG: 16,9 Monate - mediane Dauer der Nachbeobachtung (finaler Datenschnitt Juni 2015) - Kohorten 16 mg/kg KG: 15,2 Monate - Kohorten 8 mg/kg KG: 27,6 Monate <u>Teil 1</u> - acht Wochen Behandlungszeitraum, einschließlich 44 Wochen Nachbeobachtungphase (falls PD während der Behandlung auftrat, wurden die Studienteilnehmer von der Studie abgezogen und eine alternative Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes initiiert) <u>Teil 2</u> - bis zu 96 Wochen Behandlungszeitraum oder bis zum Eintreten einer PD oder nicht akzeptabler Toxizität (Überlebens-Nachbeobachtung wurde bis zum Tod, Versäumnis der Nachbeobachtung, Widerruf der Einwilligungserklärung oder Studienende durchgeführt, je nachdem was zuerst eintrat)
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Baseline Charakteristika)	Teil 1, all-treated Analysis-Population (n=32) <u>Alter</u> (Median (Spanne), Jahre) 61,5 (42;76) <u>Geschlecht</u> (n, %) - männlich: 23 (71,9%) - weiblich: 9 (28,1%) <u>Ethnizität</u> (n, %) - kaukasisch: 32 (100%) <u>Gewicht</u> (Median (Spanne), kg) 80,5 (60,0; 117,0) <u>ECOG-PS</u> (Anzahl) 0: 14 (43,8%) 1: 17 (53,1%) 2: 1 (3,1%)

		Vortherapien (Anzahl Linien) • ≤ 3: 4 (13%) • >3: 28 (88%) Zeit seit Diagnose (Median (Spanne), Monate) • 72,64 (21,5; 229,3) Art der Vortherapie (n; %) • PI: 32 (100%) - o Bortezomib: 32 (100%) - o Carfilzomib: 32 (100%) • IMiD: 32 (100%) - o Lenalidomid: 29 (90,6%) - o Pomalidomid: 0 - o Thalidomid: 24 (75,0%) • PI und IMiD: 32 (100%) • Steroide: 32 (100%) - o Alkylierendes Agens: 31 (97%) - o Anthrazykline: 24 (75%) • ASCT: 25 (78%) • Allogene Stammzelltransplantation: 5 (16%) Refraktär auf (n,%) • PI und IMiD: 8 (25,0%) • nicht refraktär: 21 (65,6%) • letzte vorherige Therapie: 6 (18,8%) Teil 2, all-treated Analysis-Population (n=72) Alter (Median (Spanne), Jahre) • 61,0 (38; 76) Geschlecht (n,%) • männlich: 48 (66,7%) • weiblich: 24 (33,3%) Ethnizität (n,%) • kaukasisch: 47 (65,3%) • nicht-kaukasisch oder afrikanische Amerikaner: 2 (2,8%) • asiatisch: 0 • andere: 1 (1,4%) • nicht berichtet: 22 (30,6%) Gewicht (Median (Spanne), kg) • 79,7 (43,0; 141,8) ECOG-PS (n,%) • 0: 18 (25,0%) • 1: 51 (70,8%) • 2: 3 (4,2%) Vortherapien (n,%) • ≤ 3: 22 (30,6%) • >3: 50 (69,4%) Zeit seit Diagnose (Median (Spanne), Monate) • Median (Spanne): 68,12 (9,2; 284,5) Art der Vortherapie (n,%) • PI: 72 (100%) - o Bortezomib: 72 (100%) - o Carfilzomib: 10 (13,9%)
--	--	--

		• IMiD: 69 (95,8%) - o Lenalidomid: 69 (95,8%) - o Pomalidomid: 17 (23,6%) - o Thalidomid: 39 (54,2%) • PI und IMiD: 69 (95,8%) • Steroide: 72 (100%) - o Alkylierendes Agens: 69 (95,8%) - o Anthrazykline: 38 (52,8%) • ASCT: 55 (76,4%) • Allogene Stammzelltransplantation: 9 (12,5%) • Strahlentherapie: 12 (16,7%) <u>Refraktär auf (n,%)</u> • PI - o Bortezomib: 51 (70,5%) - o Carfilzomib: 9 (12,5%) • IMiD - o Lenalidomid: 57 (79,5%) - o Pomalidomid: 17 (23,6%) - o Thalidomid: 22 (30,6%) • PI und IMiD: 46 (63,9%) • nicht refraktär: 11 (15,3%) • letzte vorherige Therapie: 57 (79,2%) Teil 2 (Kohorten 16 mg/kg KG, n=42) <u>Alter</u> (Median (Spanne), Jahre) • 64,0 (44; 76) <u>Geschlecht</u> (n,%) • männlich: 27 (64,3%) • weiblich: 15 (35,7%) <u>Ethnizität</u> (n,%) • kaukasisch: 32 (76,2%) • nicht-kaukasisch oder afrikanische Amerikaner: 1 (2,4%) • Asiatisch: 0 • andere: 1 (2,4%) • nicht berichtet: 8 (19,0%) <u>ECOG-PS</u> (n,%) • 0: 12 (28,6%) • 1: 28 (66,7%) • 2: 2 (4,8%) <u>Vortherapien</u> (n,%) • ≤ 3: 16 (38,1%) • >3: 26 (61,9%) <u>Zeit seit Diagnose</u> (Median (Spanne), Monate) • Median (Spanne): 69,04 (9,2; 284,5) <u>Art der Vortherapie</u> (n,%) • PI: 42 (100%) - o Bortezomib: 42 (100%) - o Carfilzomib: 8 (19,0%) • IMiD: 40 (95,2%) - o Lenalidomid: 40 (95,2%) - o Pomalidomid: 15 (35,7%) - o Thalidomid: 19 (45,2%)
--	--	--

		• Steroide: 42 (100%) - o Alkylierendes Agens: 39 (92,9%) - o Anthrazykline: 19 (45,2%) • ASCT: 31 (73,8%) • Allogene Stammzelltransplantation: 0 • Strahlentherapie: 7 (16,7%) <u>Refraktär auf (n, %)</u> • PI - o Bortezomib: 30 (71,4%) - o Carfilzomib: 7 (16,7%) • IMiD - o Lenalidomid: 31 (73,8%) - o Pomalidomid: 15 (35,7%) - o Thalidomid: 12 (28,6%) • PI und IMiD: 27 (64,3%) • nicht refraktär: 8 (19,0%) • letzte vorherige Therapie: 32 (76,2%) Teil 2 (Kohorten 8 mg/kg KG, n=30) <u>Alter</u> (Median (Spanne), Jahre) • 58,5 (38; 76) <u>Geschlecht</u> (n, %) • männlich: 21 (70,0%) • weiblich: 9 (30,0%) <u>Ethnizität</u> (n, %) • kaukasisch: 15 (50,0%) • nicht-kaukasisch oder afrikanische Amerikaner: 1 (3,3%) • asiatisch: 0 • andere: 0 • nicht berichtet: 14 (46,7%) <u>Gewicht</u> (Median (Spanne), kg) • 81,05 (56,0; 106,3) <u>ECOG-PS</u> (n, %) • 0: 6 (20,0%) • 1: 23 (76,7%) • 2: 1 (3,3%) <u>Vortherapien</u> (n, %) • ≤ 3: 6 (20,0%) • >3: 24 (80,0%) <u>Zeit seit Diagnose</u> (Median (Spanne), Monate) • Median (Spanne): 66,22 (25,8;183,1) <u>Art der Vortherapie</u> (n, %) • PI: 30 (100%) - o Bortezomib: 30 (100%) - o Carfilzomib: 2 (6,7%) • IMiD: 29 (96,7%) - o Lenalidomid: 29 (96,7%) - o Pomalidomid: 2 (6,7%) - o Thalidomid: 20 (66,7%) • Steroide: 124 (100%) - o Alkylierendes Agens: 124 (100%) - o Anthrazykline: 67 (54,0%)
--	--	--

		- ASCT: 24 (80,0%) - Allogene Stammzelltransplantation: 9 (30,0%) - Strahlentherapie: 5 (16,7%) <u>Refraktär auf (n, %)</u> - PI - Bortezomib: 21 (70,0%) - Carfilzomib: 2 (6,7%) - IMiD - Lenalidomid: 26 (86,7%) - Pomalidomid: 2 (6,7%) - Thalidomid: 10 (33,3%) - PI und IMiD: 19 (63,3%) - nicht refraktär: 3 (10,0%) - letzte vorherige Therapie: 25 (83,3%)
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	- Im ersten Teil der Studie (Dosisescalation) wurden die Studienteilnehmer der nächsthöheren Dosierung zugeordnet, wenn diese in der vorherigen Dosis kein CAE erfuhren. - Im Falle eines kritischen UEs wurden weitere drei Studienteilnehmer dieser Dosierung zugeordnet, abhängig von der Empfehlung des IDMC. - Alle Studienteilnehmer erhielten das Phase-2 Medikament - Im zweiten Teil wurden die Studienteilnehmer, basierend auf den Ergebnissen aus Teil 1, in die beiden Kohorten mit 8 mg/kg KG oder 16 mg/kg KG zugeordnet. - In den Kohorten D und E (n=42) erhielten 20 Studienteilnehmer der Kohorte D das Phase-2 Medikament und 22 Studienteilnehmer der Kohorte E das Phase-3 Medikament. - In Bezug auf demografische, sowie krankheits- und therapiebezogene Parameter waren die Kohorten vergleichbar.
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	Teil 1, all treated Analysis-Population (n=32) <u>Dosierungen</u> <4 mg/kg KG: n=20 4 mg/kg KG: n=3 8 mg/kg KG: n=3 16 mg/kg KG: n=3 24 mg/kg KG: n=3 Teil 2, all treated Analysis-Population (n=72) <u>Kohorten mit 8 mg/kg KG (n=30)</u> - A: n=16 - B: n=8 - C: n=6 <u>Kohorten mit 16 mg/kg KG (n=42)</u> - D: n=20 - E: n=22
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	Ergebnisse - Wirksamkeit (Teil 1, all treated Analysis-Population n=32) 4 mg/kg KG (n=3): PR n=1 16 mg/kg KG (n=3): PR n=1 24 mg/kg KG (n=3): PR n=2 - Abnahme der malignen Plasmazellen im Knochenmark, relativ zu Baseline, bei vier Studienteilnehmer mit PR

		Ergebnisse - Sicherheit (Teil 1, all treated Analysis-Population n=32) • gemäß Sicherheitsprofil von Daratumumab in Teil 1, wurde die Dosis 8 mg/kg KG in Teil 2 weitergeführt • Dosierungen 0,005 mg/kg KG bis zu und einschließlich 24 mg/kg KG wurden untersucht, ohne die MTD zu erreichen; zwei Studienteilnehmer mit Dosis-limitierenden Toxizitäten; Grad 3 Anämie bei Dosierung 0,1 mg/kg KG und Grad 3 abnormale Leberfunktion bei 1,0 mg/kg KG • keine Effekte von Daratumumab auf elektrokardiographische Parameter und kein Zusammenhang zwischen Serumkonzentration von Daratumumab und QTcF • Mehrheit der UE waren CTC-Grad 1/2; elf Studienteilnehmer (34%) hatten UE CTCAE-Grad 3/4; zwölf Studienteilnehmer (38%) zeigten schwere UE • fünf Studienteilnehmer (16%) hatten UE, die zum Therapieabbruch führten, darunter Bronchospasmus (n=2), Hyper sensitivität (n=1), anormale Leberfunktion (n=1) sowie Erröten und Zytokin-Freisetzungssyndrom f (n=1); bis auf eine Ausnahme nur Studienteilnehmer mit Dosierung <4 mg/kg KG betroffen; keine dosis-abhängige Toxizität • keine Todesfälle in Teil 1 innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis von Daratumumab • 20 Studienteilnehmer (63%) hatten IRR; am häufigsten Fieber (22%), grippeähnliche Erkrankung (13%), Übelkeit (9%); um IRR zu minimieren wurden verschiedene Prä- und Post-Infusionsmedikationen (einschließlich Steroide) untersucht • Laborwerte zeigten kein einheitliches Muster einer Hämolyse (Analyse von Laborparametern wie freies Hämoglobin, Haptoglobin, LDH, Bilirubin gesamt und Hämoglobin) Ergebnisse - Wirksamkeit (Teil 2, all treated Analysis-Population n=72) • in Teil 2 der Studie wurde die Dosis 8 mg/kg in Kohorte D in die Dosis 16 mg/kg geändert, um die Wirksamkeit von Daratumumab zu optimieren (basierend auf Pharmakokinetik- und Wirksamkeitsdaten) • <u>16 mg/kg KG Kohorte</u> (n=42) - o ORR: 36% (95%-CI: 22 ; 52) - o ≥PR: n=15 - o CR: n=2 - o VGPR: n=2 - o PR: n=11 • <u>8 mg/kg KG Kohorte</u> (n=30) - o ORR: 10% (95%-KI: 2 ; 27) - o PR: n=30 • unter den 13 Studienteilnehmern mit Ansprechen und verfügbaren Knochenmark-Ergebnissen zu Post-Baseline, verringerte sich der Anteil an Plasmazellen im Knochenmark (n=8) entweder oder blieb <5%; bei vier von fünf Studienteilnehmer mit Ansprechen, deren Anteil an Plasmazellen >10% zu Baseline war, gab es eine Normalisierung auf <5% zu Post-Baseline
--	--	---

		• <u>16 mg/kg KG Kohorte (n=42)</u> - o mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen: 0,9 Monate - o mediane Zeit bis zum besten Ansprechen: 1,8 Monate - o für zwei Studienteilnehmer mit CR und zwei Studienteilnehmern mit VGPR betrug die mediane Zeit bis zum Ansprechen 0,5 Monate • <u>16 mg/kg KG Kohorte (n=42)</u> - o mediane Dauer der Nachbeobachtung: 15,21 Monate - o medianes progressionsfreies Überleben: 5,6 Monate (95%-KI: 4,2 ; 8,1) - o medianes Gesamtüberleben nicht erreicht - o sechs-monatige Gesamtüberlebensrate: 88,1 (95%-KI: 73,7 ; 94,9) - o zwölf-monatige Gesamtüberlebensrate: 78,6% (95%-KI: 62,9 ; 88,2) • Ansprechen generell konsistent über alle klinisch relevanten Subgruppen hinweg, einschließlich der Subgruppe refraktär auf alle verfügbaren Therapien (unter Berücksichtigung der kleinen Fallzahlen in verschiedenen Subgruppen) • basierend auf ORR: Phase-2 Medikament und Phase-3 Medikament mit ähnlicher Wirksamkeit Ergebnisse - Sicherheit (Teil 2, all treated Analysis-Population n=72) • häufigsten UE in all-treated Analysis-Population: Fatigue (42%), allergische Rhinitis (31%), Fieber (28%), Nasopharyngitis (24%), Husten (21%), Infektion der oberen Atemwege (21%) und Diarrhöe (21%) • häufigsten UE in Kohorte 16 mg/kg KG (n=42): Fatigue (41%), allergische Rhinitis (24%), Nasopharyngitis (24%), Rückenschmerzen (24%), Husten (21%) und Übelkeit (21%) • häufigsten UE CTCAE-Grad 3/4 (37,5%) in all-treated Analysis-Population: Pneumonie (7%) und Thrombozytopenie (6%) • häufigsten SUE (36,1%) in all-treated Analysis-Population: Pneumonie (8%), Fieber (4%) und crossmatch-Inkompatibilität (4%) • ein Studienteilnehmer in den Kohorten 16 mg/kg KG (n=42) mit UE (Pneumonie, nicht Therapie-assoziiert), die zum Behandlungsabbruch führten • keine Todesfälle aufgrund von Therapie-assoziierten UE in all-treated Analysis-Population; ein Todesfall in der Kohorte 16 mg/kg KG (n=42) aufgrund von Pneumonie (nicht Therapie-assoziiert) • 84 Studienteilnehmer (67%) in all-treated Analysis-Population zeigten Infektionen und Infestationen SOC, davon 27 Studienteilnehmer (64%) in der Kohorte 16 mg/kg KG (n=42) und 21 Studienteilnehmer (70%) in der Kohorte 8 mg/kg KG (n=30); geringe Inzidenz der CTC-Grad 3/4 opportunistischen Infektionen; trat nicht Dosis-abhängig auf; übereinstimmend mit zu Grunde liegendem mit Multiplen Myelom • 51 Studienteilnehmer (71%) in all-treated Analysis-Population zeigten IRR; davon 31 Studienteilnehmer (74%) in den Kohorten 16 mg/kg KG (n=42) und 20 Studienteilnehmer (67%) in den Kohorten 8 mg/kg KG (n=30)
--	--	--

		- keine schweren IRR und keine Therapieabbrüche aufgrund von IRR - vergleichbares Sicherheitsprofil der beiden Dosierungen 16 mg/kg KG und 8 mg/kg KG (unter Berücksichtigung der geringen Fallzahlen) - leichter Anstieg der Herzfrequenz und relativ geringer Anstieg in QTcF nach Daratumumab Infusion (EKG Daten einschließlich QTcF Intervalle und Zusammenhang zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik für Daratumumab); keine Studienteilnehmer mit anomaler U-Welle, neuem QTcF >500 ms oder Veränderung zu Baseline QTcF >60 ms; geringer Anstieg in QTcF ist nicht klinisch relevant - Sicherheitsprofil von Phase-2 Medikament (Kohorte D) und Phase-3 Medikament (Kohorte E) vergleichbar (unter Berücksichtigung der geringen Fallzahlen) - Daratumumab Monotherapie ist gut tolerierbar mit positiven Sicherheitsprofil mit klinisch handhabbaren Nebenwirkungen
18	Zusätzliche Analysen	Subgruppenanalysen (ausschließlich für die Kohorten 16 mg/kg KG, Teil 2) - Geschlecht (männlich, weiblich) - Alter (18-<65, 65-<75, ≥75) - Ethnie (kaukasisch, andere) - Anzahl an Vortherapien (≤ 3, >3) - Refraktär auf (PI, IMiD, PI+IMiD, PI+IMiD+alkylierendes Agens, letzte vorherige Therapie, Bortezomib, Carfilzomib, Lenalidomid, Pomalidomid, Thalidomid, Alkylierendes Agens, Bortezomib+Lenalidomid, Carfilzomib+Pomalidomid, Bortezomib+Lenalidomid+Carfilzomib, Bortezomib+Lenalidomid+Pomalidomid, Bortezomib+Lenalidomid+Carfilzomib+Pomalidomid, Bortezomib+Lenalidomid+Carfilzomib+Pomalidomid+ Thalidomid) - Arzneimittel (Phase-2, Phase-3) - Nierenfunktion (Kreatinin <30 ml/min, ≥30 - <60 ml/min, ≥60 ml/min) - Leberfunktion (normal, schwach, moderat, schwer) - Plasmazellen im Knochenmark (≤30%, >30 - ≤60%, >60%) - Art des Myeloms (IgG, non-IgG)
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	Teil 1, all treated Analysis-Population (n=32) - UE n=31 (96,9%) - Therapie-assoziierte UE n=28 (87,5%) - SUE n=12 (37,5%) - Therapie-assoziierte SUE n=5 (15,6%) - UE CTCAE-Grad 1 n=2 (6,3%) - UE CTCAE-Grad 2 n=17 (53,1%) - UE CTCAE-Grad 3 n=10 (31,3%) - UE CTCAE-Grad 4 n=1 (3,1%) - UE CTCAE-Grad 5 n=1 (3,1%) - UE, die zum Behandlungsabbruch führten n=5 (15,6%) - Therapie-assoziierte UE, die zum Behandlungsabbruch führten n=5 (15,6%) - UE, die zur Behandlungsunterbrechung führten n=7 (21,9%) - Therapie-assoziierte UE, die zur Behandlungsunterbrechung führten n=7 (21,9%)

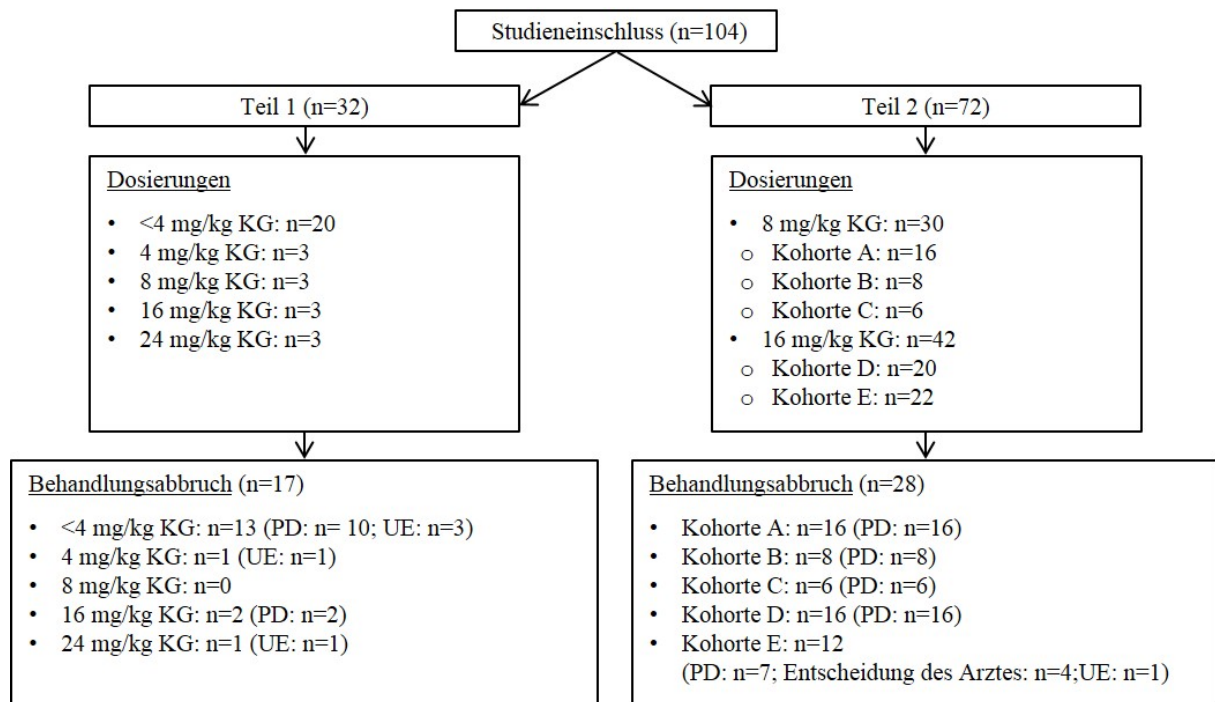
		• Todesfälle durch UE n=0 - o Todesfälle durch Therapie-assoziierte UE n=0 Teil 2, all treated Analysis-Population (n=72) • UE n=71 (98,6%) - o Therapie-assoziierte UE n=60 (83,3%) • SUE n=26 (36,1%) - o Therapie-assoziierte SUE n=5 (6,9%) • UE CTCAE-Grad 1 n=2 (2,8%) • UE CTCAE-Grad 2 n=42 (58,3%) • UE CTCAE-Grad 3 n=20 (27,8%) • UE CTCAE-Grad 4 n=6 (8,3%) • UE CTCAE-Grad 5 n=1 (1,4%) • UE, die zum Behandlungsabbruch führten n=1 (1,4%) - o Therapie-assoziierte UE, die zum Behandlungsabbruch führten n=0 • Todesfälle (1. Datenschnitt Januar 2015): n=16 (22,2%) - o UE: n=1 (1,4%) - o PD: n=10 (13,9%) - o andere Gründe: n=5 (6,9%) • Todesfälle (2. Datenschnitt Juni 2015): n=33 (45,8%) - o UE: n=1 (1,4%) - o PD: n=19 (26,4%) - o andere Gründe: n=12 (16,7%) - o unbekannte Ursache: n=1 (1,4%)
Diskussion		
20	Interpretation der Ergebnisse (z.B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Teil 1 (n=32) • Dosierungen 0,005 mg/kg KG bis zu und einschließlich 24 mg/kg KG wurden untersucht ohne die MTD zu erreichen; zwei Studienteilnehmer hatten Dosislimitierende Toxizitäten; davon trat bei einem Studienteilnehmer in Behandlungsgruppe 0,1 mg/kg KG eine CTC-Grad 3 Anämie und bei einem weiteren Studienteilnehmer im Behandlungsgruppe 1,0 mg/kg KG eine CTC-Grad 3 anormale Leberfunktion auf. Vier Studienteilnehmer hatten eine PR, zusammen mit einer Abnahme der malignen Plasmazellen im Knochenmark • Mehrheit der UE waren CTCAE-Grad 1/2; elf Studienteilnehmer (34%) zeigten UE CTC-Grad 3/4; zwölf Studienteilnehmer (38%) hatten schwere UE; keine Dosis-abhängigen Toxizitäten; keine Todesfälle in Teil 1 innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis Daratumumab Teil 2 (n=72) • ein Studienteilnehmer hatte ein UE, das zum Behandlungsabbruch führte • 51 Studienteilnehmer (71%) zeigten IRR; Grad 3 IRR bei einem Studienteilnehmer; keine Grad 4 IRR; kein Behandlungsabbruch aufgrund von IRR; Mehrheit der IRR (98%) traten während der ersten Infusion auf; 8% während der zweiten Infusion und 6% während der folgenden Infusionen • Verwendung von hämatopoetischen Wachstumsfaktoren bei 12% der Studienteilnehmer in der Kohorte 16 mg/kg KG (2% begannen nach Beginn der Daratumumab Behandlung)

		- keine fieberhafte Neutropenie berichtet, obwohl bei 12% der Studienteilnehmer in der Kohorte 16 mg/kg KG Neutropenie auftrat; 8% der Studienteilnehmer mit Infektionen und Infestationen CTC-Grad 3/4 - vergleichbares Sicherheitsprofil für die Dosierungen 16 mg/kg KG und 8 mg/kg KG (unter Berücksichtigung der geringen Fallzahlen) <u>Kohorte 16 mg/kg KG (n=42)</u> - mediane Zeit seit Erstdiagnose: 69 Monate - mediane Anzahl Vortherapien: n=4 - alle Studienteilnehmer erhielten ein PI als Vortherapie; 95% ein IMiD als Vortherapie refraktär auf: - letzte vorherige Therapie: 76% - ein PI und ein IMiD: 64% - Pomalidomid: 36% - alkylierendes Agens: 60% - bei diesen stark vorbehandelten Studienteilnehmern zeigte die Behandlung mit 16 mg/kg KG Daratumumab eine überzeugende klinische Wirkung: <u>16 mg/kg KG Kohorten (n =42)</u> ≥SD: n=41 (97,7%) - CBR: n=19 (45,2%) - ORR: n=15 (35,7%) ≥VGPR: n=4 (9,5%) ≥CR: n=2 (4,8%) - SD: 22 (52,4%) - MR: n=4 (9,5%) - PR: n=11 (26,2%) - VGPR: n=2 (4,8%) - CR: n=2 (4,8%) - sCR: n= 0 (0%) - PD: n=0 (0%) - NE: n=1 (2,4%) <u>8 mg/kg KG Kohorten (n=30)</u> - ORR 10% (95%-KI: 2%; 27%) - PR: n=30 - für die Gesamtpopulation war das ORR über alle klinisch relevanten Subgruppen hinweg konsistent, ungeachtet der Anzahl an Vortherapien und des Refraktäritätsstatus der Studienteilnehmer - Tiefe des Ansprechens (Rate an ≥VGPR: 10%, einschließlich zwei Studienteilnehmer mit CR) durch 16 mg/kg KG Daratumumab ist bemerkenswert für eine Monotherapie (Wirkmechanismus und die Fähigkeit der vollständigen oder nahezu vollständigen Beseitigung von malignen Plasmazellen im Knochenmark hebt Daratumumab gegenüber anderen Therapien beim refraktärem Myelom hervor) - in Kohorten 16 mg/kg KG OS nicht erreicht (bei medianer Dauer der Nachbeobachtung von 15,21 Monaten); sechs-monatige Überlebensrate von 88,1% (95%-KI: 73,7 ; 94,9); zwölf-monatige Überlebensrate von 78,6% (95%-KI: 62,9 ; 88,2)
--	--	--

		Teil 1 und Teil 2 - basierend auf den ORR: Phase-2 Medikament und Phase-3 Medikament zeigen ähnliche Wirksamkeit (unter Berücksichtigung der geringen Fallzahlen) - Beseitigung von Daratumumab zeigt nichtlineare pharmakokinetische Eigenschaften: - bei steigender Dosis und wiederholender Dosierung erhöht sich $t_{1/2}$, während Clearance (bei Dosen $>2 \text{ mg/kg KG}$) mit steigender Dosis und wiederholender Dosierung abnimmt - Es gibt keine Hinweise darauf, dass Daratumumab eine klinisch relevante Verlängerung des QT hervorruft mangels Ausreißern bei Repolarisations-Ergebnissen in der zentralen EKG-Analyse und mangels biologischen Mechanismen, die Einfluss auf die QT Verlängerung hat - keine positiv auf Daratumumab-Antikörper getesteten Studienteilnehmer
21	Generalisierbarkeit (z.B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	k.A.
22	Bewertung der Evidenz	Aufgrund des offenen Studiendesigns ohne Kontrollgruppe ist das Evidenzlevel gering (Evidenzlevel IV).

a: nach TREND 2004
ALT: Alanin-Aminotransferase; ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation; ca: circa; CAE: Critical Adverse Event; CD: Cluster of Differentiation; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; CR: Complete Response; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; dl: Deziliter; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status; EKG: Elektrokardiogramm; etc.: et cetera; FEV1: Forciertes Expiratorisches Volumen; FLC: Free Light Chain; g: Gramm; ggf.: gegebenenfalls; h: Stunde; HIV: Human Immunodeficiency Virus; IDMC: Independent Data Monitoring Committee; Ig: Immunglobulin; IMiD: Immunomodulatory Drug ; IMWG: International Myeloma Working Group; IRR: Infection-Related Reactions; i.v.: intravenös; k.A.: keine Angabe; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; LDH: L-Laktatdehydrogenase; mEq: Milliäquivalent; mg: Milligramm; min: Minute, mind.: mindestens; ml: Milliliter; mm^3 : Kubikmillimeter; μmol : Mikromol; mmol: Millimol; MR: minimales Ansprechen; ms: Millisekunde; n: Anzahl; ORR: Overall Response Rate; PD: Progressive Disease; PI: Proteasom-Inhibitor; p.o.: per os; PR: Partial Response; sCR: Stringent Complete Response; SOC: System and Organ Class; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; ULN: Upper Limit of Normal; VGPR: Very Good Partial Response; vs.: versus; z.B: zum Beispiel

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



Kohorte A und B: eine Prä-Infusion am Tag vor der ersten Vollinfusion

Kohorte C: keine Prä-Infusion

Kohorte D, E: erste Vollinfusion mit anschließender drei-wöchigen Auswasch-Phase

Quelle: modifiziert nach CSR GEN501 (Janssen Research & Development and Genmab A/S, 2015b); CSR Addendum GEN501 (Janssen Research & Development and Genmab A/S, 2015a)

Tabelle 4-67 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie MM003 nach CONSORT

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Zielsetzung und Fragestellung Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Pomalidomid in Kombination mit loDex und hiDex bei Patienten mit refraktärem oder rezidierten und refraktärem Multiplem Myelom, die mind. zwei vorangehende Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z.B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	• <u>Allokation</u>: randomisiert ◦ Zuteilungsverhältnis: 2:1 ◦ Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer • <u>Verblindung</u>: offen • <u>Studienhorizont</u>: k.A., da ergebnisgesteuert • <u>Design</u>: zweiarstig, parallel, aktiv-kontrolliert • <u>Studienorganisation</u>: multizentrisch • <u>Phase</u>: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z.B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	k.A.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	Einschlusskriterien • ≥ 18 Jahre bei Gabe der Einverständniserklärung • dokumentiertes Multiples Myelom und messbare Erkrankung • ≥ 2 Vortherapien • Refraktäres oder rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom, definiert als dokumentierte PD während oder innerhalb von 60 Tagen nach Beendigung der letzten Myelom-Therapie • ≥ 2 konsekutive Therapiezyklen mit jeweils Lenalidomid und Bortezomib (allein oder in Kombination) • vorangegangene Therapie mit Alkylanzien ◦ ≥ 6 Zyklen einer Alkylanzien-basierten Therapie oder ◦ PD nach ≥ 2 Zyklen mit Alkylanzien oder ◦ als Teil einer Stammzelltransplantation • Versagen der Behandlung mit Lenalidomid und Bortezomib; folgende Möglichkeiten: ◦ dokumentierte PD während oder innerhalb von 60 Tagen nach Abschluss der Behandlung mit Lenalidomid und/oder Bortezomib ◦ bei vorherigem Ansprechen ($\geq$PR) auf Lenalidomid oder Bortezomib, Rezidiv innerhalb von sechs Monaten nach Therapieende oder ◦ Teilnehmer ohne Ansprechen ($\geq$MR) und Unverträglichkeit/Toxizität nach ≥ 2 Zyklen einer Bortezomib-basierten Therapie • ECOG-PS Score ≤ 2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Frauen im gebärfähigen Alter nur bei: ○ Ausschluss einer Schwangerschaft ≥ 28 Tage vor erster Studienmedikation, während der Studie und ≥ 28 Tage nach Ender der Studienmedikation ○ Verzicht auf Stillen während und 28 Tage nach Studienteilnahme • Männer nur bei Bereitschaft: ○ während der Studie und 28 Tage nach Studienteilnahme bei sexuellen Kontakten mit Frauen im gebärfähigen Alter Verwendung von Latex-Kondomen und Verzicht auf Samen- und Spermaspenden in diesem Zeitraum Ausschlusskriterien • einer der folgenden Laborparameter: ○ absolute Neutrophilen-Zahl $< 1.000/\mu\text{l}$ ○ Thrombozyten $< 75.000/\mu\text{l}$ für Studienteilnehmer, deren Plasmazellanteil im Knochenmark $< 50\%$ bzw. $< 30.000/\mu\text{l}$, für Studienteilnehmer, deren Plasmazellanteil im Knochenmark $\geq 50\%$ ○ Kreatinin Clearance $< 45 \text{ ml/min}$ (gemäß der Cockcroft-Gault Formel oder 24 h Sammelurin) ○ korrigierten Kalzium im Serum $> 14 \text{ mg/dl}$ ○ Hämoglobin $< 8 \text{ g/dl}$ ($4,9 \text{ mmol/l}$) ○ SGOT/AST oder SGPT/ALT $> 3,0 \times \text{ULN}$ ○ Gesamt-Bilirubin im Serum $> 2,0 \text{ mg/dl}$ • vorherige Therapie mit Pomalidomid • Hypersensitivität gegen Thalidomid, Lenalidomid oder Dexamethason • Resistenz gegen hiDex in der letzten Behandlungslinie • periphere Neuropathie $\geq \text{Grad } 2$ • allogene Knochenmarks- oder allogene periphere Blutstammzelltransplantation • geplante oder erforderliche Stammzelltransplantation • wesentliche kardiale Erkrankung (NYHA Klasse III oder IV, kongestive Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt innerhalb von ≤ 12 Monaten vor Studienbeginn oder instabile oder schwer kontrollierbare Angina pectoris (inkl. Prinzmetal Angina pectoris)) • eine der folgenden Behandlungen innerhalb von 14 Tagen vor Gabe der Studienmedikation: ○ Plasmapherese ○ aufwendige Operation ○ Strahlentherapie ○ jegliche medikamentöse Myelom-Therapie • jegliche Anwendung von Prüfmedikationen innerhalb von 28 Tagen oder mit fünf Halbwertszeiten • dauerhafte Gabe von Steroiden oder Immunsuppressiva • jegliche durch die Studienteilnahme zu nicht akzeptablen Risiken führende Beschwerden, einschließlich auffälliger Laborwerte • gastrointestinale Erkrankungen, die die Absorption von Pomalidomid signifikant verändern könnten • Unfähigkeit oder fehlende Bereitschaft zur prophylaktischen Anti-Thrombose-Behandlung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• jegliche schwerwiegende Erkrankung, auffällige Laborwerte oder psychische Erkrankung, die die Gabe der Einverständniserklärung behindern • schwangere oder stillende Frauen • bekannte HIV- oder aktive Hepatitis A, B oder C Infektion
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	• <u>Studienorganisation</u>: Celgene Corporation • 93 Studienzentren in Europa, Australien, Kanada, UK, Russland, USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	A) Pomalidomid+loDex <u>Studienteilnehmer <75 Jahre</u> • Pomalidomid (p.o.): 4 mg q.d. an Tag 1-21 eines 28-Tage-Zyklus bis PD • loDex (p.o.): 40 mg q.d. an Tag 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus bis PD <u>Studienteilnehmer >75 Jahre</u> • Pomalidomid (p.o.): 4 mg q.d. an Tag 1-21 eines 28-Tage-Zyklus bis PD • loDex (p.o.): 20 mg q.d. an Tag 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus bis PD B) hiDex <u>Studienteilnehmer <75 Jahre</u> • hiDex (p.o.): 40 mg q.d. an Tagen 1-4, Tagen 9–12 und Tagen 17–20 eines 28-Tage-Zyklus bis PD <u>Studienteilnehmer >75 Jahre</u> • hiDex (p.o.): 20 mg q.d. an Tagen 1-4, Tagen 9–12 und Tagen 17–20 eines 28-Tage-Zyklus bis PD Nachbeobachtung • für Gesamtüberleben und zweite Primär-Malignität: alle 84 Tage für einen Zeitraum von 5 Jahren nach Randomisierung • Patienten mit PD konnten optional Pomalidomid (ohne Dexamethason) erhalten (p.o.): 4 mg q.d. an Tag 1-21 eines 28-Tage-Zyklus
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z.B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Zielkriterium <u>Progressionsfreies Überleben</u> • Zeit von der Randomisierung bis zur PD gemäß den IMWG- oder EBMT-Kriterien oder Tod Sekundäre Zielkriterien <u>Gesamtüberleben</u> • Zeit von Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache den IMWG- oder EBMT-Kriterien oder Tod <u>Sicherheit</u> • nach NCI-CTCAE Version 4.0 <u>Anteil Patienten mit objektiven Ansprechen</u> • gemäß den IMWG- oder EBMT-Kriterien

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Zeit bis PD</u> • Zeit ab Randomisierung bis Zeitpunkt der ersten dokumentierten PD <u>Zeit bis zum Ansprechen</u> • Zeit von der Randomisierung bis zum initial dokumentierten Ansprechen ($\geq$PR) gemäß den IMWG- oder EBMT-Kriterien <u>Dauer des Ansprechens</u> • Zeit vom initial dokumentierten Ansprechen ($\geq$PR) bis zur bestätigten PD <u>Lebensqualität</u> <u>Zeit bis zur ersten Verbesserung des Hämoglobin-Wertes</u> • Zeit von Randomisierung bis Erhöhung um ≥ 1 Kategorie ab Baseline in CTCAE Grad für Hämoglobin-Spiegel • Kategorisierung in: - o normal - o CTCAE Grad 1: $<LLN - 10,0$ g/dl - o CTCAE Grad 2: $<10,0 - <8,0$ g/dl <u>Zeit bis Verbesserung der Knochenschmerzen</u> • Zeit von Randomisierung bis Verbesserung der Knochenschmerzen um ≥ 1 Kategorie ab Baseline; Kategorisierung entsprechend der Antworten im EORTC QLQ MY-20, Frage 1 <u>Zeit bis zur Verbesserung der Nierenfunktion</u> • Zeit von Randomisierung bis Verbesserung der Nierenfunktion um ≥ 1 Kategorie ab Baseline • Kategorisierung in: - o normal: Kreatinin Clearance ≥ 80 ml/min - o Grad 1: Kreatinin Clearance $\geq 60 - <80$ ml/min - o Grad 2: Kreatinin Clearance $\geq 45 - <60$ ml/min <u>Zeit bis zur Verbesserung des ECOG-PS Status</u> • Zeit von Randomisierung bis Verbesserung des ECOG-PS Score um ≥ 1 Kategorie ab Baseline Erhebungsmethoden und –zeitpunkte • Einschätzung durch den Prüfarzt basierend auf IMWG- oder EBMT-Kriterien • Prä-Analyse: Median der Nachbeobachtung 4,2 Monate (Datenschnitt September 2012) • finale Analyse: Median der Nachbeobachtung 10,0 Monate (Datenschnitt März 2013) • aktualisierte Analyse: Median der Nachbeobachtung 15,4 Monate (Datenschnitt September 2013) • Lebensqualität: EORTC QLQ C-30, EORTC QLQ MY-20, EQ-5D HRQoL; Ermittlung eines Gesundheits-Utility-Score durch Fragen in den Bereichen Mobilität, Selbst-Fürsorge, alltägliche Tätigkeiten, Schmerz/Beschwerden, Angst/Depression; Tag 1 jedes Zyklus (ab Zyklus 1) und bei Behandlungsabbruch • Sicherheit

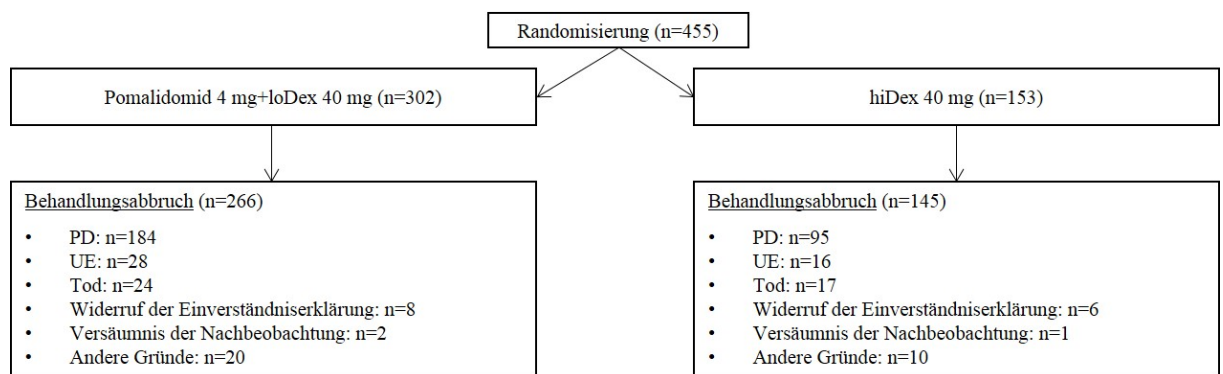
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		während der Nachbeobachtungsphase konnten Studienteilnehmer des hiDex Behand-lungsarms nach PD in eine Pomalidomid-Monotherapie (4 mg q.d.) wechseln
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k.A.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Geplante Aufnahme von 426 Teilnehmern (A: 284; B: 142) - Progressionsfreies Überleben 242 Ereignisse (PD oder Tod) nötig, um Verbesserung des medianen Progressionsfreien Überlebens um 50% mit einem HR von 1,5 zwischen beiden Studienarmen nachzuweisen (zweiseitiges Signifikanzniveau=5%; Teststärke=85%) - Gesamtüberleben 212 Ereignisse (Tod) nötig, um ein HR von 1,5 zwischen den beiden Studienarmen nachzuweisen (zweiseitiges Signifikanzniveau=5%)
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	- Progressionsfreies Überleben - geplante Zwischenanalyse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (Futility-Analyse) nach PD oder Tod bei 50% der geplanten Ereignisse (n=121) - Erwägen den Studienabbruchs bei Überschreiten der Futility Grenze) - Erwägen des Studienabbruchs bei Überschreiten des O'Brien-Flemming-Grenzwert für Überlegenheit oder Unterlegenheit - Gesamtüberleben - geplante Zwischenanalyse auf überragende Wirksamkeit zum Zeitpunkt der finalen Analyse des Endpunktes Progressionsfreies Überleben oder nach 50% der geplanten Ergebnisse (Tod n=106) - finale Analyse des Gesamtüberlebens, wenn 212 Patienten innerhalb beider Behandlungsarme verstorben sind - Erwägen des Studienabbruchs bei Überschreiten des O'Brien-Flemming-Grenzwert für Überlegenheit
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mit einem validierten IVRS/IWRS.
8b	Einzelheiten (z.B. Block-randomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung innerhalb der Strata - Alter (≤75 Jahre vs. >75 Jahre) - Krankheitspopulation (refraktär vs. rezidiv und refraktär vs. intolerant) - refraktär: Patienten mit PD während oder innerhalb von 60 Tagen nach Therapie mit Lenalidomid oder Bortezomib - refraktär und rezidiv: Patienten mit ≥PR und Progress innerhalb von sechs Monaten nach Behandlungsende mit Lenalidomid und/oder Bortezomib

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- o intolerant: Patienten mit Intoleranz/Toxizitäten nach wenigstens zwei Zyklen Bortezomib • Anzahl Vortherapien (2 vs. >2)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z.B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Randomisierung erfolgte mit einem validierten IVRS/IWRS
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	• Zuteilung durch IVRS • Review des Screenings und des Studieneinschlusses durch den Sponsor
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nicht verblindet b) nicht verblindet c) verblindet Review der Progression und des Ansprechens durch ein verblindetes, unabhängiges Komitee (IRAC) gemäß IMWG-Kriterien
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	k.A.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	• Progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben: Kaplan Meier-Methode; Vergleich der Subgruppen durch stratifizierten Log Rank-Test, unterstützende Analysen durch zytogenetisches Profil mittels nicht-stratifizierten Log Rank-Test • Ansprechen gemäß den IMWG- und EBMT-Kriterien: Vergleich der Ansprechraten anhand stratifizierten Fisher's exact-Test • Zeit bis zum Ansprechen, klinisches Ansprechen: Vergleich durch Wilcoxon-Rangsummen-Test • Dauer des Ansprechens: Kaplan Meier-Methode; Vergleich der Subgruppen durch stratifizierten Log Rank-Test • Lebensqualität: Querschnittsanalysen
12b	Weitere Analysen, wie z.B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	• Subgruppenanalysen vom Endpunkt Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben in den Strata • zusätzliche Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben bezüglich des Vorhandenseins von modifizierter Hochrisiko-Zytogenetik (del(17p) vs. t(4;14) vs. Standardrisiko)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) n=455 A: n=302 B: n=153 b) n=450 A: n=300 B: n=150 c) n=455 A: n=302 B: n=153
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	A) Pomalidomid+loDex n=302 - Behandlungsabbruch n=266 - PD: n=184 - UE: n=28 - Tod: n=24 - Widerruf der Einverständniserklärung: n=8 - Versäumnis der Nachbeobachtung: n=2 - Andere Gründe: n=20 B) hiDex n=153 - Behandlungsabbruch n=145 - PD: n=95 - UE: n=16 - Tod: n=17 - Widerruf der Einverständniserklärung: n=6 - Versäumnis der Nachbeobachtung: n=1 - Andere Gründe: n=10
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	- Studienaufnahme: März 2011 – August 2012 - Nachbeobachtung: September 2013 - Langzeit-Nachbeobachtung: laufend
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie laufend (nicht rekrutierend)
a: nach CONSORT 2010 ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; bzw.: beziehungsweise; CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; del: Deletion; dl: Deziliter; EBMT: European Group for Blood and Marrow Transplantation; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions; etc.: et cetera; g: Gramm; ggf.: gegebenenfalls; h: Stunde; hiDex: hoch-dosiertes Dexamethason; HIV: Human Immunodeficiency Virus; HR: Hazard Ratio; HRQoL: Health-Related Quality of Life; IMWG: International Myeloma Working Group; inkl.: inklusive; IRAC: Independent Response Adjudication Committee; IVRS: Interactive Voice-Response System; IWRS: Interactive Web-Response System; k.A.: keine Angabe; loDex: niedrig-dosiertes Dexamethason; mg: Milligramm; min: Minute; mind.: mindestens; µl: Mikroliter; ml: Milliliter; mmol: Millimol; MR: minimales Ansprechen; n: Anzahl; NCI: National Cancer Institute; NYHA: New York Heart Association; PD: Progressive Disease; p.o.: per os; PR: Partial Response; q.d.: quaque die; QLQ C-30: Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ MY-20: Quality of Life Questionnaire Multiple		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Myeloma-20; SGOT: Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; SGPT: Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase; t: Translokation; UE: unerwünschte Ereignisse; UK: Vereinigtes Königreich Großbritannien und Nordirland; ULN: Upper Limit of Normal; USA: United States of America; vs.: versus; z.B: zum Beispiel		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart dar:



Quelle: modifiziert (San Miguel et al., 2013)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z.B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-68 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SIRIUS

Studie: SIRIUS (MMY2002)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
<u>Studienunterlagen</u>	
Studienprotokoll (Janssen Research & Development, 2013a)	A
Studienbericht (Janssen Research & Development, 2015b)	B
Addendum (Datenschnitt Juni 2016) (Janssen Research & Development, 2015a)	C
Statistischer Analyseplan (Janssen Research & Development, 2015c)	D

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C, D

In Teil 1 der Studie MMY2002 erfolgte eine Randomisierung der Studienteilnehmer in die Behandlungsarme 8 mg/kg KG und 16 mg/kg KG. Eine zeitliche Parallelität der Behandlungsarme wurde eingehalten.

In Teil 2 der Studie MMY2002 war keine Randomisierung erforderlich, da ausschließlich der Behandlungsarm 16 mg/kg KG fortgeführt wurde.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Eine Randomisierung der Studienteilnehmer in die Behandlungsarme 8 mg/kg KG und 16 mg/kg KG erfolgte nur in Teil 1 und nicht in Teil 2 der Studie MMY2002. Eine Vergleichbarkeit der Behandlungsarme war somit nur in Teil 1 der Studie MMY2002 möglich.

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Bei der Studien MMY2002 handelt es sich um eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Bei der Studie MMY2002 handelt es sich um eine offene Studie.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Es wurde eine Interimsanalyse im März 2014 mit Datenschnitt acht Wochen nachdem der letzte Studienteilnehmer im Teil 1 Stage 1 seine Medikation erhalten hat, durchgeführt. Für die Interimsanalyse wurde das Ansprechen durch den Sponsor mit Hilfe der IMWG Kriterien bewertet. Ein Übergang von Teil 1 Stage 1 zu Stage 2 war nicht möglich, wenn drei oder weniger von 15 Studienteilnehmer ein Ansprechen zeigen. Die Nullhypothese $ORR \leq 15\%$ galt somit als bestätigt. Eine zweite Interimsanalyse wurde im Juni/Juli 2014 mit Datenschnitt acht Wochen nachdem der letzte Studienteilnehmer im Teil 1 Stage 2 seine Medikation erhalten hat, durchgeführt. Basierend auf den kumulierten Daten zum Ansprechen aus Teil 1, hat der Sponsor entschieden, nur mit dem Behandlungsarm 16 mg/kg KG im Teil 2 der Studie fortzufahren. Das Ansprechen wurde mittels computergestütztem Algorithmus basierend auf den IMWG-Kriterien beurteilt.

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

☒ ja ☐ nein

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

A, B, C, D

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C, D

Bei der Studie MMY2002 handelt es sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C; D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

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

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Zeit bis zum Ansprechen/Zeit bis zum besten Ansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C

Bei der Studien MMY2002 handelt es sich um eine offene Studie. Die Bewertung der Ergebnisse erfolgte mittels computergestützten Algorithmus und durch ein IRC.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Krankheitsansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C

Bei der Studie MMY2002 handelt es sich um eine offene Studie. Die Bewertung der Ergebnisse erfolgte mittels computergestützten Algorithmus und durch ein IRC.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Dauer des Ansprechens**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C

Bei der Studie MMY2002 handelt es sich um eine offene Studie. Die Bewertung der Ergebnisse erfolgte mittels computergestützten Algorithmus und durch ein IRC.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C

Bei der Studie MMY2002 handelt es sich um eine offene Studie. Die Bewertung der Ergebnisse
erfolgte mittels computergestützten Algorithmus und durch ein IRC.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C

Bei der Studien MMY2002 handelt es sich um eine offene Studie.
UE wurden nach MedDRA Version 17.0 kodiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-69 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GEN501

Studie: GEN501

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
<u>Studienunterlagen</u>	
Studienprotokoll (Janssen Research & Development, 2007a)	A
Studienbericht (Janssen Research & Development and Genmab A/S, 2015b)	B
Addendum - Studienbericht (Janssen Research & Development and Genmab A/S, 2015a)	C
SAP (Janssen Research & Development, 2015d, Janssen Research & Development, 2015e)	D

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

A, B, C, D

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja ☒ unklar ☐ nein

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

A, B, C, D

Um die Sicherheit der Studienteilnehmer zu gewährleisten, erhielten in Teil 2 der Studien GEN501 die ersten drei Studienteilnehmer in der Kohorte E die Infusionen mit einer zeitlichen Verschiebung von sieben Tagen.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Bei der Studien GEN501 handelt es sich um eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Bei der Studien GEN501 handelt es sich um eine offene Studie.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Die Bewertung der Wirksamkeit anhand verschiedener Endpunkte erfolgte durch den Sponsor mit Hilfe der IMWG Kriterien. Das Ansprechen wurde mittels computergestütztem Algorithmus basierend auf den IMWG-Kriterien beurteilt. Ein IDMC bewertete verschiedene Sicherheitsendpunkte.

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

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C, D

Bei der Studien GEN501 handelt es sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

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

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Zeit bis zum Ansprechen/Zeit bis zum besten Ansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C

Bei der Studie GEN501 handelt es sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Krankheitsansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C

Bei der Studie GEN501 handelt es sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Dauer des Ansprechens**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C

Bei der Studie GEN501 handelt es sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C

Bei der Studie GEN501 handelt es sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C

Bei der Studie GEN501 handelt es sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ nein

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

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-70 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für MM003-Studie (NCT01311687)

Studie: MM003 (NCT01311687)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
<u>Publikationen</u> San Miguel et al., 2013 (San Miguel et al., 2013) Dimopoulos et al., 2015 (Dimopoulos et al., 2015)	A
<u>Studienregister</u> ClinicalTrials.gov: NCT01311687 (Celgene Corporation, 2011b) EU-CTR: 2010-019820-30 (Celgene Corporation, 2011c) ICTRP: EUCT010-019820-30-BE (Celgene Corporation, 2011a) PharmNet.Bund: NCT01311687 (Celgene Corporation, 2011d)	B

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

Angaben zum Kriterium:

A, B

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

A

Randomisierung mittels IWRS/IVRS.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Randomisierung mittels IWRS/IVRS.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Bei der MM003-Studie handelt es sich um eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Bei der MM003-Studie handelt es sich um eine offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ ja ☒ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B

Die ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht vollständig beurteilt werden, da es sich um Studien Dritter handelt.

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

A, B

Sonstige verzerrende Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten, können nicht vollständig beurteilt werden, da es sich um eine Studie Dritter handelt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B

Bei der MM003-Studie handelt es sich um eine randomisierte, vergleichende Studie der Phase-III mit offenem Studiendesign. Es erfolgte eine Randomisierung der eingeschlossenen Studienteilnehmer in die Behandlungsarme mittels IWRS/IVRS. Die Studienteilnehmer sowie behandelnde Personen waren nicht verblindet. Hinweise zur ergebnisgesteuerte Berichterstattung sowie sonstigen verzerrende Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten, können nicht abschließend beurteilt werden, da es sich um eine Studie Dritter handelt. Das Verzerrungspotenzial wird als hoch eingestuft.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B

Bei der MM003-Studie handelt es sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann.

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

☒ ja ☐ nein

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

Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann.

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Daten zum Gesamtüberleben wurden unverblindet erhoben. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann und dementsprechend keiner Verblindung bedarf. Somit wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben durch die unverblindete Erhebung nicht beeinflusst. Weiterhin gab es keine Hinweise auf ergebnis-gesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Effekte. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben ist als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B

Bei der MM003-Studie handelt es sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ ja ☒ unklar ☐ nein

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

Die ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann nicht vollständig beurteilt werden, da es sich um Studien Dritter handelt.

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

☒ ja ☐ nein

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

Sonstige verzerrende Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten, können nicht vollständig beurteilt werden, da es sich um eine Studie Dritter handelt.

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der MM003-Studie handelt es sich um eine offene Phase-III-Studie. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere verzerrende Effekte können nicht abschließend beurteilt werden, da es sich um eine Studie Dritter handelt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit ist als niedrig anzusehen.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

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

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

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

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

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel VerFO G-BAlgt.

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

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel VerFO G-BAlgt.

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

2.

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

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

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen

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

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht

zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z.B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z.B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
 - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
 - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i.d.R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z.B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z.B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z.B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z.B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).
- ☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z.B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i.d.R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
