Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Daratumumab (Darzalex®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 4 B

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

Stand: 15.08.2017

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... **1**
Tabellenverzeichnis ... **4**
Abbildungsverzeichnis ... **11**
Abkürzungsverzeichnis ... **12**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... **18**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 19
4.2 Methodik ... 33
4.2.1 Fragestellung ... 33
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 36
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 40
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 40
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 40
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 42
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 43
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 45
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 48
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 48
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 49
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika ... 49
4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte und deren Operationalisisierung ... 50
4.2.5.2.3 Erläuterungen zur Verwendung der statistischen Methodik ... 57
4.2.5.2.4 Analysierte Patientenpopulationen ... 59
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 60
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 61
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 63
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 66
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 68
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 68
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 68
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 68
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 69
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 72
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 72
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 73
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 73
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 75
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 76
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx>– RCT ... 76

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 79
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 79
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 80
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 80
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 80
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 80
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 81
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx>– indirekte Vergleiche aus RCT ... 81
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 83
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 84
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 84
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 84
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 85
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx>– nicht randomisierte vergleichende Studien ... 85
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 86
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 87
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 87
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 88
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 90
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 93
4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder mit der zweckmäßige Vergleichstherapie ... 94
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 95
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 95
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 117
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte ... 119
4.3.2.3.3.1 Mortalität – weitere Untersuchungen ... 120
4.3.2.3.3.2 Morbidität – Ansprechen – weitere Untersuchungen ... 127
4.3.2.3.3.3 Morbidität – Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie – weitere Untersuchungen ... 136
4.3.2.3.3.4 Morbidität – Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen ... 142
4.3.2.3.3.5 Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen ... 148
4.3.2.3.3.6 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 159
4.3.2.3.4 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – Studie MMY3010 ... 170
4.3.2.3.4.1 Mortalität – weitere Untersuchungen ... 170
4.3.2.3.4.2 Morbidität – weitere Untersuchungen ... 171
4.3.2.3.4.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen ... 183
4.3.2.3.4.4 Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen ... 188
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 195
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 198
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 198

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 199
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 210
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 210
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 210
4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 211
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 214
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 214
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 216
4.7 Referenzliste ... 218
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 224
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 242
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 247
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 251
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 338
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 373

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse des historischen Vergleichs mit Individualdaten zwischen der SIRIUS-Studie und der IMF-Kohorte und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens 25
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 36
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung – Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie 38
Tabelle 4-4: Anforderungen an die Aussage zur Beleglage 47
Tabelle 4-5: Populationen in der IMF-Kohorte 60
Tabelle 4-6: Sensitivitätsanalysen für den historischen Vergleich mit individuellen Patientendaten 62
Tabelle 4-7: Prä-spezifizierte Subgruppen für Effektivitätsendpunkte der SIRIUS-Studie 64
Tabelle 4-8: Subgruppen für den historischen Vergleich der SIRIUS-Studie mit der IMF-Kohorte 65
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit Daratumumab 69
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit Daratumumab 69
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit Daratumumab 72
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit Daratumumab 73
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit Daratumumab 74
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Daratumumab 75
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit Daratumumab 75
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit Daratumumab 76
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit Daratumumab 76
Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 77
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx>in RCT mit Daratumumab 78
Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx>aus RCT mit Daratumumab 78
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 81
Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 81
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 82

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx>in RCT für indirekte Vergleiche ... 82
Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx>aus RCT für indirekte Vergleiche ... 82
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 85
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 85
Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx>– nicht randomisierte vergleichende Studien ... 86
Tabelle 4-29: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit Daratumumab ... 88
Tabelle 4-30: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit Daratumumab ... 89
Tabelle 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit Daratumumab und mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 93
Tabelle 4-32: Studienpool – weitere Untersuchungen mit Daratumumab und mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 94
Tabelle 4-33: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - weitere Untersuchungen mit Daratumumab und mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 96
Tabelle 4-34: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit Daratumumab und mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 100
Tabelle 4-35: Therapieregime der europäischen und der deutschen Patienten der IMF-Kohorte ... 102
Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen der SIRIUS-Studie und der IMF-Kohorte – weitere Untersuchungen mit Daratumumab und mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 104
Tabelle 4-37: Beschreibung der Studienpopulation hinsichtlich der relevanten Baseline-Charakteristika für den historischen Vergleich SIRIUS vs. IMF-Kohorte ... 109
Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulation der MMY3010-Studie – weitere Untersuchungen mit Daratumumab und mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 110
Tabelle 4-39: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit Daratumumab und mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 117
Tabelle 4-40: Matrix der Endpunkte in den für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien zu Daratumumab und für die zweckmäßige Vergleichstherapie ... 119
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Gesamtüberleben ... 120
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in weitere Untersuchungen mit Daratumumab und mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 120
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Endpunkt – Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie SIRIUS ... 122

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, IMF-Kohorte 123

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben aus dem historischen Vergleich SIRIUS vs. IMF-Kohorte 124

Tabelle 4-46: Operationalisierung von Morbidität – Gesamtansprechen 127

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Gesamtansprechen in weitere Untersuchungen mit Daratumumab..... 129

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität – Gesamtansprechen aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie SIRIUS..... 130

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität – Gesamtansprechen aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie SIRIUS..... 131

Tabelle 4-50: Operationalisierung von Morbidität – Zeit bis zum (besten) Ansprechen..... 132

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Zeit bis zum (besten) Ansprechen in weitere Untersuchungen mit Daratumumab..... 132

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität – Zeit bis zum (besten) Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie SIRIUS 133

Tabelle 4-53: Operationalisierung von Morbidität – Dauer des Ansprechens..... 134

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Dauer des Ansprechens in weitere Untersuchungen mit Daratumumab 135

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität – Dauer des Ansprechens aus weitere Untersuchungen mit Daratumumab, Studie SIRIUS..... 136

Tabelle 4-56: Operationalisierung von Morbidität – Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie 136

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie in weitere Untersuchungen mit Daratumumab und mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... 137

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität – Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie SIRIUS. 138

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität – Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie aus weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, IMF-Kohorte 139

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität – Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie aus dem historischen Vergleich SIRIUS vs. IMF-Kohorte 139

Tabelle 4-61: Operationalisierung von Morbidität – Progressionsfreies Überleben..... 142

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Progressionsfreies Überleben in weiteren Untersuchungen mit Daratumumab und mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... 143

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität – PFS aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie SIRIUS..... 144

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität – PFS aus weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, IMF-Kohorte..... 144

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität – progressionsfreies Überleben aus dem historischen Vergleich SIRIUS vs. IMF-Kohorte 145

Tabelle 4-66: Operationalisierung von Sicherheit und Verträglichkeit 148

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit in weitere Untersuchungen mit Daratumumab und mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie 149

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – Überblick über unerwünschter Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie SIRIUS 150

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – UE mit einer Häufigkeit ≥10% nach MedDRA-Klassifikation Preferred Term - aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie SIRIUS 151

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – UE CTCAE-Grad ≥3 mit einer Häufigkeit ≥5% nach MedDRA-Klassifikation Preferred Term – aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie SIRIUS 152

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – SUE mit einer Häufigkeit ≥2% nach MedDRA-Klassifikation Preferred Term – aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie SIRIUS 153

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – UE von besonderem klinischen Interesse - aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie SIRIUS 153

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – Therapieabbruch aufgrund von UE aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie SIRIUS 154

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – UE, die zum Therapieabbruch führten nach MedDRA-Klassifikation Preferred Term – aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie SIRIUS 155

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – Therapieabbruch aufgrund von UE aus weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, IMF-Kohorte 155

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – UE, die zum Therapieabbruch führten gemäß Erfassungsbogen der IMF-Kohorte – aus weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, IMF-Kohorte 156

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – Therapieabbruch aufgrund von UE aus dem historischen Vergleich mit Individualdaten SIRIUS vs. IMF-Kohorte 156

Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalysen (p-Werte) der Endpunkte Gesamtüberleben, Gesamtansprechrate, Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie, Progressionsfreies Überleben, Studie SIRIUS 159

Tabelle 4-79: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p≤0,05; Endpunkt Gesamtüberleben, Studie SIRIUS 160

Tabelle 4-80: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p≤0,05; Endpunkt Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie, Studie SIRIUS 161

Tabelle 4-81: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p≤0,05; Endpunkt PFS, Studie SIRIUS 162

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalysen (p-Werte) der Sicherheit und Verträglichkeit, Studie SIRIUS 163

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalysen (p-Werte) der Endpunkte Gesamtüberleben, Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie, PFS, historischer Vergleich SIRIUS vs. IMF, Deutschland 164

Tabelle 4-84: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p≤0,05; Endpunkt Gesamtüberleben, historischer Vergleich SIRIUS vs. IMF, Deutschland 165

Tabelle 4-85: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p≤0,05; Endpunkt Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie, historischer Vergleich SIRIUS vs. IMF, Deutschland 166

Tabelle 4-86: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p≤0,05; Endpunkt PFS, historischer Vergleich SIRIUS vs. IMF, Deutschland 167

Tabelle 4-87: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p≤0,05; Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE, historischer Vergleich SIRIUS vs. IMF, Deutschland . 169

Tabelle 4-88: Matrix der Endpunkte in den für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien zu Daratumumab 170

Tabelle 4-89: Operationalisierung von Gesamtüberleben 170

Tabelle 4-90: Operationalisierung von Morbidität 171

Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Gesamtansprechen in weitere Untersuchungen mit Daratumumab 171

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität – Gesamtansprechen aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie MMY3010 172

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität – Gesamtansprechen aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie MMY3010 173

Tabelle 4-94: Operationalisierung von Morbidität – EQ-5D VAS 174

Tabelle 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – EQ-5D VAS in weitere Untersuchungen mit Daratumumab 174

Tabelle 4-96: Rücklaufquote des Erhebungsinstruments EQ-5D-5L aus weitere Untersuchungen mit Daratumumab, Studie MMY3010 175

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität – EQ-5D VAS aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie MMY3010 176

Tabelle 4-98: Operationalisierung von Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen ... 177

Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen in weiteren Untersuchungen mit Daratumumab 177

Tabelle 4-100: Rücklaufquote des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie MMY3010 178

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität – EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie MMY3010..... 179

Tabelle 4-102: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen 183

Tabelle 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in weiteren Untersuchungen mit Daratumumab 183

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie MMY3010 184

Tabelle 4-105: Operationalisierung von Sicherheit und Verträglichkeit 188

Tabelle 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit in weitere Untersuchungen mit Daratumumab 189

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – Überblick über unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie MMY3010 190

Tabelle 4-108: Ergebnisse für für Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – UE, die in ≥10% der Studienteilnehmer auftraten aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie MMY3010 191

Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – UE CTCAE-Grad 3/4, die in ≥5% der Studienteilnehmer auftraten aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie MMY3010 191

Tabelle 4-110: Ergebnisse für Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – SUE, die in ≥2% der Studienteilnehmer auftraten aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie MMY3010 192

Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie MMY3010 193

Tabelle 4-112: Ergebnisse für Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – Gründe für einen Therapieabbruch aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie MMY3010 193

Tabelle 4-113: Zusammenfassung der Ergebnisse des historischen Vergleichs mit Individualdaten zwischen der SIRIUS-Studie und der IMF-Kohorte und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens 201

Tabelle 4-114: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 210

Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und –methodik für die SIRIUS-Studie mit Daratumumab nach TREND 338

Tabelle 4-116 (Anhang): Studiendesign und–methodik für die MMY3010-Studie mit Daratumumab nach TREND 355

Tabelle 4-117 (Anhang): Studiendesign und –methodik für die IMF-Kohorte mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach RECORD 364

Tabelle 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die SIRIUS-Studie 374

Tabelle 4-119 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die MMY3010-Studie 383

Tabelle 4-120 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten der IMF-Krankenaktendatenbankanalyse 391

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Daratumumab 71

Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Daratumumab 91

Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT und weiteren Untersuchungen mit patientenindividueller Therapie nach Maßgabe des Arztes 92

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Analyse der SIRIUS-Studie zum Zeitpunkt des Datenschnittes im Mai 2017, mediane Nachbeobachtungsdauer 36,7 Monate) 123

Abbildung 4-6: Vorhergesagte Überlebenskurven für das Gesamtüberleben aus Behandlungsdaten der deutschen Patienten der IMF-Kohorte unter patientenindividueller Therapie mit und ohne Hinzunahme des Daratumumab-Behandlungseffektes 126

Abbildung 4-7: Vorhergesagte Überlebenskurven für die Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie aus Behandlungsdaten der deutschen Patienten der IMF-Kohorte unter patientenindividueller Therapie mit und ohne Hinzunahme des Daratumumab-Behandlungseffektes 141

Abbildung 4-8: Vorhergesagte Überlebenskurven für das PFS aus Behandlungsdaten der deutschen Patienten der IMF-Kohorte unter patientenindividueller Therapie mit und ohne Hinzunahme des Daratumumab-Behandlungseffektes 147

Abbildung 4-9: Vorhergesagte Überlebenskurven für die Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE aus Behandlungsdaten der deutschen Patienten der IMF-Kohorte unter patientenindividueller Therapie mit und ohne Hinzunahme des Daratumumab-Behandlungseffektes 158

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AL-Amyloidose	systemische Leichtketten-Amyloidose
ALKY	alkylierende Wirkstoffe
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMNutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
Amp	Amplifikation
ASCT	autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation)
BORT	Bortezomib
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	Centimeter
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
CR	komplettes Ansprechen (Complete Response)
CSR	klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CTC	Common Terminology Criteria
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
del	Deletion
Dex	Dexamethason
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Abkürzung	**Bedeutung**
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dl	Deziliter
DoR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	EuroQoL 5 Dimensions
et al.	und andere (et alii)
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU-Clinical Trials Register
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FEV	forciertes exspiratorisches Volumen
FiSH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FLC	freie Leichtkette (Free Light Chain)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
h	Stunde
HIV	humanes Immundefizienzvirus (Human Immunodeficiency Virus)
HR	Hazard Ratio

Abkürzung	**Bedeutung**
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life)
HTA	Health Technology Assessment
ICTRP	International Clinical Trial Registry Platform
Ig	Immunglobulin
IMF	International Myeloma Foundation
IMiD	Immunmodulator (Immunomodulatory Drug)
IMWG	International Myeloma Working Group
inkl.	inklusive
IPD	individuelle Patientendatenbank
IRAC	Independent Response Adjudication Committee
IRC	unabhängiger Prüfausschuss (Independent Review Committee)
IRR	infusionsbedingte Reaktionen (Infusion-Related Reactions)
ISS	International Staging System
ITT	intention to treat
i.v.	intravenös
IWRS	Interactive Web-Response System
k.A.	keine Angabe
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
Len	Lenalidomid
MCID	minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (Minimal Clinically Important Difference)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
mind.	mindestens
ml	Milliliter

Abkürzung	**Bedeutung**
M-Protein	monoklonales Protein
MR	minimales Ansprechen (Minimal Response)
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n	Anzahl
N	Anzahl der analysierten Studienteilnehmer
NA	nicht berechenbar (Not Aapplicable)
n. a.	nicht abschätzbar
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
n. e.	nicht erreicht
N_{eff}	Effective Sample Size
NYHA	New York Heart Association
ORR	Gesamtansprechen (Overall Response Rate)
PD	Krankheitsprogress (Progressive Disease)
PFS	progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PI	Proteasom-Inhibitor
p.o.	per os
Pom	Pomalidomid
PR	partielles Ansprechen (Partial Response)
q.d.	einmal täglich (quaque die)
QLQ C-30	Quality of Life Questionnaire Core-30
QLQ MY-20	Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma-20
QoL	Quality of Life
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RR	Relatives Risiko (Risk Ratio)
SAP	statistischer Analyse-Plan (Statistical Analysis Plan)
s.c.	subkutan

Abkürzung	**Bedeutung**
sCR	stringent komplettes Ansprechen (stringent Complete Response)
SCT	Stammzelltransplantation (Stem Cell Transplantation)
SD	stabile Erkrankung (Stable Disease)
SGB V	Fünftes Sozialgesetzbuch
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase
SOC	Sytem-Organklasse (System and Organ Class)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
t	Translokation
TEAE	unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (Treatment Emergent Adverse Event)
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	Vereinigtes Königreich Großbritannien und Nordirland
ULN	Upper Limit of Normal
U.S.; USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)
VD	Velcade-Dexamethason
VerfO	Verfahrensordnung
VGPR	sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response)
VMP	Velcade-Melphalan-Prednison

Abkürzung	**Bedeutung**
vs.	versus
VTD	Velcade-Thalidomid-Dexamethason
WHO	World Health Organization
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

Gemäß § 35a SGB V soll der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für den Wirkstoff 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, bewertet werden.

Die von dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) umfasst in Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel:

- eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes

Diese umfasst auch Best-Supportive-Care. Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Für die Ableitung des medizinischen Nutzens und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurde eine systematische Literaturrecherche und eine Studienregisterrecherche durchgeführt. Hierzu wurden Ein- und Ausschlusskriterien für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Daratumumab (Tabelle 4-2) und für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tabelle 4-3) definiert.

Für die Ableitung des medizinischen Nutzens und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurde nach prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studien gesucht, die Daratumumab als Monotherapie bei 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, untersuchten. Falls keine RCT identifiziert wurden, konnte auf nicht ranomisierte, nicht vergleichende klinische Studien als nächstbeste verfügbare Evidenz zurückgegriffen werden. Die Dosierung richtet sich nach der Fachinformation von Daratumumab. In Frage kommende Studien liefern Ergebnisse in den Endpunktkategorien Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Eine Einschränkung der Studiendauer wurde nicht vorgenommen. Die Studien können abgeschlossen oder noch laufend sein, es müssen jedoch Ergebnisse in Form von Vollpublikationen oder Berichten sowie Studienregistereinträgen vorliegen, die eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen.

Aufgrund der Evidenzlage wurde zusätzlich nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gesucht. Hierzu wurden Studien mit patientenindividueller Therapie nach Maßgabe des Arztes gesucht. Es konnten prospektive, randomisierte, kontrollierte klinische Studien eingeschlossen werden. Falls keine RCT identifiziert wurden, konnte auf nicht randomisierte, nicht vergleichende klinische oder beobachtende Studien als nächstbeste verfügbare Evidenz zurückgegriffen werden. Die Vergleichstherapie richtet sich nach im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneitmittel. In Frage kommende Studien liefern Ergebnisse in den Endpunktkategorien Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Eine Einschränkung der Studiendauer wurde nicht vorgenommen. Die Studien können abgeschlossen oder noch laufend sein, es müssen jedoch Ergebnisse in Form von Vollpublikationen oder Berichten sowie Studienregistereinträgen vorliegen, die eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen.

Informationsbeschaffung

Verschiedene Datenquellen wurden zur Informationsbeschaffung herangezogen. Informationsquellen waren interne Informationssysteme und Datenbanken der Janssen-Cilag GmbH. Zusätzlich wurde gemäß Verfahrensordnung eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in dem Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt, die durch eine Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, der International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO), EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund ergänzt wurde.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab im Sinne des § 35a SGB V basiert auf der Analyse der Studie 54767414MMY2002 (NCT01985126; im Folgenden SIRIUS-Studie). Darüber hinaus werden Daten der Early Access-Studie 54767414MMY3010 (NCT02477891; im Folgenden MMY3010) unterstützend dargestellt. Es werden außerdem die Ergebnisse eines historischen Vergleichs mit Individualdaten zwischen der SIRIUS-Studie und einer Patientenkohorte der International Myeloma Foundation (IMF) für die Ableitung des Zusatznutzens dargestellt. Dabei handelt es sich um eine retrospektiv aus Krankenakten identifizierte Kohorte von Patienten mit Multiplem Myelom, für die Behandlungsdaten aus der Routineversorgung erfasst wurden. Die Daten der Kohorte erlauben es, die Ergebnisse der SIRIUS-Studie gegen die Behandlungsergebnisse der aktuellen Versorgungspraxis beim Multiplen Myelom zu vergleichen. Die Daten wurden in einer standardisierten Vorgehensweise aus Krankenakten extrahiert. Die Patienten hatten entsprechend den Einschlusskriterien der SIRIUS-Studie ein rezidiviertes Multiples Myelom, hatten mindestens drei Therapien durchlaufen und waren refraktär gegenüber IMiD und PI. Für den historischen Vergleich standen die Individualdaten der Patienten in der IMF-Kohorte zur Verfügung.

Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Die Aussagekraft der zugrunde gelegten Studien SIRIUS, MMY3010 und der IMF-Kohorte wird gemäß den in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (1) vorgegebenen Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotentials bewertet. Die Bewertungsgrundlage bilden die Studienprotokolle, die statistischen Analysepläne, die Studienberichte sowie die Registereinträge zu den Studien SIRIUS, MMY3010 und der IMF-Kohorte.

Methodische Qualität (Anhang 4-F)

- Auf Studienebene (Verzerrungspotenzial nach Einschätzung der Randomisierungs-sequenz, zeitlicher Parallelität der Patientengruppen, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung von Patienten und behandelnden Personen, Berichterstattung und sonstiger Verzerrungsaspekte)
- Auf Endpunktebene (Verzerrungspotenzial je Endpunkt nach Einschätzung der Verblindung, Umsetzung des Intention to treat-(ITT)-Prinzips, Berichterstattung und sonstiger Verzerrungsaspekte)

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, wenn eine Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich erscheint und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden sind, bei deren Behebung die Grundaussage der Ergebnisse in relevanter Weise verändert worden wäre.

Informationssynthese und -analyse

Die eingeschlossenen SIRIUS- und MMY3010-Studien mit Daratumumab werden anhand des TREND-Statements und die IMF-Kohorte anhand des RECORD-Statements beschrieben **(**Anhang 4-E).

Für den historischen Vergleich mit Individualdaten werden Daten der IMF-Kohorte, einer bezüglich der eingeschlossenen Patienten der SIRIUS-Studie entsprechenden Kohorte, die retrospektiv aus Krankenakten identifiziert wurde, analysiert. Die Beschreibung der IMF-Kohorte in Anhang 4-E erfolgt anhand der Items 1 bis 22 des RECORD-Statements, einer Erweiterung des STROBE-Statements für die Darstellung von Routinedaten in Beobachtungsstudien (2). Sowohl beim TREND- als auch RECORD-Statement werden 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 4-13, Tabelle 4-14 und Tabelle 4-15 detailliert beschrieben.

Die SIRIUS-Studie zeigt verlässliche Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Daratumumab in der Monotherapie bei Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits mehrfach vorbehandelt und auf viele Therapieoptionen refraktär sind. Das Verzerrungspotential wird formal als hoch eingeschätzt, da es um eine einarmige Studie handelt. Allerdings kann auf Ebene der Endpunkte für Gesamtüberleben und Gesamtansprechen aufgrund der objektiven Erhebungsmöglichkeit ein geringes Verzerrungspotential postuliert werden. (Abschnitt 4.3.2.3.2.2).

Bei der unterstützend dargestellten Studie MMY3010 handelt es sich um ein Early Access Programm. Die Studie ist ebenfalls einarmig und weist daher ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Aufgrund der Tatsache, dass Studienteilnehmer die Studie verlassen haben, sobald Daratumumab kommerziell erhältlich war, fällt die Behandlungs- und Nachbeobachtungsdauer verhältnismäßig kurz aus, wodurch die Aussagekraft der Studie MMY3010 als begrenzt anzusehen ist.

Bei der für den historischen Vergleich mit Individualdaten herangezogenen IMF-Kohorte handelt es sich um eine aus der IMF-Datenbank identifizierte Patientenkohorte. Der IMF-Kohorte liegt eine zu Forschungszwecken geführte Datenbank der International Myeloma Foundation zugrunde. In dieser Datenbank werden die Versorgungsdaten von Patienten mit Multiplem Myelom an IMF-Studienzentren in Nordamerika, Europa (inklusive Deutschland) und in der Region Asien-Pazifik erfasst. Die Kohorte wurde zu dem Zweck aufgebaut, um neue Therapien gegen die aktuelle Versorgungspraxis zu vergleichen. Eine Beschreibung der IMF-Kohorte und der Ergebnisse wurden ganz aktuell von Kumar et al. (2017) (3) publiziert. Die Patienten hatten ein rezidiviertes Multiples Myelom, mindestens drei Therapien durchlaufen und waren refraktär gegenüber einem IMiD und einem PI. Die Patienten der IMF-Kohorte sollten nach dem 1.1.2006 die Diagnose des Multiplen Myeloms gestellt bekommen haben, so dass die darin erhobene Versorgungssituation noch der heutigen Versorgungssituation und damit auch der Versorgungssituation zum Zeitpunkt der Sirius-Studie entspricht. Die Konsistenz der Datenerhebung wird durch die Verwendung von Datenerhebungsdokumenten (Case Report Forms) gewährleistet und die Auswertung der Daten erfolgt zentralisiert und anonymisiert. Da es sich bei der IMF-Kohorte um eine retrospektiv aus Krankenakten identifizierte Patientenkohorte handelt, ist das Verzerrungspotential als hoch einzustufen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für den Wirkstoff 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, werden im historischen Vergleich mit Individualdaten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet. Dabei wird die SIRIUS-Studie gegen die IMF-Kohorte verglichen.

Da keine direkte Evidenz für den Vergleich einer Daratumumab Monotherapie mit einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes im zu bewertenden Anwendungsgebiet vorliegt, werden für die Ableitung des Zusatznutzens Ergebnisse aus einem historischen Vergleich mit Individualdaten der SIRIUS-Studie mit der IMF-Kohorte verwendet. Hierfür werden die Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Morbidität und Sicherheit und Verträglichkeit herangezogen. Die IMF-Kohorte bildet die zweckmäßige Vergleichstherapie patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes in der Routineversorgung von Patienten im Anwendungsgebiet ab und beinhaltet insbesondere auch Patienten aus Deutschland. Ergänzend werden Ergebnisse aus der Studie MMY3010 dargestellt.

In der SIRIUS-Studie und der Studie MMY3010 wird die Wirksamkeit sowie die Sicherheit und Verträglichkeit von Daratumumab als Monotherapie in einer Dosierung von 16 Milligramm (mg) / Kilogramm (kg) Körpergewicht (KG) 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.

In der SIRIUS-Studie wurden die patientenrelevanten Endpunkte zu Gesamtüberleben, Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie und Sicherheit und Verträglichkeit, sowie die klinisch relevanten Endpunkte Zeit bis zum Ansprechen, Zeit bis zum besten Ansprechen, Gesamtansprechen, Dauer des Ansprechens, und progressionsfreies Überleben (PFS) erhoben. Für den finalen Datenschnitt im Mai 2017 liegen Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, Gesamtansprechen, Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie, PFS und zur Sicherheit und Verträglichkeit vor.

Für den historischen Vergleich mit Individualdaten der IMF-Kohorte werden für die deutschen und die europäischen Patienten Analysen zu den Endpunkten Gesamtüberleben, Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie, PFS und Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) durchgeführt.

In der Studie MMY3010 wurde die Wirksamkeit durch den Endpunkt Gesamtansprechen untersucht. Weiterhin wurden die Fragebögen European Quality of Life Five Dimensions Questionnaire (EQ-5D-5L), welcher ein generisches Maß des Gesundheitsstatus darstellt, und der European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire C30 (EORTC QLQ-C30), welcher fünf funktionale Skalen (z. B. physisch, sozial, etc.) darstellt, erhoben. Diese dienen der Darlegung der Lebensqualität unter einer Monotherapie mit Daratumumab. Zentraler Aspekt der Studie MMY3010 sind außerdem Daten der Sicherheit und Verträglichkeit. Alle Daten stammen aus der Analyse vom Februar 2016. Die mediane Nachbeobachtungsdauer beträgt 2,79 Monate.

Im Folgenden werden die Ergebnisse des historischen Vergleichs mit Individualdaten der SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte dargestellt (Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse des historischen Vergleichs mit Individualdaten zwischen der SIRIUS-Studie und der IMF-Kohorte und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens

Ergebnisse des historischen Vergleichs mit Individualdaten **Daratumumab vs. patientenindividuelle Therapie**	**Zusatznutzens Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**
Mortalität	
Gesamtüberleben	
SIRIUS [a] vs. IMF-Deutschland [b] HR=0,23; (95%-KI: [0,10; 0,55]; p<0,001)	**Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt** **Ausmaß: Nicht-Quantifizierbar, mindestens Beträchtlich**
Morbidität	
Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie	
SIRIUS [a] vs. IMF-Deutschland [b] HR=0,51; (95%-KI: [0,31; 0,81]; p=0,005)	**Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt** **Ausmaß: Nicht-Quantifizierbar**
Progressionsfreies Überleben	
SIRIUS [a] vs. IMF-Deutschland [b] HR=0,88; (95%-KI: [0,39; 1,96]; p=0,754)	-
Sicherheit und Verträglichkeit	
Therapieabbruch aufgrund von UE [a]	
SIRIUS [a] vs. IMF-Deutschland [b] HR=0,15; (95%-KI: [0,04; 0,60]; p=0,007)	**Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt** **Ausmaß: Nicht-Quantifizierbar, mindestens Beträchlich**
a: finaler Datenschnitt: Mai 2017 (mediane Nachbeobachtungsdauer: 36,7 Monate) b:mediane Nachbeobachtungsdauer: 21,3 Monate HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall	

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben zählt aufgrund seiner klaren Definition und der eindeutigen und objektiven Erhebung als harter und patientenrelevanter Endpunkt. Die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist eines der primären Therapieziele in der Versorgungsrealität.

In der SIRIUS-Studie mit Daratumumab als Monotherapie erreichen die Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnittes im Mai 2017 (mediane Nachbeobachtungsdauer 36,7 Monate) ein medianes Gesamtüberleben von 18,6 Monaten (95%-KI: 13,7; 25,0), während sich aus den Behandlungsdaten der deutschen Patienten der IMF-Kohorte, die mit den bisher verfügbaren Therapieoptionen behandelt wurden, ein medianes Gesamtüberleben von 8,8 Monate (95%-KI: 5,1; 13,0) ergibt.

Die Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben zeigt für die mit Daratumumab behandelten Patienten im historischen Vergleich mit Individualdaten zwischen der SIRIUS-Studie und den Behandlungsdaten der deutschen Patienten der IMF-Kohorte eine signifikante Reduktion des Sterberisikos um 77% (HR [95%-KI]: 0,23 [0,10; 0,55]). Sensitivitätsanalysen auf den Behandlungsdaten der europäischen Patienten der IMF-Kohorte zeigen ebenfalls eine signifikante Risikoreduktion um 61% (HR [95%-KI]: 0,39 [0,24; 0,62], Variablenselektion) und um 64% (HR [95%-KI]: 0,37 [0,23; 0,59], volladjustiertes Modell).

Damit lässt sich für Daratumumab in der Monotherapie konsistent ein Überlebensvorteil nachweisen. Dieser drückt sich gegenüber den deutschen Patienten der IMF-Kohorte, die eine patientenindividuelle Therapie erhielten, in einer 77%-igen Reduktion des Sterberisikos aus. Unter Berücksichtigung der Adjustierung im historischen Vergleich mit Individualdaten weist die gezeigte Reduktion des Sterberisikos um 77% auf einen dramatischen Effekt hin. Dieser dramatische Effekt lässt sich nicht allein durch Störfaktoren erklären, sondern ist vor allem durch die bessere Wirksamkeit der Daratumumab Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie begründet.

Es zeigt sich eine große Ähnlichkeit der Baseline Charakteristika zwischen den zum historischen Vergleich herangezogenen Patientendaten. Ausserdem bestand die Möglichkeit basierend auf den Individualdaten für Unterschiede zwischen den Patientencharakteristika mit Hilfe eines multivariaten Cox Proportional Hazard-Modells zu korrigieren. Somit kann ein aussagekräftiger Vergleich zwischen der Daratumumab Monotherapie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden.

<u>Morbidität</u>

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität wird aus dem patientenrelevanten Endpunkte Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie abgeleitet. Die patientenrelevante Endpunkte EQ-5D-VAS und die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 werden lediglich deskriptiv dargestellt. Außerdem werden die klinisch relevanten Endpunkte des Ansprechens, der Zeit bis zum (besten) Ansprechen, Dauer des Ansprechens, und PFS dargestellt.

- Gesamtansprechen

Ansprechraten (≥PR/≥VGPR/≥CR): Das Ansprechen auf die Therapie ist der erste messbare Parameter einer Behandlung und gibt Auskunft über die Wirksamkeit und den Erfolg einer Therapie. Die Reduktion der Myelomzellen im Knochenmark und die damit einhergehende Verminderung der Tumorlast ist wesentlich, um die krankheitsassoziierte Morbidität und die damit verbundene Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu verringern. Aus der Reduktion der Myelomzellen folgt kausal die Verringerung der Produktion organschädigender M-Proteine.

In der SIRIUS-Studie liegt ein Gesamtansprechen (≥PR) bei 29,2% und ein ≥VGPR liegt bei 12,3% der Patienten vor. Die Ansprechrate von ≥CR liegt bei 2,8%, wobei alle drei Patienten sogar ein stringentes komplettes Ansprechen (sCR) erreicht haben. In der Studie MMY3010 liegt ein ≥PR bei 23,3%, ein ≥VGPR bei 5,5% und ein ≥CR bei 0,6% der Patienten vor.

Zeit bis zum (besten) Ansprechen: Das Ansprechen soll möglichst rasch und umfassend erfolgen, da sich mit der raschen Verringerung der Tumorlast eine schnelle Besserung der krankheitsassoziierten Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität einstellt. Somit ist die Zeit bis zum Ansprechen ein relevanter Wirksamkeitsendpunkt in der Therapie des Multiplen Myeloms. Die mediane Zeit bis zu diesem Ansprechen auf die Daratumumab-Therapie beträgt in der SIRIUS-Studie einen Monat (95%-KI: 1,0; 1,9) und die mediane Zeit bis zum besten Ansprechen 1,9 Monate (95%-KI: 1,0; 2,8).

Dauer des Ansprechens: Je länger die Zeitspanne anhält, in der die Gefahr eines Krankheitsprogresses reduziert wird, desto mehr profitiert der Patient von der Therapie. Sowohl die Art, bzw. Tiefe des Ansprechens als auch die Dauer des Ansprechens sind prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben der betroffenen Patienten (4). In der SIRIUS-Studie sprechen die Patienten im Median 7,4 Monate (95%-KI: 5,5; n. e.) auf die Therapie mit Daratumumab an.

- Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie

Die Entscheidung zum Beginn der nächsten Therapie erfolgt auf Basis der patienten- und krankheitsspezifischen Aspekte unter einer Risiko-Nutzen-Abwägung. Der Beginn der nächsten Therapie erfolgt ausschließlich, wenn eine ernsthafte Verschlechterung der Symptomatik oder Komplikationen unmittelbar droht, die von einer gravierenden Verschlechterung der Lebensqualität begleitet wird. Deshalb ist die Verlängerung der Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie ein patientenrelevanter Endpunkt, sie stellt für den Patienten den verlängerten Zeitraum mit einer niedrigen Symptomatik und stabilisierten Lebensqualität dar.

Für 87,7% der Teilnehmer der SIRIUS-Studie konnte im Rahmen des Follow-ups eine nachfolgende Behandlung im Anschluss an die Daratumumab Monotherapie dokumentiert werden. Die Analyse des Endpunkts Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie zeigt für die mit Daratumumab behandelten Patienten im historischen Vergleich mit Individualdaten zwischen der SIRIUS-Studie und den Behandlungsdaten der deutschen Patienten der IMF-Kohorte eine signifikante Reduktion des Risikos eine nachfolgende Therapie zu erhalten oder zu versterben um 49% (HR [95%-KI]: 0,51 [0,31; 0,81]). Sensitivitätsanalysen basierend auf den Behandlungsdaten der europäischen Patienten der IMF-Kohorte zeigen ebenfalls eine signifikante Risikoreduktion um 44% (HR [95%-KI]: 0,56 [0,39; 0,81], Variablenselektion) und um 43% (HR [95%-KI]: 0,57 [0,40; 0,82], volladjustiertes Modell).

Damit lässt sich für Daratumumab in der Monotherapie konsistent ein Vorteil in der Verlängerung der Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie nachweisen. Dieser drückt sich gegenüber den deutschen Patienten der IMF Kohorte, die eine patientenindividuelle Therapie erhielten, in einer 49%-igen Risikoreduktion aus.

- Progressionsfreies Überleben

In Verbindung mit dem Ansprechen auf eine Therapie stellt auch das PFS einen wichtigen Parameter dar, der Arzt und Patient als wertvoller Indikator für den Erfolg einer Therapie dient. PFS wird von der European Medicines Agency (EMA) und der U.S. Food and Drug Administration (FDA) neben der Heilungsrate und dem Gesamtüberleben als einer der primären Studienendpunkte bei Studien zu Krebstherapien gefordert (5, 6).

Bei Einschluss in die SIRIUS-Studie hatten alle Patienten einen Progress der Erkrankung. Die Länge der progressionsfreien Überlebenszeit in der SIRIUS-Studie beträgt 2,8 Monaten (95%-KI: 3,0; 5,6). Die Analyse des Endpunktes PFS zeigt im historischen Vergleich mit Individualdaten zwischen der SIRIUS-Studie und den deutschen Patienten der IMF-Kohorte einen numerischen Vorteil in der Reduktion des Risikos einen Krankheitsprogress zu erfahren oder zu versterben um 12% (HR [95%-KI]: 0,88 [0,39; 1,96]). Sensitivitätsanalysen des Risikos einen Krankheitsprogress zu erfahren oder zu versterben basierend auf den europäischen Patienten der IMF-Kohorte zeigen bei Verwendung eines Variablen-Selektionsmechanismus eine numerische Reduktion um 19% (HR [95%-KI]: 0,81 [0,58; 1,14]) und in einer Sensitivitätsanalyse mit dem volladjustierten Modell eine numerische Reduktion um 22% (HR [95%-KI]: 0,78 [0,55; 1,11]).

Die Ergebnisse zeigen, dass es trotz fehlender Unterschiede beim PFS signifikante Vorteile von Daratumumab auf das Gesamtüberleben gibt. Diese Unterschiede zwischen PFS und Gesamtüberleben lassen sich mit der vielfältigen Wirkweise von Daratumumab erklären. Auf der einen Seite hat Daratumumab auf CD38-exprimierende Myelomzellen eine direkte zytotoxische Wirkung oder es führt zur Phagozytose oder Apoptose dieser Zellen. Auf der anderen Seite führt es aber auch zu einer Depletion von CD38+-immunsupprimierenden Zellen, was zu einem Anstieg von T-Helferzellen, von zytotoxischen T-Zellen und der T-Zellfunktion führt. Ein Anstieg der Anzahl und eine Verbesserung der Funktion der T-Zellen kann zu einer verbesserten Abwehr gegenüber bestimmten Infektionen führen und Nachfolgetherapien, die auf T-Zellen angewiesen sind (IMiDs), können eine bessere Wirksamkeit entfalten.

Während bei der Beurteilung des PFS nur die direkte Wirkung von Daratumumab auf die Myelomzellen erfasst wird (also inwieweit derartige Zellen noch nachweisbar sind) spiegelt sich die Stimulierung des Immunsystems durch Daratumumab erst beim Gesamtüberleben, welches im Gegensatz zum PFS auch von Folgetherapien beeinflusst wird, wider. Dabei sind die positiven Effekte von Daratumumab auf das Immunsystem umso größer, je besser das Ansprechen von Daratumumab auf die Myelomzellen ist (55).

- EQ-5D VAS und EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Für die EQ-5D VAS und die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 werden die Veränderungen der Mittelwerte deskriptiv dargestellt. Dabei deuten die Mittelwerte zumindest auf einen Erhalt der Lebensqualität unter Daratumumab hin. Die Ergebnisauswertung der Daten hat allerdings nur eine eingeschränkte Aussagekraft, da für einen Großteil der Studienpopulation die Behandlungsdauer zu kurz war, um Aussagen über Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS und der Symptome anhand der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen zu treffen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

- EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Für die Subskala *Allgemeiner Gesundheitszustand* und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 werden die Veränderungen der Mittelwerte deskriptiv dargestellt. Dabei deuten die Mittelwerte zumindest auf einen Erhalt der Lebensqualität unter Daratumumab hin. Die Ergebnisauswertung der Daten hat allerdings nur eine eingeschränkte Aussagekraft, da für einen Großteil der Studienpopulation die Behandlungsdauer zu kurz war, um Aussagen über Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der EORTC QLQ-C30 *Allgemeiner Gesundheitszustand* und *Funktionsskalen* zu treffen.

Nebenwirkungen

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

Nahezu alle Arzneimittel üben neben erwünschten auch unerwünschte Wirkungen auf den menschlichen Körper aus. Die Bedeutung unerwünschter Ereignisse 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. Die unerwünschten Ereignisse können dabei aufgrund ihrer Symptomatik unmittelbar die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinflussen. 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.

SIRIUS

Der Anteil an Patienten mit UE von CTCAE-Grad ≥3 beträgt 67,0%. Die häufigsten UE von CTCAE-Grad ≥3 sind Anämie (23,6%), Thrombozytopenie (18,9%), Neutropenie (12,3%), Hypertonie (5,7%) sowie Hyperkalzämie (5,7%). In der SIRIUS-Studie zeigen 31,1% der Patienten SUE, wobei mit einer Häufigkeit von 4,7% eine Verschlechterung der allgemeinen körperlichen Gesundheit und mit je 3,8% Pneumonie und Hyperkalzämie am häufigsten auftreten. In der SIRIUS-Studie führten bei 4,7% bzw. 8,5% der Patienten UE zum Abbruch der Therapie bzw. zum Tod.

Die Analyse des Endpunkts Therapieabbruch aufgrund von UE zeigt für die mit Daratumumab behandelten Patienten im historischen Vergleich mit Individualdaten zwischen der SIRIUS-Studie und den Behandlungsdaten der deutschen Patienten der IMF-Kohorte eine signifikante Reduktion des Therapieabbruch-Risikos aufgrund von UE um 85 % (HR [95%-KI]: 0,15 [0,04; 0,60]). Eine Sensitivitätsanalyse basierend auf den Behandlungsdaten der europäischen Patienten der IMF-Kohorte zeigt ebenfalls eine signifikante Risikoreduktion um 75% (HR [95%-KI]: 0,25 [0,09; 0,71], Variablenselektion).

Damit lässt sich für Daratumumab in der Monotherapie konsistent ein Vorteil in der Reduktion des Therapieabbruch-Risikos aufgrund von UE nachweisen. Dieser drückt sich gegenüber den deutschen Patienten der IMF Kohorte, die eine patientenindividuelle Therapie erhielten, in einer 85%-igen Risikoreduktion aus. Unter Berücksichtigung der Adjustierung im historischen Vergleich mit Individualdaten liegt aufgrund der gezeigte Risikoreduktion um 85% ein dramatischer Effekt vor. Dieser dramatische Effekt lässt sich nicht allein durch Störfaktoren erklären, sondern ist vor allem durch die bessere Sicherheit der Daratumumab Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie begründet.

MMY3010

In der Studie MMY3010 erlitten 50,3% (mediane Nachbeobachtungsdauer 2,8 Monate) der Patienten unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 3/4. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse von CTCAE-Grad 3/4 mit einer Häufigkeit von ≥5% der Patienten, sind in der MMY3010-Studie Anämie (13,5%), Neutropenie (8,0%), Thrombozytopenie (15,2%) und Lymphopenie (6,3%).

Zusammenfassung

In der Nutzenkategorie **Mortalität** zeigt die Daratumumab Monotherapie gegenüber der Vergleichstherapie mindestens eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, insbesondere durch eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer (Reduktion des Sterberisikos um 77%). Es zeigt sich in dem Endpunkt Gesamtüberleben ein dramatischer Effekt der einen erheblichen Zusatznutzen rechtfertigen würde. Trotz der Reduzierung der Unsicherheit durch die Auswertung patientenindividueller Daten mit der Möglichkeit zur Adjustierung, bestehen aufgrund der methodischen Limitationen des historischen Vergleichs mit Individualdaten der SIRIUS-Studie und der IMF-Kohorte Unsicherheiten in der Aussagewahrscheinlichkeit. Aus den Ergebnisse und den Unsicherheiten leitet sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen mit der Ausprägung mindestens beträchtlich ab.**

Zusammenfassend zeigen die Endpunkte, die den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen in der Nutzenkategorie **Morbidität** beschreiben, eine deutliche Risikoreduktion eine Folgetherapie zu erhalten oder aufgrund eines Krankheitsprogresses zu versterben um 49%. In der Nutzenkategorie Morbidität zeigt die Daratumumab Monotherapie gegenüber der Vergleichstherapie eine Verlängerung der Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie. Trotz der Reduzierung der Unsicherheit durch die Auswertung patientenindividueller Daten mit der Möglichkeit zur Adjustierung, bestehen aufgrund der methodischen Limitationen des historischen Vergleichs mit Individualdaten der SIRIUS-Studie und der IMF-Kohorte Unsicherheiten in der Aussagewahrscheinlichkeit. Aus den Ergebnisse und den Unsicherheiten leitet sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen** ab.

In der Nutzenkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** können **keine vergleichende**n Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erbracht werden.

In der Nutzenkategorie **Nebenwirkungen** zeigt die Daratumumab Monotherapie gegenüber der Vergleichstherapie mindestens eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, insbesondere durch eine bedeutsame Vermeidung von Therapieabbrüchen aufgrund von UE (Risikoreduktion um 85%). Es zeigt sich in dem Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE ein dramatischer Effekt der einen erheblichen Zusatznutzen rechtfertigen würde. Trotz der Reduzierung der Unsicherheit durch die Auswertung patientenindividueller Daten mit der Möglichkeit zur Adjustierung, bestehen aufgrund der methodischen Limitationen des historischen Vergleichs mit Individualdaten der SIRIUS-Studie und der IMF-Kohorte Unsicherheiten in der Aussagewahrscheinlichkeit. Aus den Ergebnisse und den Unsicherheiten leitet sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht–quantifizierbaren Zusatznutzen mit der Ausprägung mindestens beträchtlich ab.**

Gesamtschau

In der Gesamtschau führt Daratumumab als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu mindestens einer bisher nicht erreichten, deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenverordnung. Es zeigen sich in den Endpunkten Gesamtüberleben und Therapieabbruch aufgrund von UE ein dramatischer Effekt der einen erheblichen Zusatznutzen rechtfertigen würde. Trotz der Reduzierung der Unsicherheit durch die Auswertung patientenindividueller Daten mit der Möglichkeit zur Adjustierung, bestehen aufgrund der methodischen Limitationen des historischen Vergleichs mit Individualdaten der SIRIUS-Studie und der IMF-Kohorte Unsicherheiten in der Aussagewahrscheinlichkeit. Aus den Ergebnisse und den Unsicherheiten leitet sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen mit der Ausprägung mindestens beträchtlich ab.**

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

Modul 4 beantwortet die Frage nach dem medizinischen Nutzen und dem Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens einer Daratumumab Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem PI und einem IMiD vorbehandelt wurden und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

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 erfolgte 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 erfolgte die Gabe einer zusätzlichen Dosis in den Wochen 1 bis 8 jeweils wöchentlich (insgesamt acht Dosen) und in den Wochen 9 bis 24 alle zwei Wochen (insgesamt acht Dosen) (7).

Vergleichstherapie

Die vom G-BA festgelegte zVT umfasst in Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel:

- eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes

Diese umfasst auch Best-Supportive-Care. Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Patientenrelevante und klinisch relevante Endpunkte

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens erfolgt anhand der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen auf Grundlage der patientenrelevanten Endpunkte.

Im Dossier werden Ergebnisse zu folgenden Endpunkten dargestellt:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Ansprechen
    - Gesamtansprechen
    - Zeit bis zum (besten) Ansprechen
    - Dauer des Ansprechens
  - Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie
  - PFS
  - EQ-5D VAS
  - EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität:
  - EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesungheitszustand
  - EORTC QLQ-C30 Funktionskalen
- Nebenwirkungen
  - Sicherheit und Verträglichkeit
    - Schwerwiegende UE (SUE)
    - Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE-Grad ≥3
    - UE, die zum Tod führten
    - Nur ergänzend nach dargestellt:
      - Jegliches UE
      - Jegliches UE mit einer Häufigkeit ≥10% (nach MedDRA Preferred Term)
      - UE CTCAE-Grad ≥3 mit einer Häufigkeit ≥5% (nach MedDRA Preferred Term)
      - SUE mit einer Häufigkeit ≥2% (nach MedDRA Preferred Term)
    - UE von besonderem Interesse
    - Therapieabbruch aufgrund von UE

Studientyp

Die wissenschaftliche Fragestellung wird auf Basis eines Vergleichs von Patienten der SIRIUS-Studie mit Behandlungsdaten von Patienten der IMF-Kohorte beantwortet. Bei der SIRIUS-Studie handelt es sich um eine einarmige, nicht-kontrollierte klinische Phase-II-Studie. Für den historischen Vergleich mit Individualdaten werden die Patienten der SIRIUS-Studie herangezogen, die mit 16 mg/kg KG Daratumumab behandelt wurden. Bei der IMF-Kohorte handelt es sich um eine retrospektiv aus Krankenakten identifizierte Kohorte von Patienten an IMF-Studienzentren in Nord- und Südamerika, Europa (inklusive Deutschland) und der Region Asien-Pazifik, für die Behandlungsdaten aus der Routineversorgung dokumentiert wurden. Unterstützend wird die Studie MMY3010 dargestellt. Dabei handelt es sich um ein sogenanntes Early Acces Programm, welches ebenfalls einer einarmigen, nicht kontrollierten klinischen Studie enspricht und den Patienten, für die keine Therapiealternative bestand, Zugang zum Wirkstoff Daratumumab gewähren sollte, solange es noch nicht kommerziell erhältlich war.

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.

Für die Auswahl von relevanten Studien für die Nutzenbewertung werden Ein- und Ausschlusskriterien zum einen für Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Daratumumab (Tabelle 4-2) und zum anderen für Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Tabelle 4-3) definiert.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	**Patienten-population**	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	Patientenpopulation nicht dem Label entsprechend	Konsistenz mit Fachinformation (7)
2	**Intervention**	Daratumumab (Monotherapie)	Intervention abweichend	Gemäß zugelassenem bewertungsgegenständlichem Anwendungsgebiet (7)
3	**Vergleichs-therapie**	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes	Vergleichstherapie abweichend	Zweckmäßige Vergleichstherapie
4	**Endpunkt(e)** [a]	Endpunkte aus den Nutzenkategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen	Keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder Nebenwirkungen 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 Ergebnis-unsicherheit 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 ereignis-gesteuert, so dass eine Mindeststudiendauer nicht praktikabel ist
7	**Sprache**	Deutsch, Englisch		
8	**Publikations-typ** [b]	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-, TREND-, STROBE- oder RECORD-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Primär-publikation, Review-Artikel, Abstract, Poster	Siehe Anforderungen in 4.2.2 der Anlage II zum 5. Kapitel VerfO G-BA

a: Operationalisierungen siehe Tabelle 4-41 und Tabelle 4-66 (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; PI: Proteasom-Inhibitor;RCT: Randomized Controlled Trial; RECORD: Reporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design; u. a.: unter anderem; VerfO: Verfahrensordnung; z. B.: zum Beispiel

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung – Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1	**Patienten-population**	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	Patientenpopulation nicht dem Label ent-sprechend	Konsistenz mit Fach-information (7)
2	**Intervention**	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus	Intervention abweichend	Suche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen historischen Vergleich mit Individualdaten
3	**Vergleichs-therapie**	Nicht relevant	Nicht zutreffend	Für den historischen Vergleich mit Individualdaten wird lediglich der Interventionsarm relevanter Studien herangezogen
4	**Endpunkt(e)[a]**	Endpunkte aus den Nutzen-kategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebens-qualität • Nebenwirkungen	Keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder Nebenwirkungenverw endet werden können	Auswahl der Nutzen-kategorien nach Vorgaben der VerfO G-BA
5	**Studientyp**	RCT und weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie		
		Randomisierte kontrollierte, klinische Studien	Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder klinisch sind	Gemäß § 5 Absatz 3 VerfO G-BA ist Ergebnis-unsicherheit bei RCT am geringsten (Evidenzklasse Ib)
		Nicht randomisierte, nicht vergleichende, klinische Studien	Nicht klinische Studien, Case Reports	Falls keine RCT identifiziert werden, wird auf die nächstmögliche verfügbare Evidenz zurückgegriffen.
		Nicht-interventionelle retrospektive Beobachtungsstudien		Falls keine Interventionsstudien identifiziert werden, wird auf die nächstmögliche verfügbare Evidenz zurückgegriffen.

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
6	**Studiendauer**	Nicht eingeschränkt, da ereignisgesteuert	Nicht anwendbar	Klinische Studien in der Onkologie sind ereignis-gesteuert, so dass eine Mindeststudiendauer nicht praktikabel ist
7	**Sprache**	Deutsch, Englisch		
8	**Publikations-typ** [b]	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-, TREND-, STROBE- oder RECORD-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Primär-publikation, Review-Artikel, Abstract, Poster	Siehe Anforderungen in 4.2.2 der Anlage II zum 5. Kapitel VerfO G-BA

a: Operationalisierungen siehe Tabelle 4-41 und Tabelle 4-66 (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; PI: Proteasom-Inhibitor; RCT: Randomized Controlled Trial; RECORD: Reporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data; 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: 19.06.2017). Diese erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Für die Recherche wurde auf der Suchoberfläche von Ovid® jeweils einzeln in den Datenbanken *MEDLINE, EMBASE* und in der Datenbank *Cochrane Clinical Trials* nach relevanten Treffern gesucht. Die Suchstrategie war jeweils in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientypen aufgebaut und wurde dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Es wurden ausschließlich in Fachzeitschriften veröffentlichte Vollpublikationen berücksichtigt. Die detaillierte Suchstrategie für die jeweilige Datenbank ist in Anhang 4-A dokumentiert.

Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Daratumumab

Es wurden getrennte Suchen für die Identifizierung randomisierter klinischer Studien und weiterer Untersuchungen durchgeführt. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien wurde der validierte und in der VerfO empfohlene *Wong-Filter*, sowie in *MEDLINE* zusätzlich der *Cochrane*-Filter verwendet (8, 9).

Suche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes

Zur Durchführung eines historischen Vergleichs wurde eine Suche für die Identifizierung klinischer Studien (sowohl randomisierte klinische Studien als auch weitere Untersuchungen) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Hierbei wurde nach Studien gesucht, in denen als Intervention oder Vergleichstherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie angewendet wurde. In die Suche einbezogen wurden Studien mit patientenindividueller Therapie, Best-Supportive-Care, sowie mit den im Anwendungsgebiet zugelassenen Substanzen Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib, Carmustin, Cyclophosphamid, Dexamethason, Doxorubicin, Interferon α-2b, Lenalidomid, Melphalan, Vincristin, Panobinostat, Prednisolon, Prednison, Elotuzumab und Ixazomib.

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 (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.

Suche nach RCT und weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für die Identifikation von relevanten Studien wurden die Studienregister *clinicaltrials.gov*, *clinicaltrialsregister.eu* (EU-CTR), *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP) und *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit der Intervention *Daratumumab* durchsucht (Suchzeitpunkt: 12.06.2017). Die Einschränkung der Suchergebnisse auf die Zielpopulation und, im Falle von RCT, auf die zweckmäßige Vergleichstherapie erfolgte im anschließenden Schritt der Selektion relevanter Studien (Abschnitt 4.2.3.4).

Suche nach RCT und weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für die Identifikation von relevanten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die Studienregister *clinicaltrials.gov*, *clinicaltrialsregister.eu*, *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP) und *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien in der Indikation *refraktäres oder rezidiviertes Multiples Myelom* durchsucht (Suchzeitpunkt: 12.06.2017). Die Einschränkung der Suchergebnisse auf die exakte Zielpopulation und die Intervention mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte im anschließenden Schritt der Selektion relevanter Studien (Abschnitt 4.2.3.4).

Die Suchstrategien entsprechen den Vorgaben der Verfahrensordnung und sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Suche nach RCT und weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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.

Suche nach RCT und weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Selektion relevanter Publikationen bzw. Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche für die zweckmäßige Vergleichstherapie 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 Selektion der Publikationen bzw. Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche für die zweckmäßige Vergleichstherapie erfolgte in einem sequenziellen Verfahren.

Studien, die als Intervention eine „patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes“ oder „Best-Supportive-Care“ enthielten, wurden eingeschlossen, sofern sämtliche weitere Kriterien zum Einschluss erfüllt waren. Studien bzw. Vollpublikationen von Studien mit einer für das Anwendungsgebiet zugelassenen Einzel- oder Kombinationstherapie wurden im Volltext bzw. auf der Internetseite des jeweiligen Studienregisters dahingehend überprüft, ob ein Hinweis auf eine patientenindividuelle Therapie vorlag. Dies konnte zum Beispiel die Kombination des jeweiligen Arzneimittels mit zugelassenen Wirkstoffen nach Maßgabe des Arztes oder die patientenindividuelle Verwendung von supportiven Arzneimitteln mit therapeutischer Wirkung betreffen. Wurde kein Hinweis auf eine patientenindividuelle Therapie oder Best-Supportive-Care gefunden, wurden diese Studien ausgeschlossen.

Studien, die im zweiten Selektionsschritt ausgeschlossen wurden, sind in Anhang 4-C und Anhang 4-D entsprechend gekennzeichnet.

Bezüglich des Studientyps wurde zusätzlich in einer hierarchischen Weise selektiert. Primär wurde nach Interventionsstudien bzw. Vollpublikationen von Interventionsstudien gesucht. Wurden keine Interventionsstudien gefunden, die den Einschlusskriterien entsprachen, wurde auf retrospektive Beobachtungsstudien zurückgegriffen, die die nächstbeste verfügbare Evidenz darstellen.

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.

Mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F wurden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene gemäß der vom G-BA oben beschriebenen Vorgaben extrahiert und dokumentiert. Diese wurden dann zur Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studie herangezogen.

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte auf Studien- und Endpunktebene.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In diese Beurteilung flossen Aspekte des Studiendesigns, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Studienteilnehmern und Behandlern ein. Zudem wurde untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorliegen. Hierzu wurden die Angaben im Studienprotokoll, im Studienbericht und im Registerbericht verglichen. Um weitere Verzerrungen zu erkennen, wurden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen (Alter, Geschlecht, Konstitution, Begleiterkrankungen und -behandlungen) bewertet. Die Transparenz der Beschreibung der Methodik und Studiendurchführung, auch von Interimsanalysen- und ggf. nachträgliche Änderungen hierzu, wurden beurteilt. Ausgehend von dieser Bewertung wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in *niedrig* oder *hoch* eingestuft. Eine Einteilung in *niedrig* wird vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden sind, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene wurden Aspekte u. a. zur Verblindung der Endpunkterheber, zur Umsetzung des ITT-Prinzips, zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung des Endpunkts und sonstige potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial wird als *niedrig* eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen finden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

Kategorisierung der Ergebnissicherheit

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials erfolgt auf Studien- und Endpunktebene eine Kategorisierung der Ergebnissicherheit in *hoch*, *mäßig* und *gering*. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit. Bei randomisierten Studien mit hohem Verzerrungspotenzial wird von einer mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit ausgegangen. Nicht randomisierten vergleichenden Studien wird eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeordnet. Im Anschluss wird die Evidenz für jeden vordefinierten Endpunkt mit *Beleg*, *Hinweis* oder *Anhaltspunkt* bewertet, um abschließend die Beleglage für den Zusatznutzen in Anlehnung an das Methodenpapier des IQWiG (10) ableiten zu können.

Tabelle 4-4: Anforderungen an die Aussage zur Beleglage

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥2			
			homogen	heterogen		
			Meta-Analyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte		
				deutlich	mäßig	nein
qualitative Ergebnis-sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	-
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	-
	gering	-	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	-	-
Quelle: (10)						

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-Statements[3] 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 SIRIUS-Studie sowie der Studie MMY3010 zu Daratumumab werden anhand der Items 2 bis 22 des TREND-Statements 2004 in Anhang 4-E beschrieben.

Für den historischen Vergleich mit Individualdaten werden Daten der IMF-Kohorte, einer bezüglich der eingeschlossenen Patienten der SIRIUS-Studie entsprechenden, retrospektiv aus Krankenakten identifizierten Patientenkohorte, analysiert. Die Beschreibung der IMF-Kohorte in Anhang 4-E erfolgt anhand der Items 1 bis 22 des RECORD-Statements, einer Erweiterung des STROBE-Statements für die Darstellung von Routinedaten in Beobachtungsstudien (2). Sowohl beim TREND- als auch RECORD-Statement werden 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 4-13, Tabelle 4-14 und Tabelle 4-15 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.

4.2.5.2.1 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)
- Zeit seit der Erstdiagnose des Multiplen Myeloms
- Anzahl Vortherapien, Art der Vortherapie (PI, Bortezomib, Carfilzomib, IMiD, Pomalidomid, Lenalidomid, Thalidomid, PI und IMiD sowie Autologe Stammzelltransplantation [Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT])
- Refraktärität (nur PI, Bortezomib, Carfilzomib, nur IMiD, Pomalidomid, Lenalidomid, Thalidomid, PI und IMiD sowie letzte Therapie)
- Anteil Plasmazellen im Knochenmark

4.2.5.2.2 Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte und deren Operationalisisierung

Gemäß § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) besteht der Nutzen eines Arzneimittels in einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt. Entscheidend ist daher, welche therapeutischen Ziele erreicht werden sollen. Diese sind indikations-, krankheits- und patientenspezifisch.

Im Verlauf des Multiplen Myeloms breiten sich genetisch veränderte Plasmazellen (Myelomzellen) unkontrolliert im Knochenmark aus und verdrängen die normale Blutbildung. Der Mangel an Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten führt u. a. zu Anämie, Fatigue, Blutungsneigung und Infektanfälligkeit. Diese Symptome schränken im Wesentlichen den Alltag der Patienten ein. Myelomzellen produzieren unkontrolliert monoklonale Proteine (M-Protein), die sich in den Organen und Nerven ablagern und zu Organschäden und -versagen führen. Myelomzellen stimulieren außerdem die knochenabbauenden Osteoklasten. Die dadurch entstehenden Knochenläsionen führen zu Schmerzen und Knochenbrüchen. Der Vermeidung dieser Schäden durch die Senkung der Tumorlast möglichst durch Beseitigung der Myelomzellen und ihrer M-Protein-Produktion kommt deshalb zentrale Bedeutung zu.

Bei der rezidivierend und tödlich verlaufenden Erkrankung des **Multiplen Myeloms** bestehen die Ziele einer Therapie nicht nur in der Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie der Verbesserung des Gesundheitszustandes oder der Lebensqualität, sondern auch in der Linderung und vor allem auch der Verhinderung klinischer Myelom-Symptome (11). **In der modernen Rezidivtherapie des Multiplen Myeloms ist es daher ein Ziel, frühzeitig in den Krankheitsverlauf einzugreifen und ernste Komplikationen zu verhindern.**

Mortalität

- **Gesamtüberleben**

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens, d. h. die Verzögerung des Ereignisses *Tod*, 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) (12). Die Verlängerung des Überlebens stellt nicht nur in der Onkologie ein essentielles Therapieziel dar. Die Validität dieses Endpunktes ist uneingeschränkt gegeben.

In der SIRIUS-Studie wurde das Gesamtüberleben als die Zeit vom Datum der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Datum des Todes jeglicher Ursache operationalisiert. In der IMF-Kohorte war der Zeitpunkt T_0 für einen Patienten als der Zeitpunkt definiert, an dem sämtliche Kriterien für den Einschluss in die Kohorte erfüllt waren. Das Gesamtüberleben war für jede Therapielinie nach T_0 eines Patienten definiert als der Zeitraum vom Start der Therapielinie bis zum Tod des Patienten unabhängig von der Todesursache.

Morbidität

Die relevanten körperlichen Schädigungen durch das Multiple Myelom sind neben der Folge der Verdrängung der gesunden Blutbildung (Anämie, Infektionsneigung, Blutungsneigung) auch Osteolysen als Ursache für Knochenbrüche und -schmerzen, Niereninsuffizienz bis hin zum vollständigen Nierenversagen sowie Herzrhythmusstörungen bis hin zu Herzversagen aufgrund von M-Proteinablagerungen in den Organen. Heutige Therapiestrategien zielen darauf ab, diese belastende Symptomatik gänzlich zu vermeiden.

Im Folgenden werden die einzelnen Endpunkte der Morbidität dargestellt:

- **Ansprechen**

Das Ansprechen auf die Therapie misst die Reduktion der Myelomzellen im Knochenmark und ist der frühest messbare Erfolg einer Behandlung. Es gibt Auskunft über die Wirksamkeit und Prognose einer Therapie und ist relevant für die Steuerung der Therapiestrategie. Die Reduktion der Myelomzellen bzw. deren Verschwinden bildet sich primär in einer Senkung des M Proteins in Blut oder Serum ab. Die Zeit bis zum Ansprechen, die Dauer des Ansprechens und vor allem die Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie sind damit höchst relevant für Therapieentscheidungen. Die Tiefe des Ansprechens ist durch eine möglichst große Verringerung der Myelom-bedingten Symptomatik direkt für den Patienten spürbar und zeigt sich zudem als prognostischer Faktor eines verzögerten Krankheitsprogresses und damit eines späteren Versterbens. Das verminderte Sterberisiko steht als patientenrelevanter Endpunkt in direktem Zusammenhang mit der Tiefe des Ansprechens (4, 13). Das Ansprechen ist in der zur Bewertung herangezogene relevante Studie SIRIUS operationalisiert als der Anteil der Studienteilnehmer, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation gemäß den IMWG-Kriterien (14-16) als bestes Ansprechen ein partielles Ansprechen oder besser erreicht haben.

Diese Kriterien sind international anerkannt und werden in der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) empfohlen (17).

Das Ansprechen soll möglichst rasch und umfassend erfolgen. Somit ist die Zeit bis zum Ansprechen ein zusätzlicher relevanter Wirksamkeitsendpunkt in der Therapie des Multiplen Myeloms.

Ein Ansprechen ist mit einer Senkung der Tumorlast, der komplikationsauslösenden Substanzen im Blut und somit einer Senkung der krankheitsspezifischen Ereignisse verbunden. Je länger die Zeitspanne, in der die Gefahr eines Fortschreitens der Erkrankung reduziert wird, anhält, desto mehr profitiert der Patient. Deshalb ist die Dauer des Ansprechens auch ein Beleg für die Wirkung der Therapie und ein essentielles Therapieziel in der Behandlung des Multiplen Myeloms. Sowohl die Art bzw. Tiefe des Ansprechens als auch die Dauer des Ansprechens sind prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben der betroffenen Patienten (4) und essentiell für die Ausrichtung weiterer Therapieoptionen des Patienten. Die Dauer des Ansprechens wird in der zur Bewertung herangezogene relevante Studie SIRIUS identisch operationalisiert als Zeit zwischen der ersten Dokumentation des Ansprechens bis zum ersten Nachweis von Krankheitsprogress (PD), oder Tod infolge eines Krankheitsprogresses, je nachdem, was früher eintrat. Ansprechen und Krankheitsprogress sind gemäß den IMWG-Kriterien definiert (14-16).

- **Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie**

Ein zentrales Ziel in der Behandlung von Patienten mit einem rezidivierten Multiplen Myelom ist es mit Hilfe einer wirksamen und verträglichen Therapie den Eintritt von körperlichen Schädigungen wie z. B. Organversagen, Knochenbrüchen, Infektionen und die Gefahren eines anämischen Zustandes zu verhindern. Die Klinik des Multiplen Myeloms kann sich patientenindividuell hinsichtlich der Geschwindigkeit des Fortschreitens, der jeweiligen Ausprägung und Lokalisation der Myelomherde im Körper und der Ausprägung der Symptomatik (z. B. Osteolysen, Nierenschädigung, Anämie oder Weichteilmanifestation), der Lokalisation von Läsionen (z. B. im Halswirbel, dem Schädel, in den Extremitäten), der Patientenbelastung (Fatigue, psychische Belastung) und der z. T. lebensgefährdenden Komplikationen (z. B. Sepsis als Folge der erhöhten Infektanfälligkeit und Herzrhythmusstörungen bis zum Herzstillstand aufgrund von Hyperkalzämien) sehr unterscheiden.

Bei der patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Abwägung einer erneuten Therapie soll ein absehbarer bevorstehender patientenrelevanter Schaden durch drohende Komplikationen oder einer Verschlechterung der Lebensqualität berücksichtigt werden. Allerspätestens bei einer Manifestation von fortgeschrittenen Organschäden muss eine neue Therapie begonnen werden (14-16, 18, 19). Insofern entspricht die Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie der Zeit bis zum erfolgten oder unmittelbar drohenden Auftreten von Komplikationen oder zur erfolgten oder unmittelbar drohenden Verschlechterung der Symptome oder Lebensqualität und ist als patientenrelevant zu betrachten.

Daher ist die Verlängerung der Zeit zum Beginn der nachfolgenden Therapie ein patientenrelevanter Endpunkt, denn sie stellt den verlängerten Zeitraum einer niedrigen Symptomatik und stabilisierten Lebensqualität des Patienten dar.

Der Endpunkt Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie wurde in der zur Bewertung herangezogenen relevanten SIRIUS-Studie operationalisiert als Zeitspanne von der ersten Daratumumab-Gabe bis zur ersten Gabe der nachfolgenden Therapie. Tod wurde ebenfalls als Ereignis gewertet. Patienten, die bis zum Datenschnitt keine nachfolgende Therapie erhalten oder nicht mehr erfasst wurden („lost-to-follow-up“), wurden zum Zeitpunkt des letzten bekannten Überlebenszeitpunktes zensiert.

In der IMF-Kohorte wird für jede Therapielinie eines Patienten nach T_0 die Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie definiert als Zeitspanne vom Start der aktuellen Therapielinie bis zum Zeitpunkt der ersten Gabe der nachfolgenden Therapie. Tod wurde ebenfalls als Ereignis gewertet. Patienten, die bis zum Datenschnitt keine nachfolgende Therapie erhalten oder nicht mehr erfasst werden („lost-to-follow-up“), werden zum Zeitpunkt des letzten bekannten Überlebenszeitpunkts zensiert.

- **Progressionsfreies Überleben (PFS)**

Sowohl das Ansprechen als auch das PFS sind wichtige Parameter, die dem Arzt und dem Patienten als Indikator für den Erfolg einer Therapie dienen. PFS ist ein kombinierter Endpunkt aus den Nutzenkategorien Mortalität und Morbidität (Ansprechen). PFS wird von der EMA und der FDA neben der Heilungsrate und dem Gesamtüberleben als einer der primären Studienendpunkte bei Studien zu Krebstherapien gefordert (5, 6). Für die DGHO ist PFS insbesondere klinisch relevant, da es auch bei Studien mit kleinen Fallzahlen oder einer kurzen Studiendauer robuste Aussagen über die Effektivität einer Therapie ermöglicht (20).

Als Progress definiert die IMWG den Anstieg der M-Proteinkonzentration im Serum oder Urin und/oder der Anzahl der Plasmazellen im Knochenmark, der Entstehung oder Vergrößerung bestehender Knochenläsionen (Osteolysen) oder von Weichteilmanifestationen sowie der Entwicklung einer Hyperkalzämie (14-16).

PFS wird in der Studie SIRIUS operationalisiert als Zeitspanne von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Nachweis eines Krankheitsprogresses gemäß den IMWG-Kriterien (14-16) oder Tod, je nachdem, was zuerst eintrat.

In der IMF-Kohorte erfolgt die Operationalisierung des Endpunktes PFS für jede Therapielinie nach T_0 eines Teilnehmers durch die Erfassung der Zeitspanne vom Start der Therapielinie bis zum Krankheitsprogress oder Tod, je nachdem was zuerst auftritt.

- **EQ-5D VAS**

Der EQ-5D ist ein allgemeiner, krankheitsübergreifender, standardisierter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität und setzt sich aus fünf Fragen zu verschiedenen Aspekten zur Beurteilung der Lebensqualität zusammen (Mobilität, die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen und Angst/Niedergeschlagenheit). Das Instrument besteht aus zwei Teilen. Der erste Teil enthält fünf Fragen mit je fünf Antwortmöglichkeiten (EQ-5D-5L). Die Antworten werden anhand standardisierter Berechnungsvorgaben in einen Indexwert umgerechnet. Der zweite Teil bildet eine visuelle Analogskala, die wie ein Thermometer gestaltet ist und deren Werte senkrecht angeordnet sind. Auf dieser Skala haben die Befragten die Möglichkeit, ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 100 (bester Gesundheitszustand) bis 0 (schlechtester Gesundheitszustand) selbst einzuschätzen. Es liegen für den EQ-5D in zahlreichen Indikationen und Bevölkerungsgruppen (nach Geschlecht, Alter und Nationalität) Normwerte vor, die eine objektive Interpretation der Ergebnisse gewährleisten (21). Der EQ-5D wird als weitverbreitetes, valides generisches Instrument zur Messung der Lebensqualität anerkannt (22). Somit ist der EQ-5D ein verlässliches Messinstrument.

Die EQ-5D VAS ist einfach in der Handhabung, validiert und sensitiv für Änderungen und ausreichend verlässlich zur Unterscheidung von verschiedenen Patientenpopulationen (21).

In der Studie MMY3010 werden die Ergebnisse des Gesundheitszustandes anhand des EQ-5D-5L folgendermaßen erfasst und ausgewertet:

- Erhebung:
  während der Screening-Phase, am Vortag von Tag 1 von Zyklus 1, 2, 3 und 6 und jedem zweiten folgenden Zyklus und zum Ende der Behandlung (30 (+/-7) Tage nach der letzten Studienmedikation)
- Auswertung:
  Mittlere Veränderung zu Baseline (EQ-5D VAS)

- **EORTC QLQ-C30**

Der EORTC QLQ-C30 ist ein mehrdimensionales, spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur Messung der Lebensqualität und der krankheitsbezogenen Symptome. Der EORTC QLQ-C30 umfasst 30 Einzelfragen, aus denen 15 Skalen abgeleitet werden: Fünf funktionale Skalen (physische Funktion, Rollenfunktion, emotionales Befinden, soziale Funktion, kognitive Funktion), welche der Lebensqualität zuzuordnen sind, eine globale Skala zum allgemeinen Gesundheitsstatus, die ebenfalls der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zuzuordnen ist, sowie drei multi-Item Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz) und sechs single-Item Symptomskalen (Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe, finanzielle Schwierigkeiten), die den krankheitsbezogenen Symptomen (Morbidität) zuzuordnen sind. Den Skalen werden anhand des EORTC QLQ-C30 Scoring Manuals Punkte zwischen 0 und 100 zugeteilt. Eine höhere Punktzahl entspricht einer Verbesserung in den Funktionsskalen und im allgemeinen Gesundheitszustand bzw. einer Verschlechterung in den Symptomskalen (23).

In der zugrundeliegenden Validierungsstudie wurde für den EORTC QLQ-C30 bei der Beantwortung fast aller Items eine Übereinstimmung zwischen Studiendurchführenden und Patienten beobachtet (24). Die mediane Übereinstimmung über alle Items sowie das mediane Kappa betrug 0,85. Kappa ist ein Koeffizient, mit dem die Übereinstimmung nominaler Skalen gemessen werden kann (25). Damit sind die Werte dieser Validierungsstudie als hoch einzuschätzen. Dies unterstreicht die Validität des EORTC QLQ-C30 (24). Die Test-Retest Reliabilität des EORTC QLQ-C30 wurde in einer Studie nachgewiesen (26).

In der Studie MMY3010 werden die Ergebnisse des Gesundheitszustandes anhand des EORTC QLQ-C30 folgendermaßen erfasst und ausgewertet:

- Erhebung:
  während der Screening-Phase, am Vortag von Tag 1 von Zyklus 1, 2, 3 und 6 und jedem zweiten folgenden Zyklus und zum Ende der Behandlung (30 (+/-7) Tage nach der letzten Studienmedikation)
- Auswertung:
  Mittlere Veränderung zu Baseline

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- **EORTC QLQ-C30**

Für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden der allgemeine Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 herangezogen. Die Beschreibung des Erhebungsinstruments und der Validierung erfolgt unter der Nutzenkategorie Morbidität.

Nebenwirkungen

Nahezu alle Arzneimittel üben neben erwünschten auch unerwünschte Wirkungen auf den menschlichen Körper aus. Die Bedeutung unerwünschter Ereignisse 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.

Die unerwünschten Ereignisse können dabei aufgrund ihrer Symptomatik unmittelbar die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinflussen. 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 Ereignisse werden in der SIRIUS-Studie als unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (Treatment-Emergent Adverse Event, TEAE) erfasst. Dies beinhaltet UE von dem Zeitpunkt der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zu 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation bzw. bis zum Tag vor Beginn einer nachfolgenden Therapie, je nachdem, was früher eintrat, oder jegliches UE, das unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens auf die Studienmedikation zurückgeführt werden kann. UE mit fehlendem oder teilweise fehlendem Eintrittszeitpunkt werden als unter Behandlung eingestuft sofern der Eintrittszeitpunkt nicht vor der ersten Dosis der Studienmedikation oder nicht 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation festgelegt werden kann.

In der Studie MMY3010 werden unerwünschte Ereignisse ebenfalls als TEAE erfasst. Dies beinhaltet UE von dem Zeitpunkt der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation bzw. bis zum Tag vor Beginn einer nachfolgenden Therapie, je nachdem, was früher eintritt, oder jegliches UE, das unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens auf die Studienmedikation zurückgeführt werden kann. UE mit fehlendem oder teilweise fehlendem Eintrittszeitpunkt werden als unter Behandlung eingestuft sofern der Eintrittszeitpunkt nicht vor der ersten Dosis der Studienmedikation oder nicht 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation festgelegt werden kann. Desweiteren wird bei der Beschreibung der Sicherheit und Verträglichkeit für beide Studien die Bezeichnung UE im Sinne der jeweiligen Definition von TEAE verwendet.

In der SIRIUS-Studie und in der Studie MMY3010 wurden unerwünschte sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gemäß MedDRA (SIRIUS: Version 17.0, MMY3010: Version 18.0) System and Organ Class (SOC) und Preferred Term kodiert und der Schweregrad nach den NCI-CTCAE (Version 4.03) klassifiziert. Die Klassifizierung und die Kodierung entsprechen somit den internationalen Standards und sind validiert.

Für die Patienten der IMF-Kohorte wurden für jede Therapielinie nach T_0 die Gründe für einen Therapieabbruch via Freitextfeld im Erfassungsbogen dokumentiert. Anhand der dokumentierten Gründe wurden Therapielinien identifiziert, in denen UE der Grund für einen Therapieabbruch waren. Eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes oder der Nierenfunktion wurden grundsätzlich als Myelom-bedingt gewertet und gingen genau wie Therapielinien ohne dokumentierten Abbruchgrund zensiert in die Analyse mit ein.

4.2.5.2.3 Erläuterungen zur Verwendung der statistischen Methodik

Historischer Vergleich mit Individualdaten

Für die IMF-Kohorte stehen für den historischen Vergleich individuelle Patientendaten (IPD) zur Verfügung. Das Datum, an dem ein Patient die Kriterien für den Einschluss in die Kohorte erfüllte, wurde als Zeitpunkt null (T_0) definiert. Jede weitere Therapielinie nach T_0 wurde dokumentiert. Somit kann ein Patient der IMF-Kohorte mit mehreren Therapielinien in die im Folgenden beschriebenen Analysen eingehen, wobei für jede Therapielinie die Charakteristika des Patienten zum Startzeitpunkt der jeweiligen Therapielinie für die Analysen verwendet wurden.

Für den Vergleich mit der SIRIUS-Studie wurden aus der IMF-Kohorte in der Hauptanalyse nur die Behandlungsdaten der deutschen Patienten berücksichtigt. Für Sensitivitätsanalysen wurden zudem die Behandlungsdaten der europäischen Patienten herangezogen, wobei die deutschen Patienten auch in der Analyse der europäischen Patienten enthalten sind. Außerdem wird in allen Analysen eine Einschränkung auf die im Jahr 2015 in Deutschland für die Behandlung des Multiplen Myeloms zugelassenen Medikamente vorgenommen.

Vergleichende Analysen zwischen der SIRIUS-Studie und Behandlungsdaten aus der IMF-Kohorte erfolgen für die Endpunkte Gesamtüberleben, Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie, PFS und Therapieabbruch aufgrund von UE. Für alle Endpunkte wurden Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Das mediane Gesamtüberleben, die mediane Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie, die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod (PFS) und die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE werden mittels der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.

Da es sich bei dem Vergleich zwischen der SIRIUS-Studie und der IMF-Kohorte um einen historischen Vergleich mit Individualdaten handelt, müssen etwaige Unterschiede bzgl. wichtiger Patientencharakteristika in der Analyse der Endpunkte berücksichtigt werden, um eine Verzerrung der Ergebnisse zu minimieren. Ein Vorteil bei der vorliegenden Analyse ist, dass individuelle Patientendaten zur Verfügung stehen. Somit kann für Unterschiede zwischen den jeweiligen Patientenpopulationen im statistischen Modell korrigiert werden. Entsprechend erfolgte die Berechnung von adjustierten Hazard-Ratios und zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen mittels multivariaten Cox-Proportional Hazard Modellen.

Für die Auswahl der Kovariablen im statistischen Modell wurde ein schrittweiser Selektions-Algorithmus verwendet, der standardmäßig in der SAS Prozedur PHREG implementiert ist (27). Als Auswahl für die Kovariablen stehen Studienzughörigkeit, Alter, Geschlecht, Albumin, β2-Mikroglobulin, Pomalidomid Vortherapie, Carfilzomib Vortherapie, Anzahl Therapielinien, Refraktäritätsstatus zur Verfügung. Für die Regression-Analysen wurden die Variablen folgendermaßen kategorisiert:

- Alter: <60 Jahre, 60-74 Jahre, ≥75 Jahre
- Geschlecht: männlich, weiblich
- Albumin: <3,5 g/L, ≥3,5 g/L, fehlender Wert
- β2-Mikroglobulin: <3,5 g/L, 3,5-5,5 g/L, >5,5 g/L, fehlender Wert
- Pomalidomid Vortherapie: ja, nein
- Carfilzomib Vortherapie: ja, nein
- Therapielinie: 3-4, 5-6, ≥7
- Refraktärität: doppelt refraktär, dreifach refraktär, vierfach refraktär

Eine Übersicht der Baseline-Charakteristika der SIRIUS-Population und der deutschen Population der IMF-Kohorte hinsichtlich der oben genannten Variablen findet sich in Tabelle 4-37.

Da die Variable Studienzugehörigkeit (SIRIUS-Studie vs. IMF-Kohorte) bei der Analyse der einzelnen Endpunkte jeweils den Daratumumab-Effekt schätzt, wurde sie fest für jedes Modell vorgegeben. Weitere Kovariablen wurden in einem schrittweisen Selektions-Verfahren (PHREG Option *selection=stepwise*) mit einem p-Wert *cut-off* von 0,15 in das statistische Modell eingeschlossen (PHREG Option: *slentry=0.15*) bzw. ausgeschlossen (PHREG Option: *slstay=0.15*) (27).

Das aus dem Selektions-Verfahren resultierende Modell diente dann für die Berechnung des adjustierten HRs mit zugehörigem 95%-KI. Die Verwendung des Selektions-Verfahrens führt dazu, dass bei den vergleichenden Analysen mit den Behandlungsdaten der deutschen und europäischen Patienten und für die verschiedenen Endpunkte jeweils unterschiedliche Kovariablen im multivariaten Modell für die Berechung der adjustierten HRs betrachtet werden. Diese werden für jedes Modell in der Legende der entsprechenden Ergebnistabelle angegeben.

Da von einzelnen Patienten der IMF-Kohorte mehrere Therapielinien in die Auswertung einfließen können, wird für die Schätzung der Kovarianz-Matrix eine robuste „Sandwich-Methode“ verwendet (PHREG Option *COVS*). Hierdurch werden die korrelierten Beobachtungen in der Analyse berücksichtigt. Dies führt zu einer konservativen Schätzung von Standardfehlern und 95%-Konfidenzintervallen (28).

Aus dem statistischen Verfahren erhält man für die Variablen im Modell Parameter-Schätzwerte, die den Effekt der jeweiligen Variablen auf den analysierten Endpunkt darstellen. Im Fall von Cox-Regressionsmodellen lassen sich aus diesen Parametern z. B. Hazard Ratios berechnen. Diese Parameter-Schätzwerte können auch verwendet werden, um für festgelegte Ausprägungen der Variablen im statistischen Modell Überlebensraten vorherzusagen (PHREG *BASELINE* Befehl zusammen mit der *COVARIATES* Option). Dies wird genutzt, um mit den Daten der IMF-Kohorte Überlebenszeitkurven zu konstruieren, die den Verhältnissen einer Patienten-Kohorte wie der IMF-Kohorte unter Hinzunahme des Daratumumab-Effektes darstellen (29, 30).

Für einen betrachteten Endpunkt werden dazu unter Verwendung der Parameter-Schätzwerte des durch den oben beschriebenen Variablen-Selektionsmechanismus erhaltenen Modells für die dokumentierten Therapielinien der Patienten der IMF-Kohorte Überlebensraten zu den Ereigniszeitpunkten geschätzt, wobei auch der Daratumumab-Behandlungseffekt mit eingerechnet wird. Anschließend werden die so erhaltenen Überlebensraten zu jedem Ereigniszeitpunkt gemittelt und graphisch dargestellt (29, 30).

Anders als der naive Vergleich der Ereigniszeitanalysen in einer Kaplan-Meier-Kurve, handelt es sich bei den so konstruierten Kurven um adjustierte Ereigniszeitkurven. Diese korrespondieren deshalb mit den adjustierten Hazard Ratios aus den Cox Proportional Hazard-Modellen und werden deshalb zur Visualisierung der adjustierten HRs im Ergebnisteil für die Endpunkte verwendet, für die ein Vergleich mit der IMF-Kohorte durchgeführt wurde. Die sich aus den vorhergesagten Überlebenskurven der IMF-Kohorte mit Daratumumab-Behandlungseffekt ergebenden medianen Zeiten bis zum betrachteten Ereignis werden ebenfalls angegeben.

Für die Analysen wurde SAS in der Version 9.4 verwendet. Der verwendete SAS-Code ist in Modul 5 hinterlegt.

4.2.5.2.4 Analysierte Patientenpopulationen

Analysen in der IMF-Kohorte wurden mit Behandlungsdaten der deutschen und europäischen Patienten durchgeführt. Außerdem wurden nur Behandlungsdaten von Therapielinien berücksichtigt, die in Deutschland zugelassene Substanzen zur Behandlung des Multiplen Myeloms im betrachteten Anwendungsgebiet beinhalteten. Tabelle 4-5 beschreibt die durch die verschiedenen Auswahlkriterien generierten Studienpopulationen. Da von einem Patient der IMF-Kohorte mehrere Therapielinien in die Analyse einfließen konnten, werden in der Tabelle sowohl die Anzahl der Patienten, als auch die Anzahl der Therapielinien angegeben.

Tabelle 4-5: Populationen in der IMF-Kohorte

Studienpopulation	**N (Patienten)**	**N (Therapielinien)**
IMF gesamt	543	
IMF gesamt mit Therapien nach Aufnahme in die Kohorte	462	970
IMF Europa	318	
IMF Europa in D zugelassene Substanzen	234	338
IMF Deutschland		
IMF Deutschland in D zugelassene Substanzen	28	54
D: Deutschland; IMF: International Myeloma Foundation Quelle: (3, 31)		

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[4] 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 verwendet[5] werden.

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] 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.

Eine Meta-Analyse wird aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns und der daraus resultierenden erheblichen Unterschiede in der Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer zwischen den eingeschlossenen Studien MMY3010 und SIRIUS als nicht sinnvoll erachtet.

In der SIRIUS-Studie beträgt die mediane Nachbeobechtungszeit zum finalen Datenschnitt 36,7 Monate (31). Zum Zeitpunkt des dritten Datenschnitts mit Cut off-Datum November 2016 haben die Studienteilnehmer im Mittel 13,9 Daratumumab-Infusionen erhalten und wurden über 6,8 Zyklen behandelt (32). In der MMY3010-Studie beträgt die Nachbeobachtungszeit im Median 2,8 Monate. Über 2,8 Zyklen erhielten die Teilnehmer im Mittel 8,1 Daratumumab-Infusionen (33).

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.

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

Für den historischen Vergleich mit Individualdaten von Daratumumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (SIRIUS-Studie vs. IMF-Kohorte) werden für die Endpunkte *Gesamtüberleben*, *progressionsfreies Überleben*, *Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie* sowie *Therapieabbruch aufgrund von UE* Sensititivitätsanalysen durchgeführt.

In der Hauptanalyse werden die Ergebnisse der SIRIUS-Studie mit den Behandlungsdaten der Patienten der deutschen IMF-Zentren verglichen, wobei nur solche Therapielinien der IMF-Kohorte berücksichtigt werden, die in Deutschland für die Myelombehandlung im Anwendungsgebiert zugelassen sind. Hierzu wurde ein multivariates Cox Proportional Hazard-Modell mit schrittweiser Selektion der Kovariablen berechnet.

Zur Überprüfung der Robustheit des Modells werden für die oben genannten Endpunkte jeweils zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

- Vergleich der SIRIUS-Studie mit den Behandlungsdaten der Patienten, die an europäischen Zentren behandelt wurden (inkl. Deutschland). Patienten müssen mit in Deutschland zur Therapie des Multiplen Myeloms zugelassenen Substanzen behandelt worden sein. Berechnung von adjustierten Hazard Ratios mittels eines Cox Proportional Hazard-Modells mit schrittweiser Selektion der Kovariablen.

- Vergleich der SIRIUS-Studie mit den Behandlungsdaten der Patienten, die an europäischen Zentren behandelt wurden (inkl. Deutschland). Patienten müssen mit in Deutschland zur Therapie des Multiplen Myeloms zugelassenen Substanzen behandelt worden sein. Berechnung des Hazard Ratios anhand eines volladjustierten Cox Proportional Hazard-Modells.

Tabelle 4-6: Sensitivitätsanalysen für den historischen Vergleich mit individuellen Patientendaten

Szenario	**Primäre Analyse**	**Sensitivitätsanalyse**
IMF-Kohorte		
Gesamtüberleben, PFS, Zeit bis zum Beginn einer neuen Therapie, Therapieabbruch aufgrund von UE		
Studienpopulation, Regressionsmodell	Vergleich von SIRIUS-Studie mit Behandlungsdaten von Patienten der deutschen IMF-Zentren, Cox Proportional Hazard-Modell mit schrittweiser Selektion der Kovariablen	Vergleich von SIRIUS-Studie mit Behandlungsdaten von Patienten der europäischen IMF-Zentren, Cox Proportional Hazard-Modell mit schrittweiser Selektion der Kovariablen
Studienpopulation, Regressionsmodell	Vergleich von SIRIUS-Studie mit Behandlungsdaten von Patienten der deutschen IMF-Zentren, Cox Proportional Hazard-Modell mit schrittweiser Selektion der Kovariablen	Vergleich von SIRIUS-Studie mit Behandlungsdaten von Patienten der europäischen IMF-Zentren, volladjustiertes Cox Proportional Hazard-Modell
IMF: International Myeloma Foundation; PFS: progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); UE: Unerwünschtes Ereignis Quelle: (31)		

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.

Wenn Endpunkte betrachtet werden, die nur für die SIRIUS-Studie vorliegen, werden die im SIRIUS-Studienprotokoll für die Effektivitätsendpunkte prä-spezifizierten Subgruppen analysiert und Ergebnisse für die Endpunkte in den jeweiligen Kategorien der Subgruppe präsentiert. Hierbei wird der finale Datenschnitt der SIRUS Studie dargestellt. Eine Effektmodifikation kann in diesem Fall nicht untersucht werden. Die in den Ergebnistabellen dargestellten p-Werte geben an, inwieweit sich die Ergebnisse innerhalb einer Subgruppenkategorie bezüglich des betrachteten Endpunktes zwischen den Subgruppenkategorien unterscheidet.

Für die Endpunkt, die für den historischen Vergleich mit der Behandlungsdaten der IMF-Kohorte herangezogen werden konnten, werden Subgruppenanalysen auf Grundlage der Operationalisierungen der Kovariablen wie in Abschnitt 4.2.5.2.3 dargestellt, untersucht. Hier können auch Analysen durchgeführt werden, um potentielle Effektmodifikationen zu identifizieren. Für die Berechnung der Interaktions p-Werte wird ein Cox-Regressions-Modell mit der Variable Studienzugehörigkeit, der Subgruppen-Variable und einem Interaktionsterm Studienzugehörigkeit*Subgruppe berechnet. Der Interaktions p-Wert entspricht dem Type 3 sum of squares Test des Interaktions-terms. Bei einem Interaktions p-Wert ≤0,05 werden Ergebnisse innerhalb der Kategorien der entsprechenden Subgruppe separat dargestellt.

Tabelle 4-7: Prä-spezifizierte Subgruppen für Effektivitätsendpunkte der SIRIUS-Studie

Prä-spezifizierte Subgruppe	**Trennpunkte**
	SIRIUS-Studie
Alter	<65 Jahre vs. 65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre
Geschlecht	männlich vs. weiblich
ethnische Herkunft	kaukasisch vs. andere
ISS-Staging	Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III
Anzahl an Vortherapien	≥4 vs. <4
refraktär	ja vs. nein
Kreatinin-Clearance	<30 ml/min vs. 30 bis ≤60 ml/min vs. >60 ml/min
Anteil Plasmazellen im Knochenmark	>30% vs. ≤30%
Typ des messbaren Krankheitsmarkers	nicht-IgG vs. IgG

IgG: Immunglobulin G; ISS: Internationales Staging-System; min: Minute; ml: Milliliter
Quelle: Statistischer Analyseplan SIRIUS-Studie (34)

Für den historischen Vergleich zwischen der SIRIUS-Studie und der IMF-Kohorte werden die folgenden Subgruppen auf Effektmodifikation geprüft:

Tabelle 4-8: Subgruppen für den historischen Vergleich der SIRIUS-Studie mit der IMF-Kohorte

Subgruppe	**Trennpunkte**
	SIRIUS-Studie vs. IMF-Kohorte
Alter	<60 Jahre vs. 60 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre
Geschlecht	männlich vs. weiblich
Therapielinie	3-4 vs. 5-6 vs. ≥7
Albumin	<3,5 g/dL vs. ≥3,5 g/dL vs. fehlend
β2-Mikroglobulin	<3,5 g/L vs. 3,5-≤5,5 g/L vs. >5,5 g/L vs. fehlend
Vorbehandlung mit Pomalidomid	ja vs. nein
Vorbehandlung mit Carfilzomib	ja vs. nein
Refraktärität	doppelt refraktär vs. dreifach refraktär vs. vierfach refraktär

IgG: Immunglobulin G; ISS: Internationales Staging-System; min: Minute; ml: Milliliter
Quelle: Statistischer Analyseplan SIRIUS-Studie (34), Zusatzanalysen zu SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte (31)

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 Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. 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 ist[11].

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 untersuchen[12].

---

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D‘Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks ofrandomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, 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.*

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.*
- *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.*

Da es sich bei der SIRIUS-Studie um eine einarmige, nicht-kontrollierte klinische Phase-II-Studie handelt, ist die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher (35) nicht möglich. Für den Vergleich einer Daratumumab Monotherapie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie *patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes* wird ein historischer Vergleich mit individuellen Behandlungsdaten der IMF-Kohorte durchgeführt. Die Methodik dazu ist in Abschnitt 4.2.5.2.3 detailliert dargestellt. Die Ergebnisse der Vergleichs finden sich in Abschnitt 4.3.2.3.3. Der SAS Code für die Berechnungen im Rahmen des historischen Vergleichs ist in Modul 5 hinterlegt.

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 4-9: 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 4-9 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: 12.06.2017

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: 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.

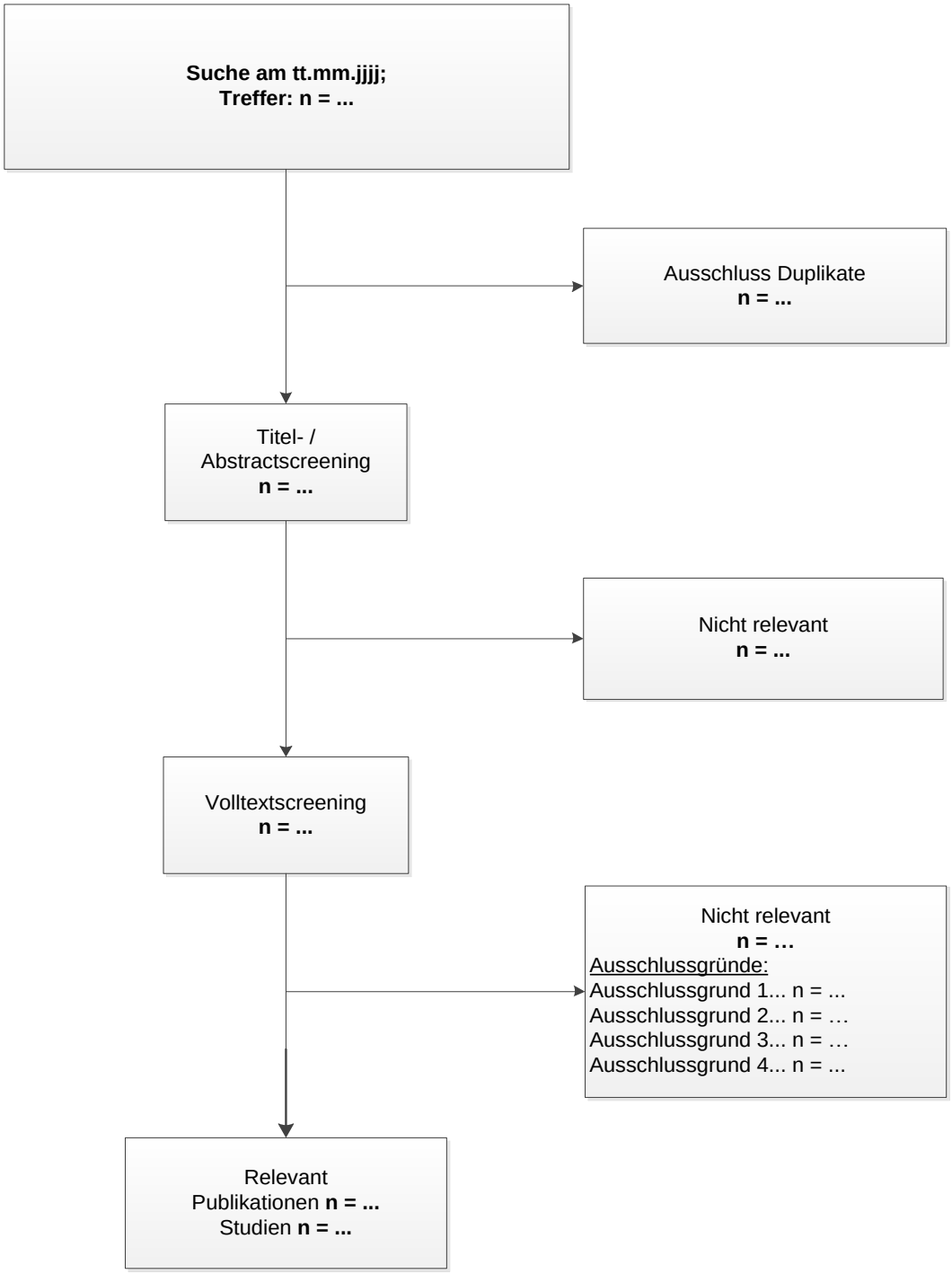


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

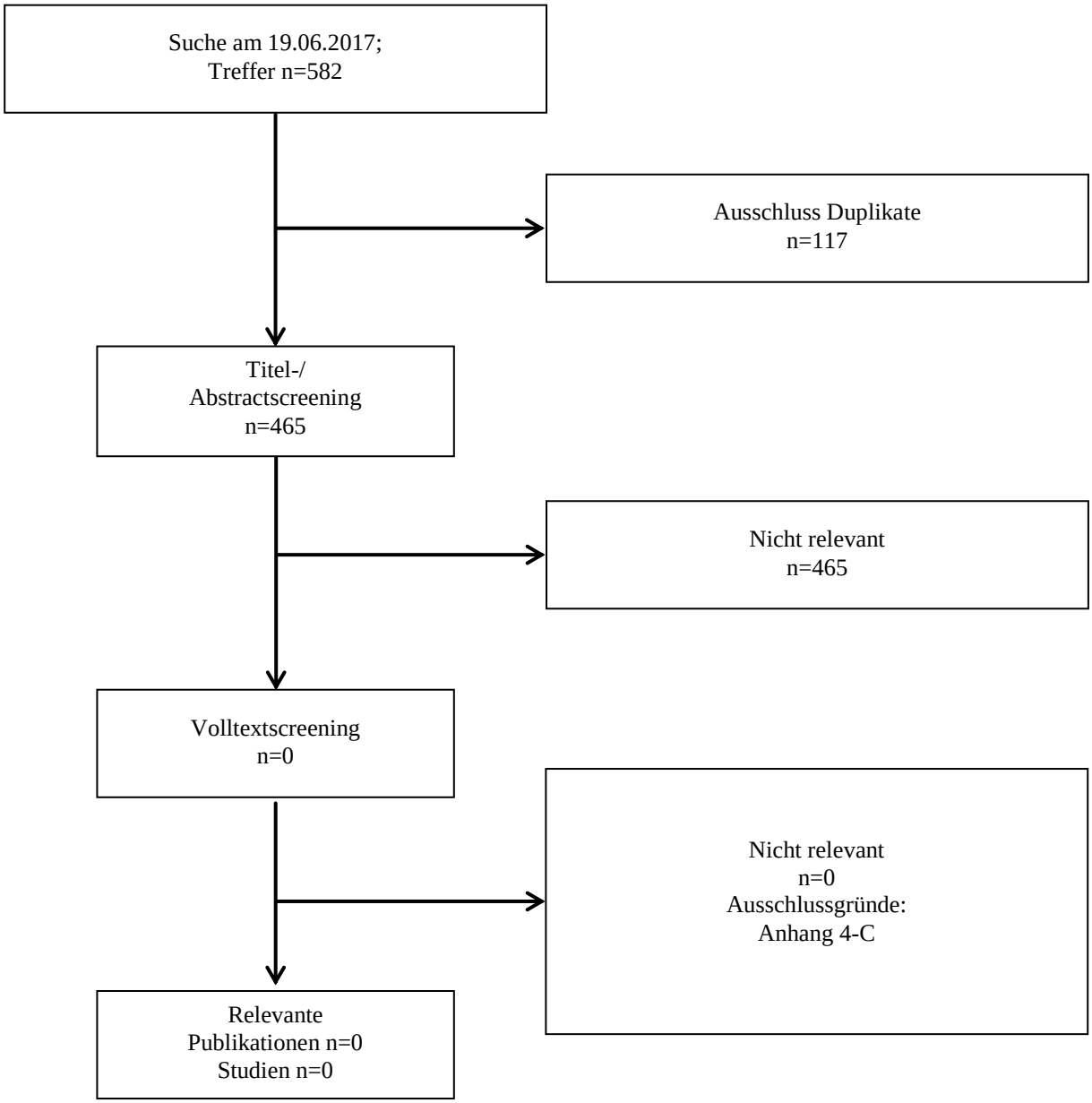


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Daratumumab

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 4-9) 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 4-11: 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 4-11 hat, d.h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 12.06.2017

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 Zwischenzeilen-überschriften 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 4-12: 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)**	**Studien-bericht (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.

Tabelle 4-13: 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 4-14: 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.			
etc.: et cetera; ggf.: gegebenenfalls; RCT: Randomized Controlled Trial; z. B.: zum Beispiel			

Tabelle 4-15: 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 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit Daratumumab

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	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 4-17: 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 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

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

Nicht zutreffend, da keine relevante RCT identifiziert wurde.

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 mit Daratumumab

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**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 4-20: 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, da kein indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchführbar war.

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 4-21: 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

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx>– indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-22: 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, da kein indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchführbar war.

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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 4-24: 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, da kein indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchführbar war.

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 4-25: 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, da kein indirekter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchführbar war.

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

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, da keine relevante nicht randomisierte vergleichende Studie identifiziert wurde.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-26: 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, da keine relevante nicht randomisierte vergleichende Studie identifiziert wurde.

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 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	Es wurde keine relevante nicht randomisierte vergleichende Studie identifiziert.

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 4-28: 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, da keine relevante nicht randomisierte vergleichende Studie identifiziert wurde.

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, da keine relevante nicht randomisierte vergleichende Studie identifiziert wurde.

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, da keine relevante nicht randomisierte vergleichende Studie identifiziert wurde.

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 4-29: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit Daratumumab

Studie	Zulassungsstudie (Ja/Nein)	Sponsor (Ja/Nein)	Status (Abgeschlossen/ Abgebrochen/ Laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
GEN501 (NCT 00574288)	Ja	Ja	Abgeschlossen	03/2008-05/2017	Teil 1 a) Daratumumab 0,005 mg/kg KG bis 24 mg/kg KG i.v. Teil 2 a) Daratumumab 16 mg/kg KG i.v.
GEN503 (NCT 01615029)	Nein [a]	Ja	Laufend	Ereignis-gesteuert	Teil 1 a) Daratumumab 2 mg/kg KG bis 16 mg/kg KG i.v.+Lenalidomid 25 mg p.o.+Dexamethason 40 mg i.v. Teil 2 a) Daratumumab i.v. wie in Teil 1+Lenalidomid 25 mg p.o.+Dexamethason 40 mg i.v.
MMY1001 (NCT 01998971)	Nein [a]	Ja	Laufend	Ereignis-gesteuert	a) Daratumumab+VD b) Daratumumab+VMP c) Daratumumab+VTD d) Daratumumab+Pom+Dex e) Daratumumab+Carf+Dex f) Daratumumab+Carf+Len+Dex
MMY1002 (NCT 02116569)	Ja	Ja	Abgeschlossen	04/2014-09/2015	a) Daratumumab 8 mg/kg KG i.v. b) Daratumumab 16 mg/kg KG i.v.

Studie	**Zulassungsstudie (Ja/Nein)**	**Sponsor (Ja/Nein)**	**Status (Abgeschlossen/ Abgebrochen/ Laufend)**	**Studien-dauer**	**Therapiearme**
SIRIUS; MMY2002 (NCT 01985126)	Ja	Ja	Abgeschlossen	09/2013-07/2017	Teil 1 a) Daratumumab 8 mg/kg KG i.v. b) Daratumumab 16 mg/kg KG i.v. Teil 2 a) Daratumumab 16 mg/kg KG i.v.
MMY3010 (NCT 02477891)	Nein	Ja	Laufend	Ereignis-gesteuert [b]	a) Daratumumab 16 mg/kg KG i.v.

a: Diese Studie wurde supportiv für die Zulassung von Daratumumab eingereicht.

b: In den USA wurde die Studie am 19.02.2016 beendet.

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-29 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: 12.06.2017

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-29 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit Daratumumab

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
GEN501 (NCT00574288)	Intervention (Daratumumab wurde nicht FI-konform angewendet)
GEN503 (NCT01615029)	Intervention
MMY1001 (NCT01998971)	Intervention
MMY1002 (NCT02116569)	Studienpopulation (keine Übertragbarkeit auf deutschen Versorgungskontext)

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.

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Daratumumab

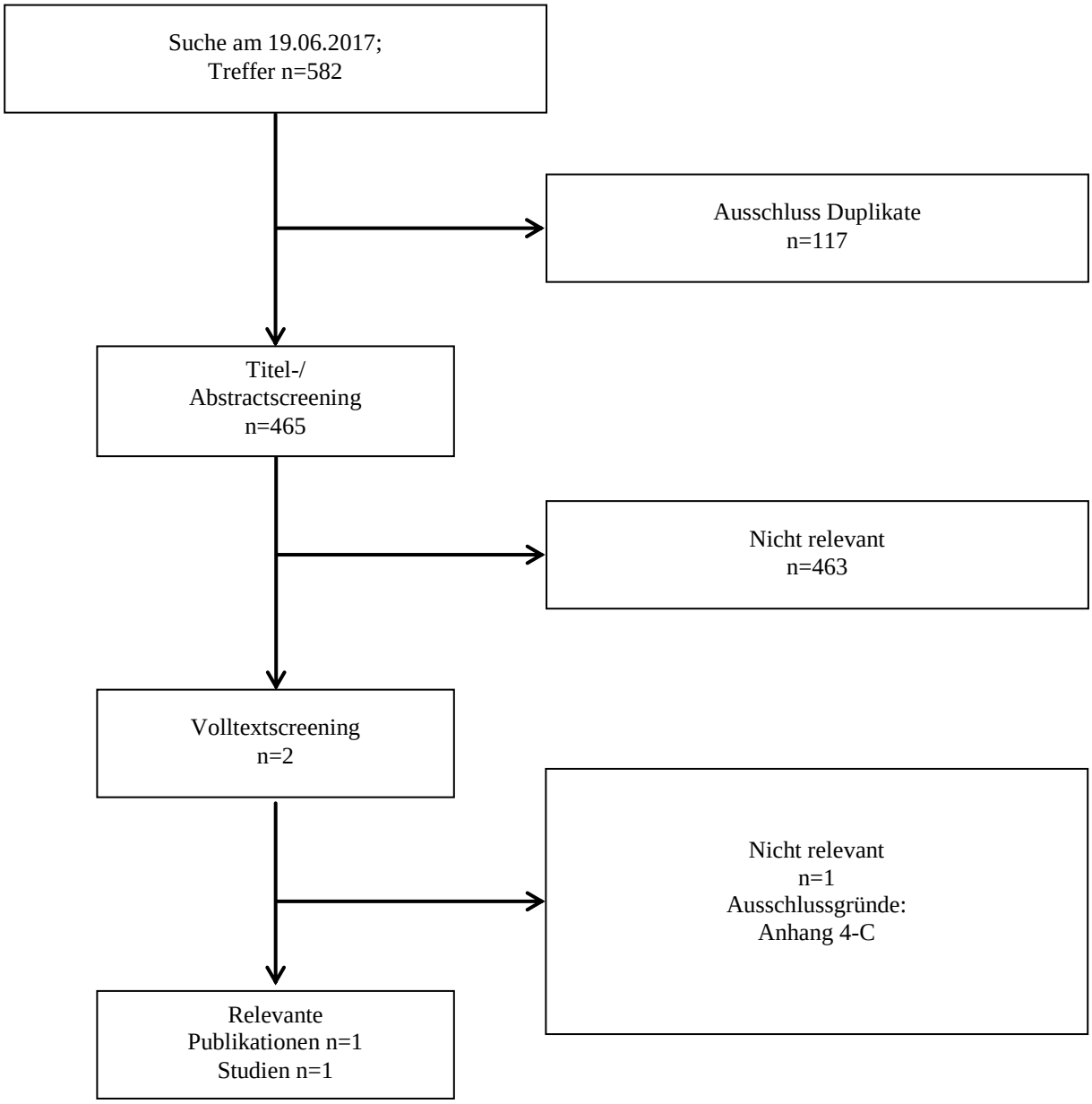


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Daratumumab

Zur Beantwortung der wissenschaftlichen Fragestellung dieser Nutzenbewertung (Abschnitt 4.2.1) werden die Ergebnisse eines historischen Vergleichs mit Individualdaten zwischen der Daratumumab Monotherapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie dargestellt.

Da die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Daratumumab-Monotherapie laut G-BA eine *patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes* ist, wurde eine bibliographische Literaturrecherche zu RCT bzw. weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Hierdurch wurde eine Publikation zu einer IMF-Kohorte identifiziert, die eine passende Patientenpopulation und eine patientenindividuelle Intervention aufweist (Abbildung 4-4).

Suche nach RCT und weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes

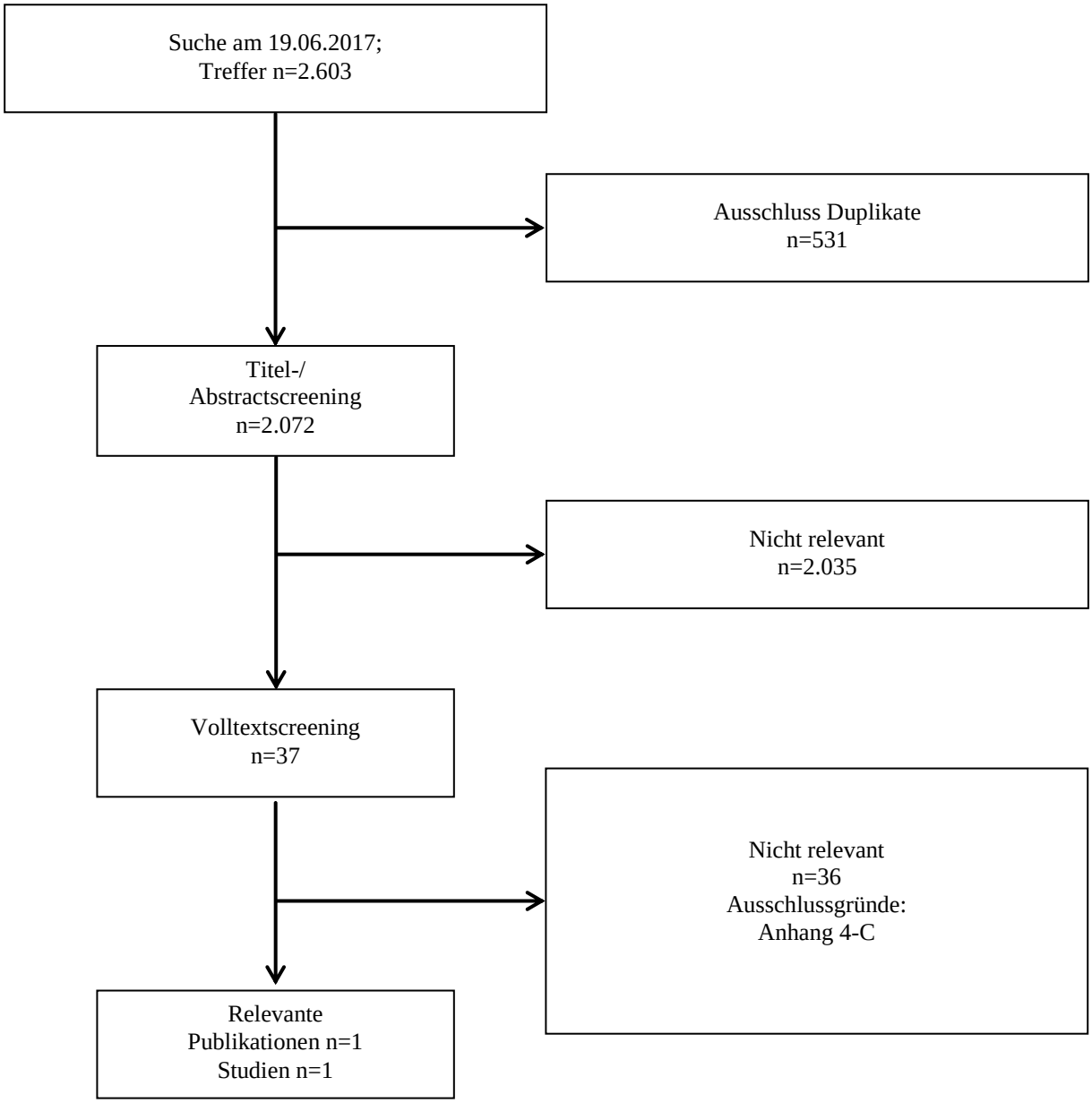


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT und weiteren Untersuchungen mit patientenindividueller Therapie nach Maßgabe des Arztes

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 4-29) 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 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit Daratumumab und mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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)	clinicaltrials.gov NCT01985126 (36) EU-CTR 2013-000752-18 (37) ICTRP NCT01985126 (38)	Ja	Ja	Abgeschlossen
MMY3010 (NCT02477891)	clinicaltrials.gov NCT02477891 (39) EU-CTR 2015-002993-19 (40)	Ja	Ja	Laufend
Patientenindividuelle Therapie				
IMF-Kohorte	nicht identifiziert	nein	ja	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder –ergebnisse.
EU-CTR: EU-Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trial Registry Platform

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 Zwischenzeilen-überschriften 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 4-32: Studienpool – weitere Untersuchungen mit Daratumumab und mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen [a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewerten-den Arznei-mittels (Ja/Nein)	**Gespon-serte Studie [b] (Ja/Nein)**	**Studie Dritter (Ja/Nein)**	**Studienbericht (Ja/Nein [Zitat])**	**Registereintrag [c] (Ja/Nein [Zitat])**	**Publikation (Ja/Nein [Zitat])**
Daratumumab						
SIRIUS (NCT01985126)	Ja	Ja	Nein	Ja (41)	Ja (36-38)	Ja (42)
MMY3010 (NCT02477891)	Nein	Ja	Nein	Ja (33)	Ja (39, 40)	Nein
Patientenindividuelle Therapie						
IMF-Kohorte	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja (3)

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.

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.

Tabelle 4-33: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - weitere Untersuchungen mit Daratumumab und mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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 nicht-vergleichend multizentrisch Phase-II (Simon´s Stage 2 design)	Erwachsene (≥18 Jahre) mit Multiplem Myelom, die mind. drei voran-gegangene Therapien, darunter einen PI und ein IMiD, erhalten haben oder die doppelt refraktär auf einen PI und einen IMiD waren ECOG-PS ≤2	Teil 1 Stufe 1 (randomisiert) • Arm B Daratumumab i.v. 8 mg/kg KG (n=18) • Arm A Daratumumab i.v. 16 mg/kg KG (n=16) Stufe 2 (nicht-randomisiert) • Daratumumab i.v. 16 mg/kg KG (n=25) Teil 2 (nicht randomisiert) • Daratumumab i.v. 16 mg/kg KG (n=65)	Screening-Phase bis zu 21 Tage vor Tag 1 des ersten Zyklus Behandlungsphase von Tag 1 des ersten Zyklus bis PD, nicht akzeptable Toxizitäten, Rückzug der Ein-willigungserklärung oder Studienabbruch Nachbeobachtungsphase bis Tod, Versäumnis der Nachbeobachtung, Rück-zug der Einwilligungs-erklärung oder Studienende	Studienzentren 26 Zentren in USA, Kanada und Spanien Zeitraum Studienaufnahme: 30.09.2013 1. Datenschnitt: 09.01.2015 2. Datenschnitt: 30.06.2015 3. Datenschnitt: 31.12.2015 4. Datenschnitt: 18.11.2016 finaler Datenschnitt 30.05.2017 Studienende 30.05.2017	Primärer Endpunkt Gesamtansprechen Sekundäre Endpunkte Gesamtüberleben Zeit bis zum Ansprechen Dauer des Ansprechens Progressionsfreies Überleben Clinical Benefit Rate Zeit bis Krankheitsprogress Sicherheit und Verträglichkeit

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**
MMY 3010	offen einarmig multizentrisch Early Access Treatment	Erwachsene (≥18 Jahre) mit Multiplem Myelom, die mind. drei voran-gegangene Therapien, darunter einen PI und ein IMiD, erhalten haben oder die doppelt refraktär auf einen PI und ein IMiD waren ECOG-PS ≤2	Daratumumab i.v. 16 mg/kg KG (n=348)	Screening-Phase bis zu 30 Tage vor Tag 1 des ersten Zyklus Behandlungsphase von Tag 1 des ersten Zyklus bis PD, nicht akzeptable Toxizitäten, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Studienabbruch aufgrund der Möglichkeit der kommerziellen Verfügbarkeit oder anderweitiger Gründe	Studienzentren: **USA**: 39 Zentren **Andere:** Brasilien, Russland, Spanien, UK, Italien, Japan, Region Asien-Pazifik Zeitraum: [b] **USA**: Studienaufnahme: 23.06.2015 Studienende: 29.02.2016 Abgeschlossene Studie **Andere:** Europa: Rekrutierung beendet, Studie laufend Lateinamerika, Asien: Rekrutierung laufend bzw. geplant	Ansprechen EQ-5D-5L EORTC QLQ-C30 Sicherheit und Verträglichkeit

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**
patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes [c]						
IMF-Kohorte	Retrospektiv aus Krankenakten identifizierte Patientenkohorte multizentrisch	Patienten mit rezidiviertem Multiplen Myelom, die mind. drei voran-gegangene Therapien erhalten haben, doppelt refraktär auf einen PI und ein IMiD waren und mit einem Alkylanz behandelt wurden Diagnose des Multiplen Myeloms ab 01.01.2006 Messbare Erkrankung Der Zeitpunkt, zu dem die Patienten all diese Einschlusskriterien erfüllten, wurde als Beginn der Beobachtungsphase (T_0) definiert.	Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes (nicht randomisiert) Weltweit: n=543; Nordamerika: 181; Europa: n=318; Region Asien-Pazifik: n=44 Die erwartete Größe der Stichprobe liegt bei 500 Teilnehmern an allen Studienzentren.	Beobachtungsphase Patienten, die zum Zeitpunkt des letzten Kontakts noch lebten, mussten für mindestens sechs Monate ab dem Zeitpunkt T_0 nachverfolgbar gewesen sein. Die Patienten wurden entweder bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit, bis zum Tod oder bis zum „lost-to-follow-up“ beobachtet.	Studienzentren Zentren in Nord- und Südamerika, Europa und in der Region Asien-Pazifik Zeitraum 06/2015 - laufend	Primärer Endpunkt Gesamtüberleben und Dokumentation der Behandlungsmuster in der Routineversorgung von Patienten mit rezidivierter Erkrankung Sekundäre Endpunkte Ansprechrate PFS Zeit bis zum Progress Zeit bis zur nachfolgenden Therapie Dauer des Ansprechens auf die nachfolgende Behandlung

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**
a: Die Zuteilung zu den Interventionsgruppen erfolgte im ersten Teil der Studie randomisiert, im zweiten Teil nicht randomisiert. b: Aufgrund des Studiendesigns wurde die Studie in den USA nach Zulassung und kommerzieller Verfügbarkeit von Daratumumab beendet. In Europa, Lateinamerika und Asien ist die Studie weiterhin rekrutierend bzw. laufend. c: zweckmäßige Vergleichstherapie 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; IMiD: Immunomodulatory Drug; IMWG: International Myeloma Working Group; i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; n: Anzahl; max.: maximal; mg: Milligramm; mind.: mindestens; PD: Krankheitsprogress; 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: Studienberichte SIRIUS-Studie (32, 41, 43); Studienbericht MMY3010 (33); IMF-Kohorte (3, 31, 44)					

Tabelle 4-34: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit Daratumumab und mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	**Intervention**	**ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika** **z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.**
SIRIUS	**Teil 1:** Stufe 1 Arm A **Daratumumab i.v. 16 mg/kg KG** (n=16) Zyklus 1 / 2: wöchentlich für acht Wochen Zyklus 3-6: alle zwei Wochen für 16 Wochen Zyklus ≥7: alle vier Wochen Arm B **Daratumumab i.v. 8 mg/kg KG** (n=18) alle 4 Wochen Stufe 2 **Daratumumab i.v. 16 mg/kg KG** (n=25) Zyklus 1 / 2: wöchentlich für acht Wochen Zyklus 3-6: alle zwei Wochen für 16 Wochen Zyklus ≥7: alle vier Wochen **Teil 2:** **Daratumumab i.v. 16 mg/kg KG** (n=65) Zyklus 1 / 2: wöchentlich für acht Wochen Zyklus 3-6: alle zwei Wochen für 16 Wochen Zyklus ≥7: alle vier Wochen	*Prämedikation vor der Infusion von Daratumumab (klinisches Studienprotokoll)* • Methylprednisolon i.v. (100 mg in Zyklus 1 / 2, 60 mg ab Zyklus 3) oder äquivalente Dosis eines mittellang oder lang wirkenden Kortikoids) • Paracetamol (Acetaminophen) 650 bis 1.000 mg p.o. • Antihistaminikum (Diphenhydramin 25-50 mg oder ein Äquivalent) *Postmedikation nach der Infusion von Daratumumab* • Kortikoid p.o. (20 mg Methylprednisolon oder ein Äquivalent) an Tag 1 und 2 nach der Daratumumab-Infusion • Für Patienten mit einem höheren Risiko für respiratorische Komplikationen (z. B. COPD-Patienten mit FEV1%PRED <75%) soll folgende Postmedikation in Erwägung gezogen werden: o Antihistaminikum (Diphenhydramin oder ein Äquivalent) an Tag 1 und 2 nach allen Infusionen o Kurz wirkender β2-adrenerger Rezeptor-Agonist wie Salbutamol o Kontrollmedikation für Lungenerkrankungen (z. B. zu inhalierende Kortikosteroide ± lang-wirkender β2-adrenerger Rezeptor-Agonist bei Asthma, lang wirkende Bronchodilatatoren wie Tiotropium oder Salmeterol ± zu inhalierende Kortikosteroide bei COPD)
MMY3010	**Daratumumab i.v. 16 mg/kg KG (n=348)** Zyklus 1 / 2: wöchentlich für acht Wochen Zyklus 3-6: alle zwei Wochen für 16 Wochen Zyklus ≥7: alle vier Wochen	*Prämedikation vor der Infusion von Daratumumab (klinisches Studienprotokoll)* • Methylprednisolon i.v. (100 mg in Zyklus 1 / 2, 60 mg ab Zyklus 3) oder äquivalente Dosis eines mittellang oder lang wirkenden Kortikoids) • Acetaminophen (Paracetamol) 650 bis 1.000 mg i.v. oder p.o., ≤1 Stunde vor der Daratumumab-Infusion • Antihistaminikum (Diphenhydramin 25-50 mg i.v. oder p.o. oder ein Äquivalent)

Studie	**Intervention**	**ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika** **z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.**

		Postmedikation nach der Infusion von Daratumumab
		• Kortikoid p.o. (20 mg Methylprednisolon oder ein Äquivalent) an Tag 1 und 2 nach der Daratumumab-Infusion
		• Für Patienten mit einem höheren Risiko für respiratorische Komplikationen (z. B. COPD-Patienten mit FEV1%PRED <75%) soll folgende Postmedikation in Erwägung gezogen werden:
		  o Antihistaminikum (25-50 mg Diphenhydramin oder ein Äquivalent) an Tag 1 und 2 nach allen Infusionen
		  o Kurz wirkender β2-adrenerger Rezeptor-Agonist wie Salbutamol
		  o Kontrollmedikation für Lungenerkrankungen (z. B. zu inhalierende Kortikosteroide ± lang-wirkender β2-adrenerger Rezeptor-Agonist bei Asthma, lang wirkende Bronchodilatatoren wie Tiotropium oder Salbumatol ± zu inhalierende Kortikosteroide bei COPD)

IMF-Kohorte	<u>Patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes</u> • Detaillierte Angaben zu den Therapieregimen der IMF-Kohorte sind in Tabelle 4-35 aufgeführt • Angaben zu den Dosierungsschemata können aus den IMF-Routinedaten nicht entnommen werden • Wirkstoffkonzentration und Dosierungsschemata wurden durch den behandelnden Arzt festgelegt	Verwendung von Vor- oder Begleit-behandlung erfolgte im Ermessen des behandelnden Arztes.

etc.: et cetera; i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; max.: maximal; mg: Milligramm; n: Anzahl; z. B.: zum Beispiel

Quelle: Studienprotokoll SIRIUS-Studie (45); Studienprotokoll Studie MMY3010 (46); Studienprotokoll IMF-Kohorte (44); Zusatzanalysen zu SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte (31)

Tabelle 4-35: Therapieregime der europäischen und der deutschen Patienten der IMF-Kohorte

Wirkstoffklasse	Therapieregime	Europa N=338 [c]	Deutschland N=54 [c]
IMiD			
Lenalidomid	Lenalidomid; Dexamethason [a]	7	1
Pomalidomid	Pomalidomid	20	1
	Pomalidomid; Dexamethason [a]	144	21
PI			
Bortezomib	Bortezomib	1	0
	Bortezomib; Dexamethason [a]	11	1
Carfilzomib	Carfilzomib; Dexamethason [a]	24	13
	Carfilzomib; Dexamethason [a]; Lenalidomid	3	1
Alkylanzien			
Cyclophosphamid	Cyclophosphamid	2	1
	Cyclophosphamid; Dexamethason [a]	10	1
	Cyclophosphamid; Dexamethason [a]; Lenalidomid	18	1
	Cyclophosphamid; Dexamethason [a]; Pomalidomid	10	3
	Cyclophosphamid; Dexamethason [a]; Thalidomid	7	0
	Cyclophosphamid; Dexamethason [a]; Etoposid; Thalidomid	1	1
	Cyclophosphamid; Dexamethason [a]; Etoposid; Cisplatin	13	0
	Cyclophosphamid; Dexamethason [a]; Bortezomib	11	4
	Cyclophosphamid; Dexamethason [a]; Bortezomib; Lenalidomid	1	0
	Cyclophosphamid; Prednison	1	0
	Cyclophosphamid; Prednison; Lenalidomid	2	0
	Cyclophosphamid; Prednisolon	1	0
	Cyclophosphamid; Thalidomid	1	0
Melphalan	Melphalan; Dexamethason [a]	5	2
Zytostatika			
Vincristin	Vincristin; Carmustin; Cyclophosphamid; Melphalan; Prednison	1	0
	Vincristin; Carmustin; Cyclophosphamid; Melphalan; Dexamethason [a]	4	0

Wirkstoffklasse	**Therapieregime**	**Europa N=338 [c]**	**Deutschland N=54 [c]**
Doxorubicin	Doxorubicin [b]; Bortezomib; Dexamethason [a]	4	1
	Doxorubicin [b]; Bortezomib; Dexamethason [a]; Thalidomid	1	0
	Doxorubicin; Bortezomib; Cisplatin; Cyclophosphamid; Dexamethason [a]; Etoposid; Lenalidomid	3	0
	Doxorubicin; Bortezomib; Cisplatin; Cyclophosphamid; Dexamethason [a]; Etoposid; Thalidomid	2	0
	Doxorubicin [b]; Dexamethason [a]; Pomalidomid	1	0
	Doxorubicin [b]; Dexamethason [a]; Vincristin	4	0
	Doxorubicin [b]; Dexamethason [a]; Melphalan; Vincristin	1	0
	Doxorubicin [b]; Dexamethason [a]; Carmustin	1	0
	Doxorubicin [b]; Dexamethason [a]; Carmustin; Vincristin	3	0
	Doxorubicin [b]; Cyclophosphamid; Carmustin	1	0
	Doxorubicin [b]; Cyclophosphamid; Dexamethason [a]	2	0
	Doxorubicin [b]; Cyclophosphamid; Dexamethason [a]; Lenaldiomid; Vincristin	1	0
	Doxorubicin [b]; Cyclophosphamid; Dexamethason [a]; Melphalan; Vincristin	1	0
	Doxorubicin; Cyclophosphamid; Dexamethason [a]; Cisplatin; Thalidomid	1	0
	Doxorubicin [b]; Cyclophosphamide; Cisplatin; Thalidomide	1	0
	Doxorubicin; Cyclophosphamid; Dexamethason [a]; Cisplatin; Thalidomid; Etoposid	3	0
	Doxorubicin; Cyclophosphamid; Dexamethason [a]; Cisplatin; Etoposid	1	0

Wirkstoffklasse	Therapieregime	Europa N=338 [c]	Deutschland N=54 [c]
BSC			
	Dexamethason [a]	7	1
	Plitidepsin; Dexamethason	1	0
	ASCT	1	1

a: oder Prednison
b: oder pegyliertes Doxorubicin
c: Anzahl an Therapielinien
ASCT: autologe Stammzelltransplantation; BSC: Best Supportive Care; IMiD: Immunmodulator; PI: Proteasominhibitor
Quelle: Zusatzanalysen zu SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte (31)

Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen der SIRIUS-Studie und der IMF-Kohorte – weitere Untersuchungen mit Daratumumab und mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Charakteristika / Studien	SIRIUS	IMF-Kohorte		
		Kumar 2017 [a]	Europa [b]	DE [b]
N Patienten	106	543	234	28
Demografische Charakteristika				
Alter				
N	106 [a]	543 [a]	338 [b]	54 [b]
Jahre MW (SD)	62,9 (10,0)	k. A.	k. A.	k. A.
Median	63,5	62	k. A.	k. A.
Spannweite	(31; 84)	(31; 87)	k. A.	k. A.
<65 Jahre n (%)	58 (54,7)	k. A.	190 (56,2)	22 (40,7)
65-74 Jahre n (%)	36 (34,0)	k. A.	111 (32,8)	27 (50,0)
≥75 Jahre n (%)	12 (11,3)	k. A.	37 (10,9)	5 (9,3)
Geschlecht				
N	106 [a]	543 [a]	338 [b]	54 [b]
männlich n (%)	52 (49,1)	333 (61,3)	203 (60,1)	30 (55,6)
weiblich n (%)	54 (50,9)	210 (39,7)	135 (39,9)	24 (44,4)
Ethnizität				
N	106 [a]	543 [a]	338 [b]	54 [b]
kaukasisch n (%)	84 (79,2)	k. A.	k. A.	k. A.
nicht kaukasisch oder afrikanisch-amerikanisch n (%)	15 (14,2)	k. A.	k. A.	k. A.
asiatisch n (%)	4 (3,8)	k. A.	k. A.	k. A.
andere/unbekannt/nicht berichtet n (%)	1 (0,9) / 1 (0,9) / 1 (0,9)	k. A.	k. A.	k. A.

Charakteristika / Studien	SIRIUS	IMF-Kohorte		
		Kumar 2017 [a]	Europa [b]	DE [b]
Gewicht				
N	106 [a]	543 [a]	338 [b]	54 [b]
Gewicht MW kg (SD)	75,8 (19,0)	k. A.	k. A.	k. A.
Median kg	75,5	k. A.	k. A.	k. A.
Spannweite kg	(38,4; 140,0)	k. A.	k. A.	k. A.
Größe				
N	104 [a]	543 [a]	338 [b]	54 [b]
Größe MW cm (SD)	167,6 (10,6)	k. A.	k. A.	k. A.
Median cm	167,6	k. A.	k. A.	k. A.
Spannweite cm	(139,0; 196,0)	k. A.	k. A.	k. A.
Baseline ECOG-PS				
N	106	543 [a]	338 [b]	54 [b]
0 n (%)	29 (27,4)	k. A.	k. A.	k. A.
1 n (%)	69 (65,1)	k. A.	k. A.	k. A.
2 n (%)	8 (7,5)	k. A.	k. A.	k. A.
Krankheitsspezifische Charakteristika				
ISS [c]				
N	106 [a]	543 [a]	338 [b]	54 [b]
I n (%)	26 (24,5)	69 (12,7)	k. A.	k. A.
II n (%)	40 (37,7)	74 (13,6)	k. A.	k. A.
III n (%)	40 (37,7)	97 (17,9)	k. A.	k. A.
unbekannt n (%)	0 (0)	303 (55,8)	k. A.	k. A.
Myelomatyp nach Immunofixation				
N	106 [a]	543 [a]	338 [b]	54 [b]
IgG n (%)	49 (46,2)	k. A.	k. A.	k. A.
IgA n (%)	22 (20,8)	k. A.	k. A.	k. A.
IgM n (%)	0	k. A.	k. A.	k. A.
IgD n (%)	3 (2,8)	k. A.	k. A.	k. A.
IgE n (%)	0	k. A.	k. A.	k. A.
leichte Kette n (%)	30 (28,3)	k. A.	k. A.	k. A.
Kappa n (%)	17 (16,0),	k. A.	k. A.	k. A.
Lambda n (%)	13 (12,3)	k. A.	k. A.	k. A.
biklonal n (%)	0	k. A.	k. A.	k. A.
Nur Serum-freie leichte Kette n (%)	2 (1,9)	k. A.	k. A.	k. A.

Charakteristika / Studien	SIRIUS	IMF-Kohorte		
		Kumar 2017 [a]	Europa [b]	DE [b]
Zeit seit Erstdiagnose des Multiplen Myeloms				
N	106 [a]	543 [a]	338 [b]	54 [b]
Jahre MW (SD)	6,06 (4,1)	k. A.	k. A.	k. A.
Median Jahre	4,76	3,1	k. A.	k. A.
Spannweite Jahre	(1,1; 23,8)	(0,3; 8,7)	k. A.	k. A.
Zytogenetisches Profil, jegliche zytogenetische Abnormalität				
N	95 [a]	543 [a]	338 [b]	54 [b]
Del17p n (%)	16 (16,8)	k. A.	k. A.	k. A.
t(4;14) n (%)	9 (9,5)	k. A.	k. A.	k. A.
Del13q n (%)	30 (31,6)	k. A.	k. A.	k. A.
Amp1q21 n (%)	23 (24,2)	k. A.	k. A.	k. A.
andere [d]	43 (45,3)	k. A.	k. A.	k. A.
Anzahl lytischer Knochenläsionen				
N	105 [a]	543 [a]	338 [b]	54 [b]
keine n (%)	31 (29,5)	k. A.	k. A.	k. A.
1-3 n (%)	17 (16,2)	k. A.	k. A.	k. A.
4-10 n (%)	20 (19,0)	k. A.	k. A.	k. A.
mehr als 10 n (%)	37 (35,2)	k. A.	k. A.	k. A.
Anwesenheit diffuser Myelom-assoziierter Osteopenie				
N	106 [a]	543 [a]	338 [b]	54 [b]
ja n (%)	43 (40,6)	k. A.	k. A.	k. A.
nein n (%)	63 (59,4)	k. A.	k. A.	k. A.
Anzahl extramedullärer Plasmacytome				
N	106 [a]	543 [a]	338 [b]	54 [b]
0 n (%)	92 (86,8)	k. A.	k. A.	k. A.
≥1 n (%)	14 (13,2)	k. A.	k. A.	k. A.
Vortherapien				
N	106 [a]	543 [a]	338 [b]	54 [b]
vorherige Chemotherapie n (%)	106 (100,0)	k. A.	k. A.	k. A.
Alkylanzien n (%)	106 (100,0)	k. A.	k. A.	k. A.
Anthracycline n (%)	55 (51,9)	k. A.	k. A.	k. A.
vorherige Steroidtherapie n (%)	106 (100,0)	k. A.	k. A.	k. A.
Dexamethason n (%)	106 (100,0)	k. A.	k. A.	k. A.

Charakteristika / Studien	SIRIUS	IMF-Kohorte		
		Kumar 2017 [a]	Europa [b]	DE [b]
Prednison n (%)	39 (36,8)	k. A.	k. A.	k. A.
vorherige Bestrahlung n (%)	37 (34,9)	k. A.	k. A.	k. A.
vorherige ASCT n (%)	85 (80,2)	263 (48,4)	k. A.	k. A.
Anzahl vorheriger Therapien				
≤3 Linien n (%)	19 (17,9)	k. A.	69 (20,4)	2 (3,7)
>3 Linien n (%)	87 (82,1)	k. A.	269 (79,6)	52 (96,3)
4-6 Linien n (%)	56 (52,8)	k. A.	220 (65,1)	34 (63,0)
7-8 Linien n (%)	18 (17,0)	k. A.	39(11,5)	14(25,9)
≥9 Linien n (%)	13 (12,3)	k. A.	10 (3,0)	4 (7,4)
Therapien Anzahl MW (SD)	5,6 (2,4)	k. A.	k. A.	k. A.
Median	5,0	4	k. A.	k. A.
Spannweite	(2; 14)	(3; 13)	k. A.	k. A.
vorherige PI n (%)	106 (100,0)	k. A.	k. A.	k. A.
Bortezomib n (%)	105 (99,1)	k. A.	k. A.	k. A.
Carfilzomib n (%)	53 (50,0)	k. A.	26 (7,7)	2 (3,7)
vorherige IMiD n (%)	106 (100,0)	k. A.	k. A.	k. A.
Pomalidomid n (%)	67 (63,2)	k. A.	55 (16,3)	18 (33,3)
Lenalidomid n (%)	105 (99,1)	k. A.	k. A.	k. A.
Thalidomid n (%)	47 (44,3)	k. A.	k. A.	k. A.
vorherige PI+IMiD n (%)	106 (100,0)	k. A.	k. A.	k. A.
vorherige PI+IMiD+ALKY n (%)	106 (100,0)	k. A.	k. A.	k. A.
vorherige BORT+LEN n (%)	104 (98,1)	k. A.	k. A.	k. A.
vorherige CARF+POM n (%)	39 (36,8)	k. A.	k. A.	k. A.
vorherige BORT+LEN+CARF n (%)	52 (49,1)	k. A.	k. A.	k. A.
vorherige BORT+LEN+POM n (%)	67 (63,2)	k. A.	k. A.	k. A.
vorherige BORT+LEN+CARF+POM n (%)	39 (36,8)	k. A.	k. A.	k. A.
vorherige BORT+LEN+CARF+THAL n (%)	18 (17,0)	k. A.	k. A.	k. A.
Refraktärität gegenüber				
N	106 [a]	543 [a]	338 [b]	54 [b]
PI+IMiD n (%)	101 (95,3)	543 (100)	k. A.	k. A.
nur PI n (%)	3 (2,8)	0 (0)	k. A.	k. A.
nur IMiD n (%)	1 (0,9)	0 (0)	k. A.	k. A.
keinem n (%)	1 (0,9)	0 (0)	k. A.	k. A.
PI+IMiD+Alkylanz	79 (74,5)			

Charakteristika / Studien	SIRIUS	IMF-Kohorte		
		Kumar 2017 [a]	**Europa [b]**	**DE [b]**
Refraktärität in der letzten vorangegangenen Therapielinie n (%)	103 (97,2)	k. A.	k. A.	k. A.
Bortezomib n (%)	95 (89,6)	k. A.	k. A.	k. A.
Carfilzomib n (%)	51 (48,1)	k. A.	k. A.	k. A.
Pomalidomid n (%)	67 (63,2)	k. A.	k. A.	k. A.
Lenalidomid n (%)	93 (87,7)	k. A.	k. A.	k. A.
Thalidomid n (%)	29 (27,4)	k. A.	k. A.	k. A.
Alkylanz n (%)	82 (77,4)	k. A.	k. A.	k. A.
BORT+LEN n (%)	87 (82,1)	k. A.	k. A.	k. A.
CARF+POM n (%)	39 (36,8)	k. A.	k. A.	k. A.
BORT+LEN+CARF n (%)	42 (39,6)	k. A.	k. A.	k. A.
BORT+LEN+POM n (%)	57 (53,8)	k. A.	k. A.	k. A.
BORT+LEN+CARF+POM n (%)	33 (31,1)	k. A.	k. A.	k. A.
BORT+LEN+CARF+THAL n (%)	12 (11,3)	k. A.	k. A.	k. A.
Anteil (%) Plasmazellen im Knochenmark				
N	104 [a]	543 [a]	338 [b]	54 [b]
<5 n (%)	9 (8,7)	k. A.	k. A.	k. A.
≥5-≤10 n (%)	15 (14,4)	k. A.	k. A.	k. A.
>10-≤30 n (%)	24 (23,1)	k. A.	k. A.	k. A.
>30 n (%)	56 (53,8)	k. A.	k. A.	k. A.

a: N entspricht der Anzahl analysierter Studienteilnhemer
b: N entspricht der Anzahl analysierter Therapielinien

ALKY: Alkylanz; Amp: Ampifikation; ASCT: autologe Stammzelltransplantation; BORT: Bortezomib; CARF: Carfilzomib; cm: Centimeter; DE: Deutschland; Del: Deletion; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Perfomance Status; IgA: Immunglobulin A; IgD: Immunglobulin D; IgE: Immunglobulin E; IgG: Immunglobulin G; IgM: Immunglobulin M; IMF: International Myeloma Foundation; IMiD: Immulmodulator; k. A.: keine Angabe; kg: Kilogramm; LEN: Lenalidomid; MW: Mittelwert; PI: Proteasominhibitor; POM: Pomalidomid; SD: Standardabweichung; t: Translokation; THAL: Thalidomid

Quelle: SIRIUS-Studie Studienbericht (41), Zusatzanalysen zu SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte (47), Kumar et al. 2017 (3)

Tabelle 4-37: Beschreibung der Studienpopulation hinsichtlich der relevanten Baseline-Charakteristika für den historischen Vergleich SIRIUS vs. IMF-Kohorte

Variable	**Subgruppe**	**SIRIUS (N=106)**	**IMF-Kohorte (N=54)**
Alter	<60	39 (36,8)	16 (29,6)
	60-<75	55 (51,9)	33 (61,1)
	≥75	12 (11,3)	5 (9,3)
Geschlecht	männlich	52 (49,1)	30 (55,6)
	weiblich	54 (50,9)	24 (44,4)
Albumin	<3,5 g/l	47 (44,3)	7 (13,0)
	≥3,5 g/l	59 (55,7)	13 (24,1)
	unbekannt	n. z.	34 (63,0)
β2-Mikroglobulin	<3,5 g/l	37 (34,9)	5 (9,3)
	3,5-≤5,5 g/l	30 (28,3)	3 (5,6)
	>5,5 g/l	39 (36,8)	2 (3,7)
	fehlend	n. z.	44 (81,5)
Therapielinie	3-4	19 (17,9)	2 (3,7)
	5-6	42 (39,6)	24 (44,4)
	≥7	45 (42,5)	28 (51,9)
Vorherige Pomalidomid-Therapie	ja	67 (63,2)	18 (33,3)
	nein	39 (36,8)	36 (66,7)
Vorherige Carfilzomib-Therapie	ja	53 (50,0)	2 (3,7)
	nein	53 (50,0)	52 (96,3)
Refraktäritäts-Status	doppelt refraktär	30 (28,3)	36 (66,7)
	dreifach refraktär	40 (37,7)	18 (33,3)
	vierfach refraktär	36 (34,0)	n. z.

n. z.: nicht zutreffend
Quelle: Zusatzanalysen zu SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte (47)

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulation der MMY3010-Studie – weitere Untersuchungen mit Daratumumab und mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie / Charakteristika	MMY3010
N Patienten	348
Demografische Charakteristika	
Alter	
N	348
Jahre MW (SD)	64,8 (10,4)
Median	65,0
Spannweite	(27; 94)
<65 Jahre n (%)	163 (46,8)
65-74 Jahre n (%)	124 (35,6)
≥75 Jahre n (%)	61 (17,5)
Geschlecht	
N	348
männlich n (%)	193 (55,5)
weiblich n (%)	155 (44,5)
Ethnizität	
N	348
kaukasisch n (%)	251 (72,1)
nicht kaukasisch oder afrikanisch-amerikanisch n (%)	59 (17,0)
asiatisch n (%)	7 (2,0)
andere/unbekannt/nicht berichtet n (%)	3 (0,9), 2 (0,6), 26 (7,5)
Gewicht	
N	348
Gewicht MW kg (SD)	79,6 (20,5)
Median kg	77,7
Spannweite kg	(42,5; 188,6)
Größe	
N	315
Größe MW cm (SD)	169,1 (10,5)
Median cm	168,3
Spannweite cm	(140,0; 194,0)

Studie / Charakteristika	MMY3010
Baseline ECOG-PS	
N	348
0 n (%)	90 (25,9)
1 n (%)	201 (57,8)
2 n (%)	57 (16,4)
cm: Centimeter; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Perfomance Status; kg: Kilogramm; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung Quelle:(33)	

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.

SIRIUS-Studie

Studiendesign

Bei der SIRIUS-Studie handelt es sich um eine offene, multizentrische Phase-II-Studie, bei der als primärer Endpunkt das Gesamtansprechen untersucht wurde. Sekundäre Endpunkte sind unter anderem das Gesamtüberleben sowie die Sicherheit und Verträglichkeit von Daratumumab.

Die Studie wurde im 2-Stufen-Design nach Simon durchgeführt. Dabei wird sie in einen Teil 1 und einen Teil 2 unterteilt. Teil 1 besteht aus einer Stufe 1 und einer Stufe 2, innerhalb der Stufe 1 fand eine Randomisierung in den Arm A und den Arm B statt. Teil 2 ist nicht weiter unterteilt.

Studienpopulation

Für die SIRIUS-Studie wurden erwachsene Patienten (≥18 Jahre) mit Multiplen Myelom berücksichtigt, die mind. drei Vortherapien, darunter einen PI und einen IMiD, erhalten haben oder die doppelt refraktär auf einen PI und einen IMiD waren.

Die Erfassung und Auswertung der Daten zu den Endpunkten Zeit bis zum (besten) Ansprechen, Gesamtansprechen, Dauer des Ansprechens, und progressionsfreies Überleben erfolgt in der SIRIUS-Studie mittels IMWG-gestütztem Computeralgorithmus. Ergänzend wurden die Daten in der SIRIUS-Studie durch einen unabhängigen Prüfausschuss (Independent Review Committee, IRC) sowie zusätzlich beim PFS durch einen Prüfarzt bewertet.

Aufgrund des mehrstufigen Studiendesigns wird für die hier dargestellte Analyse der Gesamtpopulation aus beiden Teilen der Studie die All treated-Population herangezogen, die sämtliche Teilnehmer erfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Diese Auswertung war im Studienprotokoll prä-spezifiziert.

Intervention

In der SIRIUS-Studie erhielten die Studienteilnehmer aus Teil 1, Stufe 1, Arm B Daratumumab in einer Dosis von 8 mg/kg KG. Diese Dosierung entspricht nicht der zugelassenen Dosierung und wird in diesem Dossier auch nicht betrachtet.

Die Studienteilnehmer aus Teil 1, Stufe 1, Arm A, die Studienteilnehmer aus Teil 1, Stufe 2 und die Studienteilnehmer aus Teil 2 wurden mit Daratumumab in der zulassungskonformen Dosis mit 16 mg/kg KG i.v. behandelt und bilden die Basis in dem bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet.

Dauer der Studie

Die Behandlung mit Daratumumab wurde bis zum Krankheitsprogress, zum Auftreten von nicht akzeptablen Toxizitäten oder bis zum Eintreten anderer Gründe, die nach Entscheidung des Prüfarztes einen Studienabbruch rechtfertigen (Studienbericht SIRIUS-Studie, Abschnitt 3.3 (41)), 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

Studienbeginn für die SIRIUS-Studie ist der 30.09.2013. Für folgende Datenschnitte liegen Ergebnisse für alle Endpunkte vor: 09.01.2015, 18.11.2016 und 30.05.2017. Für den Endpunkt Gesamtüberleben stehen zusätzliche Datenschnitte zum 30.06.2015 und 31.12.2015 zur Verfügung. Die Studie endete am 30.05.2017 (clinical cut-off).

Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie ist die Gesamtansprechrate. Diese ist gemäß den IMWG-Kriterien definiert als Anteil der Studienteilnehmer mit einer CR (einschließlich sCR) oder PR (einschließlich VGPR).

In der SIRIUS-Studie wurden 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 dokumentiert und ausgewertet.

Die Ergebnisse der Endpunkte werden jeweils für den aktuellsten Datenschnitt dargestellt. Zum ersten Datenschnitt (Januar 2015) wurden die Zeit bis zum Ansprechen/Zeit bis zum besten Ansprechen, die Dauer des Ansprechens und die unerwünschten Ereignisse von besonderem klinischen Interesse erhoben. Das Gesamtüberleben, das Gesamtansprechen, die Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie, PFS und die Sicherheit und Vertäglichkeit werden für den finalen Datenschnitt (Mai 2017) dargestellt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der SIRIUS-Studie handelt es sich um eine multizentrische Studie, deren Studienzentren in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA), in Kanada und Europa lokalisiert waren. Circa 80% der Studienteilnehmer in der SIRIUS-Studie sind 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.

MMY3010-Studie

Studiendesign

Die Studie MMY3010 ist eine offene, multizentrische Early-Access-Studie, in der Patienten Zugang zu Daratumumab erhielten, bevor die jeweils zuständige Gesundheitsbehörde eine Zulassung erteilt hatte. Es wurden Daten zur Wirksamkeit, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zur Sicherheit und Verträglichkeit von Daratumumab erhoben.

Studienpopulation

Die Studie MMY3010 schloss erwachsene Patienten (≥18 Jahre) mit Multiplem Myelom ein, die mind. drei Vortherapien, darunter einen PI und ein IMiD, erhalten hatten oder die doppelt refraktär auf einen PI und ein IMiD waren. Es wurden sämtliche Studienteilnehmer in die Analyse einbezogen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (All Treated-Population).

Intervention

Die Studienteilnehmer der Studie MMY3010 erhielten Daratumumab per Infusion in der zulassungskonformen Dosierung von 16 mg/kg KG.

Dauer der Studie

Die Behandlung mit Daratumumab wurde bis zum Krankheitsprogress, zum Auftreten von nicht akzeptablen Toxizitäten, oder bis zum Eintreten anderer Gründe, die nach Entscheidung des Prüfarztes einen Studienabbruch rechtfertigten (Studienbericht MMY3010, Abschnitt 10.2 (33)), fortgeführt. Studienteilnehmer verließen jeweils dann die Studie, wenn die Zulassung des Arzneimittels durch die zuständige Gesundheitsbehörde erfolgt war und Daratumumab damit kommerziell erhältlich geworden war. Eine Nachbeobachtung der Studienteilnehmer erfolgte bis zur Untersuchung zum Ende der Behandlung, etwa 30 Tage nach der letzten verabreichten Daratumumab-Dosis oder bis eine Nachbeobachtung nicht mehr möglich war (Versäumnis der Nachbeobachtung oder Widerruf der Einverständniserklärung).

Analysezeitraum

Die hier vorgelegten Ergebnisse der Studie beziehen sich auf den Teil der Studienpopulation, der in den Studienzentren in den USA rekrutiert und behandelt wurde. Der Analysezeitraum umfasst den Juni 2015 bis Februar 2016. Die diesem Dossier zugrunde liegenden Daten entsprechen der finalen Analyse des US-amerikanischen Teils der Studie.

Für weitere Studienzentren außerhalb der USA liegen bisher keine Ergebnisse vor. In Europa ist die Rekrutierung beendet, die Studie aber noch laufend. Sowohl in Lateinamerika als auch Asien werden noch Studienteilnehmer rekrutiert.

Endpunkte

Die Wirksamkeit von Daratumumab wird anhand des Endpunktes Gesamtansprechen bewertet. Dieses war gemäß den IMWG-Kriterien definiert als Anteil der Studienteilnehmer mit einer CR (einschließlich sCR) oder PR (einschließlich VGPR). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie MMY3010 mithilfe von speziellen Instrumenten (EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L) analysiert. Darüber hinaus erfolgte die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen zur Bewertung der Verträglichkeit und Sicherheit von Daratumumab. Die Erfassung und Auswertung der Daten zu den Wirksamkeitsendpunkten und den Endpunkten zu Sicherheit und Verträglichkeit wurden in der MMY3010-Studie durch den Prüfarzt bewertet.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie MMY3010 ist multizentrisch. Die hier vorliegenden Daten beziehen sich auf 39 Studienzentren in den Vereinigten Staaten von Amerika. Von 348 Studienteilnehmern waren rund 72% 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.

IMF-Kohorte

Studiendesign

Bei der IMF-Kohorte handelt es sich um eine retrospektiv aus Krankenakten identifizierte Kohorte von Patienten mit Multiplem Myelom, für die Behandlungsdaten aus der Routineversorgung an IMF-Studienzentren in Nord- und Südamerika, Europa (inklusive Deutschland) und der Region Asien-Pazifik erfasst werden. Eingeschlossene Patienten hatten ein rezidiviertes Multiples Myelom, hatten mindestens drei Therapien durchlaufen und waren refraktär gegenüber einem IMiD und einem PI.

Studienpopulation

Für die Studie liegt eine Vollpublikation vor, die die IMF-Kohorte beschreibt und gemäß der eine Kohorte von 543 Patienten mit rezidiviertem Multiplen Myelom identifiziert wurde, die mindestens drei Vortherapien erhalten hatten und sowohl gegenüber der Behandlung mit einem PI als auch der Behandlung mit einem IMiD refraktär waren. Das mediane Alter der Patienten bei Studienbeginn (T_0) lag bei 62 Jahren (Spanne: 31-87 Jahre). Etwa 60% der Patienten sind männlich und die mediane Anzahl an Vortherapien zu T_0 beträgt vier (Spanne: 3-13 Vortherapien). Alle Patienten mussten zu T_0 eine messbare Erkrankung aufweisen (M-Protein im Serum ≥1,0 g/dl oder M-Protein im Urin ≥200 mg oder Plasmazellen im Knochenmark ≥30%).

Für das vorliegende Dossier wurden der IMF-Datenbank Behandlungsdaten der in deutschen bzw. europäischen IMF-Zentren behandelten Patienten entnommen. Bei 56,2% der in Europa durchgeführten Therapien sind die Patienten zu Therapiebeginn unter 65 Jahre alt. In Deutschland sind die Patienten in 50,0% der untersuchten Therapielinien in einem Alter von 65-74 Jahren. In Europa sind bei 60,1% der Therapielinien die Patienten männlich und bei 65,1% der analysierten Therapien erhielten die Patienten 4-6 Vortherapien. Bei 55,6% der in Deutschland durchgeführten Therapien sind die Patienten männlich und bei 63,0% erhielten die Patienten 4-6 Vortherapien.

Intervention

Die Patienten wurden an den IMF-Zentren mit einer Therapie nach Maßgabe des Arztes behandelt, die den patientenindividuellen Krankheitscharakteristika und den regionalen Zulassungsbedingungen entsprechen. Das Therapieregime und die Anzahl an Therapielinien wurden anhand der Patientenakten erhoben. Detaillierte Angaben zu den verordneten Therapieregimen in den verschiedenen Therapielinien europäischer und deutscher Patienten der IMF-Kohorte sind in Tabelle 4-35 aufgeführt. Da im Rahmen der Datenerhebung der IMF-Kohorte keine Dosierungen dokumentiert wurden, können Angaben zu Dosierungsschemata aus den erhobenen Routinedaten nicht abgeleitet werden.

Dauer der Beobachtungszeit

Die Patienten der IMF-Kohorte wurden retrospektiv aus Krankenakten an IMF-Studienzentren identifiziert. Kumar et al. (2017) (3) beschreiben in ihrer Publikation die Ergebnisse der Patienten, die bis dato in die Kohorte eingeschlossen wurden und ihre Diagnose eines Multiplen Myeloms zwischen 2006 und 2014 erhielten. Als T_0 wurde der Zeitpunkt definiert, an dem ein Patient die Kriterien für den Einschluss in die Kohorte erfüllte. Die Beobachtungszeit begann nach T_0. Die Teilnehmer mussten ab T_0 bis zum Studienende oder bis zum „lost-to-follow-up“ mindestens sechs Monate durchgehend beobachtbar sein, mit Ausnahme von Patienten, die innerhalb dieses Zeitraums verstarben.

Der Verwendung der Patientendaten stimmte ein Prüfausschuss der beteiligten Institutionen zu und die anschließende Auswertung der Daten erfolgte zentralisiert und anonymisiert.

Endpunkte

Die Wirksamkeit der patientenindividuellen Therapien nach Maßgabe des Arztes wurde innerhalb der IMF-Kohorte anhand des primären Endpunkts Gesamtüberleben und anhand der sekundären Endpunkte Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie und PFS untersucht. Für die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit der verwendeten Therapien wurde als Endpunkt die Therapieabbruch aufgrund von UE herangezogen.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

In der IMF-Kohorte wurden Routinedaten von Patienten an den IMF-Studienzentren in Nord- und Südamerika, Europa und in der Region Asien-Pazifik erhoben (3). Ergebnisse für die Behandlungsdaten der deutschen Patienten als Haupt- sowie für die der europäischen Patienten der IMF-Kohorte als Sensitivitätsanalysen werden separat dargestellt. Die Behandlungsdaten der deutschen Patienten der IMF-Kohorte bilden den Versorgungsalltag von Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom in Deutschland direkt ab.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-39: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit Daratumumab und mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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
MMY3010	ja	ja	nein	nein	ja	ja
patientenindividuelle [a]						
IMF-Kohorte	ja	ja	nein	nein	ja	ja
a: zweckmäßige Vergleichstherapie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

SIRIUS-Studie

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine Verblindung von Studienteilnehmern und Prüfärzten nicht möglich. Beim Vergleich von Studienprotokoll, Studienbericht und statistischem Analyseplan wurden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Für die Auswertung der Daten wurden valide statistische Methoden angewendet. Aufgrund des offenen, nicht-vergleichenden Designs ist die SIRIUS-Studie als potentiell hoch verzerrt zu bewerten.

Studie MMY3010

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine Verblindung von Studienteilnehmern und Prüfärzten nicht möglich. Beim Vergleich von Studienprotokoll, Studienbericht und statistischem Analyseplan wurden auf Studienebene keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte identifiziert. Für die Auswertung der Daten wurden valide statistische Methoden angewendet. Aufgrund des offenen, einarmigen Designs ist die MMY3010 Studie als potentiell hoch verzerrt zu bewerten.

IMF-Kohorte

Aus der für den historischen Vergleich mit Individualdaten herangezogenen IMF-Kohorte wurden die Versorgungsdaten von Patienten mit rezidiviertem Multiplen Myelom, die mindestens drei Vortherapien erhalten haben und die sowohl gegenüber einer PI- als auch einer IMiD-Therapie refraktär sind, identifiziert. Die zugrunde liegende Datenbank wird zu Forschungszwecken von der International Myeloma Foundation geführt. Die Konsistenz der Datenerhebung wird durch die Verwendung von Datenerhebungsdokumenten (Case Report Forms) gewährleistet und die Auswertung der Daten erfolgte zentralisiert und anonymisiert. Da es sich bei der IMF-Kohorte um eine retrospektiv aus Krankenakten identifizierte Patientenkohorte handelt, ist das Verzerrungspotential als hoch einzustufen.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte

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.

Im Folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der SIRIUS-Studie und der IMF-Kohorte und der daraus berechnete historische Vergleich mit Individualdaten präsentiert, welche zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen werden. Die Ergebnisse der Studie MMY3010 werden danach ergänzend in einem eigenen Abschnitt 4.3.2.3.4 dargestellt.

Tabelle 4-40: Matrix der Endpunkte in den für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien zu Daratumumab und für die zweckmäßige Vergleichstherapie

Studie	**Mortalität**	**Morbidität**			**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**	**Sicherheit und Verträglichkeit**
		Ansprechen	**Progressionsfreies Überleben**	**Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie**		
Daratumumab						
SIRIUS	ja	ja	ja	ja	nein	ja
patientenindividuelle Therapie [a]						
IMF-Kohorte	ja	nein	ja	ja	nein	ja
a: zweckmäßige Vergleichstherapie						

4.3.2.3.3.1 Mortalität – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
Daratumumab	
SIRIUS	Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit vom Datum der ersten Gabe von Daratumumab bis zum Datum des Todes 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.
patientenindividuelle Therapie [a]	
IMF-Kohorte	Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeitspanne von Tag 1 des Beginns einer Therapielinie bis zum Tod jeglicher Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch lebten wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert.
a: zweckmäßige Vergleichstherapie	

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 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in weitere Untersuchungen mit Daratumumab und mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Daratumumab				
SIRIUS	nein	ja [a]	ja	ja
patientenindividuelle Therapie [b]				
IMF-Kohorte	nein	nicht zutreffend	ja	ja
a: Aufgrund des mehrstufigen Studiendesigns wird die All treated-Population anstelle der ITT-Population herangezogen. b: zweckmäßige Vergleichstherapie ITT: Intention-to-Treat				

Aufgrund des offenen Studiendesigns wurden in der SIRIUS-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 wird adäquat umgesetzt. Es wird anstelle der ITT-Population die All treated-Population herangezogen, jedoch werden sämtliche Teilnehmer, die der 16 mg/kg KG-Gruppe zugeordnet wurden in die Analysen mit einbezogen, so dass hierdurch keine Beeinflussung der Ergebnisse zu erwarten ist. Aufgrund des offenen, einarmigen Designs ist der Endpunkt *Gesamtüberleben* in der SIRIUS-Studie dennoch als potentiell hoch verzerrt zu bewerten.

Für die IMF-Kohorte wurden die Daten zum Gesamtüberleben retrospektiv anhand von Krankenakten ermittelt. Der Todeszeitpunkt kann den Routinedaten entnommen werden und unterliegt keinen subjektiven Einschätzungen bei der Auswertung der Daten. Mit dem eingesetzten multivariaten Cox Proportional Hazard Modell, das auf Individualdaten beruht, wird das Verzerrungspotential durch Unterschiede in den Charakteristika der beiden Vergleichsgruppen im historischen Vergleich kontrolliert, wobei zu berücksichtigende Charakteristika auf Patientenebene vorhanden sein müssen. Insgesamt wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Gesamtüberleben* somit als hoch eingeschätzt.

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.

Gemäß Abschnitt 4.2.5.1 wird das TREND-Statement als Berichtsstandard für die nicht randomisierte Interventionsstudie SIRIUS angewandt. Laut TREND-Statement sind die Ergebnisse zu allen primären und sekundären Endpunkten zu berichten. Dabei sind die geschätzte Effektgröße und das Konfidenzintervall anzugeben. Resultate mit keinem oder negativem Effekt sind ebenfalls zu berichten (48).

Als Berichtsstandard für die IMF-Kohorte wird das RECORD-Statement angewandt, welches eine spezifische Erweiterung des STROBE-Statements zur Beschreibung von Beobachtungsstudien unter Verwendung von Routinedaten darstellt (2).

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.2.3.2.

Ergebnisse aus der SIRIUS-Studie

Für den Endpunkt Gesamtüberleben werden die Ergebnisse der SIRIUS-Studie dargestellt. Die beschriebenen Ergebnisse für das zu bewertende Arzneimittel Daratumumab beruhen auf dem finalen Datenschnitt vom Mai 2017.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Endpunkt – Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie SIRIUS

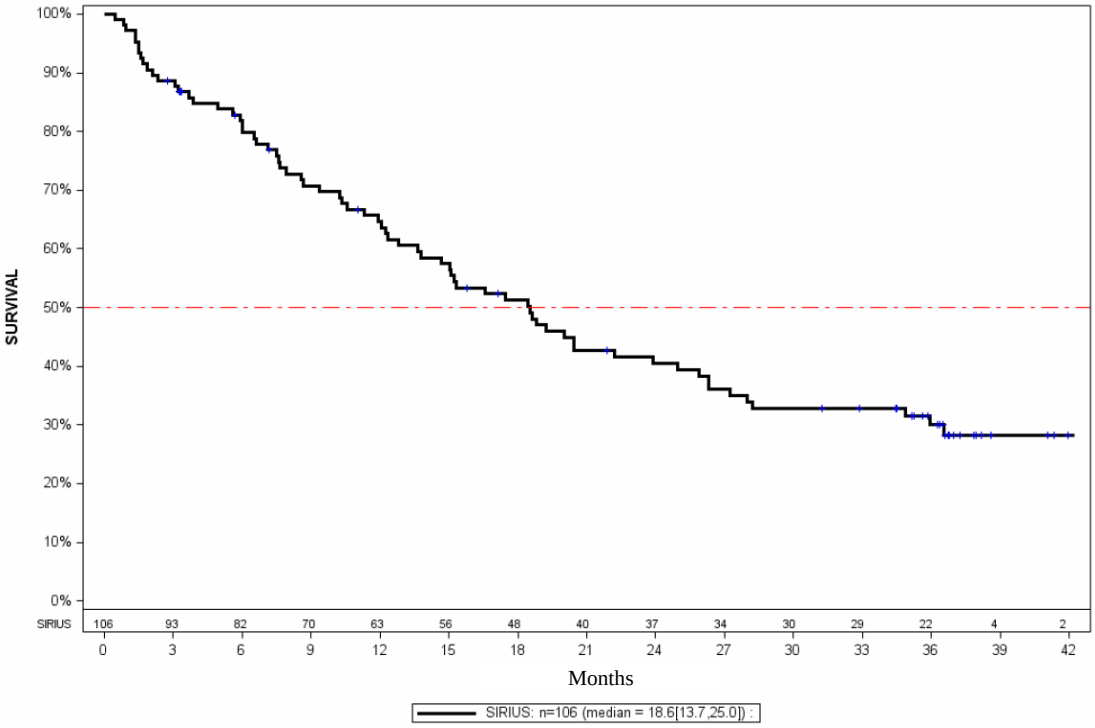
Studie **Behandlungsgruppe**	**SIRIUS** **(All treated-Population)** **Daratumumab (N=106)**
finaler Datenschnitt (Mai 2017) [a]	
Ereignisse n (%)	69 (65,1)
zensierte n (%)	37 (34,9)
Gesamtüberleben [Monate]	
Median [95%-KI]	18,6 [13,7; 25,0]

a: Mediane Nachbeobachtungsdauer 36,7 Monate

n: Anzahl; N: Anzahl analysierter Studienteilnehmer; KI: Konfidenzintervall

Quelle: Studienbericht SIRIUS-Studie Tabelle 25 (41); Addendum 1 zu Studienbericht SIRIUS-Studie Tabelle 3 (43); Vorläufige Daten zum Gesamtüberleben, Datenschnitt 31.12.2015 (47); Addendum 2 zu Studienbericht SIRIUS-Studie Tabelle TEFOS01M (32)

Die Verlängerung des Überlebens stellt ein essentielles Therapieziel dar. Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnittes im Mai 2017 (mediane Nachbeobachtungsdauer 36,7 Monate) betrug das mediane Gesamtüberleben bei der Therapie mit Daratumumab 18,6 Monate (95%-KI: 13,7; 25,0) (Tabelle 4-43 und Abbildung 4-5).



Quelle: (31)

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Analyse der SIRIUS-Studie zum Zeitpunkt des Datenschnittes im Mai 2017, mediane Nachbeobachtungsdauer 36,7 Monate)

Ergebnisse der IMF-Kohorte

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, IMF-Kohorte

Studie	**IMF-Kohorte**	
Behandlungsgruppe	**Deutschland (N=54) [a]**	**Europa (N=338) [a]**
Ereignisse n (%)	40 (74,1)	203 (60,1)
zensierte Ereignisse n (%)	14 (25,9)	135 (39,9)
Gesamtüberleben [Monate]		
Median [95%-KI]	8,8 [5,1; 13,0]	10,8 [8,2; 13,0]

a: N entspricht der Anzahl analysierter Therapielinien
n: Anzahl; N: Anzahl analysierter Therapielinien
Quelle: Zusatzanalysen zu SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte (31)

Die Analyse der Daten zum Gesamtüberleben der IMF-Kohorte ergeben, dass in 60,1% der untersuchten Therapielinien von europäischen Patienten der IMF-Kohorte das Ereignis *Tod* auftrat, in Therapielinien von Patienten aus Deutschland in 74,1% (Tabelle 4-44). Das mediane Gesamtüberleben bei patientenindividueller Therapie beträgt 8,8 Monate in der Analyse der deutschen Daten und 10,8 Monate in der Analyse der europäischen Daten.

Historischer Vergleich mit Individualdaten

Ergebnisse aus dem historischen Vergleich mit Individualdaten

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben aus dem historischen Vergleich SIRIUS vs. IMF-Kohorte

Historischer Vergleich mit Individualdaten **Behandlungsgruppe**	**SIRIUS** **Daratumumab [a]**	**IMF-Kohorte** **patientenindividuelle Therapie [b]**
IMF-Deutschland		
Anzahl Teilnehmer resp. Therapielinien	106	54 [c]
Ereignisse n (%)	69 (65,1)	40 (74,1)
zensierte Ereignisse n (%)	37 (34,9)	14 (25,9)
HR [95%-KI] [d]	0,23 [0,10; 0,55]	
p-Wert	<0,001	
Sensitivitätsanalysen		
IMF-Europa, Regressionsanalyse mit schrittweiser Selektion der Kovariablen		
Anzahl Teilnehmer resp. Therapielinien	106	338 [c]
Ereignisse n (%)	69 (65,1)	203 (60,1)
zensierte Ereignisse n (%)	37 (34,9)	135 (39,9)
HR [95%-KI] [d]	0,39 [0,24; 0,62]	
p-Wert	<0,001	
IMF-Europa, volladjustierte Regressionsanalyse		
Anzahl Teilnehmer resp. Therapielinien	106	338 [c]
Ereignisse n (%)	69 (65,1)	203 (60,1)
zensierte Ereignisse n (%)	37 (34,9)	135 (39,9)
HR [95%-KI] [e]	0,37 [0,23; 0,59]	
p-Wert	<0,001	

a: Analyse der Daratumumab-Studie SIRIUS; finaler Datenschnitt Mai 2017 (mediane Nachbeobachtungsdauer 36,7 Monate)
b: IMF-Kohorte (mediane Nachbeobachtungsdauer: IMF-Europa 19,2 Monate; IMF-Deutschland 21,3 Monate)
c: Von einem Patienten der IMF-Kohorte konnten mehrere Therapielinien in die Analyse eingehen. N entspricht hier deshalb der Anzahl analysierter Therapielinien.
d: Adjustiertes Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional Hazard Modell. Da ein Patient der IMF-Kohorte mit mehreren Therapielinien in die Analyse eingehen konnte, wurde für die Berechnung der Standardfehler ein robustes „Sandwich-Verfahren“ verwendet. Für die Adjustierung des HR wurden folgende Variablen verwendet: Deutschland: β2-Mikroglobulin, Pomalidomid Vortherapie, Refraktärität; Europa: Albumin, β2-Mikroglobulin, Pomalidomid Vortherapie, Carfilzomib Vortherapie, Therapielinie. Die Operationalisierung der Variablen findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.3
e: Im volladjustierten Modell werden alle im Abschnitt 4.2.5.2.3 aufgeführten Variablen für die Berechnung des adjustierten HR verwendet

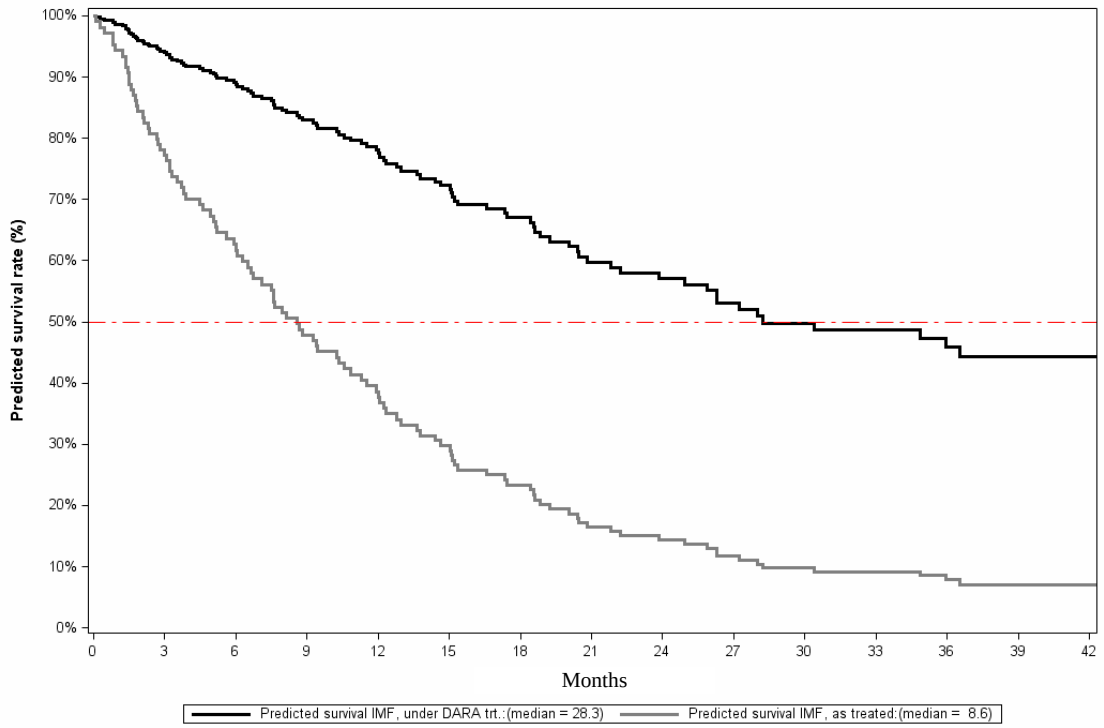
KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; resp.: respective; vs.: versus

Quelle: Zusatzanalysen zu SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte (31)

In den Behandlungsdaten der deutschen Patienten der IMF-Kohorte wurde bei 74,1% das Ereignis *Tod* beobachtet, während in der SIRIUS-Studie 65,1% der Studienteilnehmer verstarben (univariates HR [95%-KI]: 0,51 [0,34; 0,78]; p=0,001). Im historischen Vergleich zeigt sich gegenüber der patientenindividuellen Therapie ein statistisch signifikanter Vorteil für Patienten, die mit der Daratumumab Monotherapie behandelt wurden (adjustiertes HR [95%-KI]: 0,23 [0,10; 0,55]).

Der in Tabelle 4-45 dargestellte Vergleich zwischen der Daratumumab Monotherapie in der SIRIUS-Studie und der gemäß IMF-Datenbank in Europa eingesetzten patientenindividuellen Therapie ergibt für die Teilnehmer der SIRIUS-Studie im Vergleich ebenfalls ein deutlich geringeres Sterberisiko (adjustiertes HR [95%-KI]: 0,39 [0,24; 0,62]). Als weitere Sensitivitätsanalyse wird der Unterschied zwischen der Daratumumab Monotherapie und der patientenindividuellen Therapie europäischer Patienten der IMF-Kohorte berechnet in einer volladjustierten Regressionanalyse dargestellt. Auch diese Sensitivitätsanalyse bestätigt die Ergebnisse der Hauptanalyse (volladjustiertes HR [95%-KI]: 0,37 [0,23; 0,59]). Insgesamt bestätigen somit die Sensitivtätsanalysen die signifikante Reduktion des Sterberisikos bei Daratumumab Monotherapie gegenüber der patientenindividuellen Therapie.

Aus den geschätzten Werten für den Daratumumab-Behandlungseffekt auf das Gesamtüberleben aus dem statistischen Modell und der berücksichtigten Kovariablen können Überlebenskurven vorhergesagt werden, die die Verhältnisse beim Gesamtüberleben in der IMF-Kohorte widerspiegeln, wenn der Daratumumab-Behandlungseffekt auch dort zur Geltung kommen würde. In Abbildung 4-6 ist eine solche Überlebenskurve für die Behandlungsdaten der deutschen Patienten der IMF-Kohorte dargestellt. Es wird erkennbar, dass der Behandlungseffekt von Daratumumab den deutschen Patienten zu einer deutlichen Verbesserung der Überlebensdaten führen würde (medianes Gesamtüberleben aus der vorhergesagten Überlebenskurve 28,3 Monate).



Quelle: Zusatzanalysen zu SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte (31)

Abbildung 4-6: Vorhergesagte Überlebenskurven für das Gesamtüberleben aus Behandlungsdaten der deutschen Patienten der IMF-Kohorte unter patientenindividueller Therapie mit und ohne Hinzunahme des Daratumumab-Behandlungseffektes

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

4.3.2.3.3.2 Morbidität – Ansprechen – weitere Untersuchungen

Unter diesem Abschnitt werden alle auf Ansprechen basierenden Endpunkte aufgeführt. Dieses sind Zeit bis zum Ansprechen, Gesamtansprechen und Dauer des Ansprechens.

4.3.2.3.3.2.1 Morbidität – Gesamtansprechen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung von Morbidität – Gesamtansprechen

Studie	Operationalisierung
Daratumumab	
SIRIUS	Das Gesamtansprechen war definiert als Anteil Studienteilnehmer mit CR (einschließlich sCR) oder PR (einschließlich VGPR). Das Gesamtansprechen wird durch ein IRC erhoben. Die Kategorisierung des Ansprechens erfolgte gemäß den IMWG-Kriterien (14-16): • sCR (stringent Complete Response) o negative Immunfixation im Serum oder im Urin und o Verschwinden jeglicher Weichteilmanifestationen und o <5% Plasmazellen im Knochenmark und o normale FLC Ratio (Verhältnis freier Leichtketten im Serum) und 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 und o Verschwinden jeglicher Weichteilmanifestationen und o <5% Plasmazellen im Knochenmark • VGPR (Very Good Partial Response) o M-Protein in Serum und Urin mittels Immunfixation aber nicht durch Elektrophorese nachweisbar und o ≥90% Reduktion des M-Protein im Serum und im Urin (<100 mg/24 h) • PR (Partial Response) o ≥50% Reduktion des M-Protein im Serum und ≥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 ≥50% erforderlich o Reduktion der Weichteilmanifestationen ≥50% (falls zu Baseline vorhanden) • MR (Minimal Response) (übernommen von EBMT-Kriterien (49)) o ≥25% aber ≤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 sCR, 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 ≥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 nicht-beteiligten 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 ≥10%)
	  o Prozentzahl Plasmazellen im Knochenmark: absolute Prozentzahl ≥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)
	• ≥SD
	  o ORR+MR+SD
	• CBR (Clinical Benefit Rate)
	  o ORR+MR
	• ORR (Overall Response Rate)
	  o sCR+CR+VGPR+PR
	• ≥VGPR
	  o sCR+CR+VGPR
	• ≥CR
	  o sCR+CR

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 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Gesamtansprechen in weitere Untersuchungen mit Daratumumab

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Daratumumab				
SIRIUS	nein	ja [a]	ja	ja

a: Aufgrund des mehrstufigen Studiendesigns wird die All treated-Population anstelle der ITT-Population herangezogen.
ITT: Intention-to-Treat

Für die SIRIUS-Studie wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es wird anstelle der ITT-Population die All treated-Population herangezogen, jedoch werden sämtliche Teilnehmer, die der 16 mg/kg KG-Gruppe zugeordnet wurden, in die Analysen mit einbezogen, so dass hierdurch keine Beeinflussung der Ergebnisse zu erwarten ist. Das Gesamtansprechen wurde durch ein IRC erhoben. Ein Abgleich des Studienprotokolls und Studienberichts ergibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weiterhin wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Aufgrund des offenen Studiendesigns der SIRIUS-Studie ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Gesamtansprechen* ist als hoch anzusehen.

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.

Gemäß Abschnitt 4.2.5.1 wird das TREND-Statement als Berichtsstandard für die nicht randomisierte Interventionsstudie SIRIUS angewandt. Laut TREND-Statement sind die Ergebnisse zu allen primären und sekundären Endpunkten zu berichten. Dabei sind die geschätzte Effektgröße und das Konfidenzintervall anzugeben. Resultate mit keinem oder negativem Effekt sind ebenfalls zu berichten (48).

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.2.3.2.

Ergebnisse aus der SIRIUS-Studie

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität – Gesamtansprechen aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie SIRIUS

Studie **Behandlungsgruppe**	**SIRIUS** **(All treated-Population)** **Daratumumab (N=106)**
finaler Datenschnitt (Mai 2017) [a]	
sCR n (%)	3 (2,8)
CR n (%)	0 (0,0)
VGPR n (%)	10 (9,4)
PR n (%)	18 (17,0)
MR n (%)	5 (4,7)
SD n (%)	46 (43,4)
PD n (%)	18 (17,0)
NE n (%)	6 (5,7)

In der SIRIUS-Studie wurde das Gesamtansprechen durch ein IRC erhoben.

a: mediane Nachbeobachtungsdauer 36,7 Monate

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: Zusatzanalysen zu SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte (31)

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

In der SIRIUS-Studie kann bei 43,4% der Studienteilnehmer das Fortschreiten der Erkrankung aufgehalten werden (SD). Bei weiteren 4,7% der Studienteilnehmer kann der Erkrankungsverlauf leicht verbessert werden (MR) bzw. 17,0% der Studienteilnehmer erreichen PR sowie 9,4% VGPR. Bei drei Studienteilnehmern (2,8%) kann sogar ein stringentes komplettes Ansprechen (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 4-48).

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität – Gesamtansprechen aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie SIRIUS

Studie **Behandlungsgruppe**	**SIRIUS** **(All treated-Population)** **Daratumumab (N=106)**
finaler Datenschnitt (Mai 2017) [a]	
≥SD (ORR+MR+SD) n (%)	82 (77,4)
CBR (ORR+MR) n (%)	36 (34,0)
ORR (sCR+CR+ VGPR+PR) n (%)	31 (29,2)
≥VGPR n (%)	13 (12,3)
≥CR (sCR+CR) n (%)	3 (2,8)

In der SIRIUS-Studie wurde das Gesamtansprechen durch ein IRC erhoben.

a: mediane Nachbeobachtungsdauer 36,7 Monate

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: Zusatzanalysen zu SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte (31)

Von der Therapie mit Daratumumab als Monotherapie profitieren in der SIRIUS-Studie 77,4% der Studienteilnehmer. Dies entspricht mindestens einem Aufhalten der Progression (≥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 die Clinical Benefit Rate (CBR, ≥MR) in der SIRIUS-Studie auf 34,0% beläuft. Das Gesamtansprechen (Overall Response Rate, ORR, ≥PR) beträgt 29,2%. Mindestens sehr gutes partielles Ansprechen (≥VGPR) weisen 12,3% der Studienteilnehmer auf und ein mindestens komplettes Ansprechen (≥CR) erreichen drei Studienteilnehmer (2,8%) (Tabelle 4-49).

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 ≥CR erreicht wird.

4.3.2.3.3.2.2 Morbidität – Zeit bis zum (besten) Ansprechen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung von Morbidität – Zeit bis zum (besten) Ansprechen

Studie	Operationalisierung
Daratumumab	
SIRIUS	Die Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als die Zeit vom Datum der ersten Gabe von Daratumumab bis zum Datum des ersten dokumentierten Ansprechens (≥PR). Die Zeit bis zum besten Ansprechen ist definiert als die Zeit zwischen Datum der ersten Gabe von Daratumumab und Datum der ersten Evaluation des besten Ansprechens (≥PR) auf die Behandlung. Die Zeit bis zum (besten) Ansprechen wird durch ein IRC erhoben. Studienteilnehmer ohne Ansprechen wurden entweder aufgrund des Krankheitsprogress oder, wenn kein Krankheitsprogress vorlag, zum Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung zensiert, bevor diese mit einer neuen Therapie starteten.
PR: 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 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Zeit bis zum (besten) Ansprechen in weitere Untersuchungen mit Daratumumab

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Daratumumab				
SIRIUS	nein	ja [a]	ja	ja
a: Aufgrund des mehrstufigen Studiendesigns wird die All treated-Population anstelle der ITT-Population herangezogen. ITT: Intention-to-Treat				

Für die SIRIUS-Studie wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es wird anstelle der ITT-Population die All treated-Population herangezogen, jedoch werden sämtliche Teilnehmer, die der 16 mg/kg KG-Gruppe zugeordnet wurden, in die Analysen mit einbezogen, so dass hierdurch keine Beeinflussung der Ergebnisse zu erwarten ist. Die *Zeit bis zum (besten) Ansprechen* wurde durch einen unabhängigen Prüfausschuss (independent review committee, IRC) erhoben. Ein Abgleich des Studienprotokolls und Studienberichts ergibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weiterhin wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotential des Endpunkts *Zeit bis zum (besten) Ansprechen* ist aufgrund des offenen Studiendesigns der SIRIUS-Studie als hoch einzuschätzen.

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.

Gemäß Abschnitt 4.2.5.1 wird das TREND-Statement als Berichtsstandard für die nicht randomisierte Interventionsstudie SIRIUS angewandt. Laut TREND-Statement sind die Ergebnisse zu allen primären und sekundären Endpunkten zu berichten. Dabei sind die geschätzte Effektgröße und das Konfidenzintervall anzugeben. Resultate mit keinem oder negativem Effekt sind ebenfalls zu berichten (48).

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.2.3.2.

Ergebnisse aus der SIRIUS-Studie

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität – Zeit bis zum (besten) Ansprechen aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie SIRIUS

Studie **Behandlungsgruppe**	**SIRIUS** **(All treated-Population)** **Daratumumab (N=106)**
1. Datenschnitt (09.01.2015) [a]	
Responder n	31
Zeit bis zum Ansprechen (Monate, Median) [Spanne]	1,0 [1,0; 1,9]
Zeit bis zum besten Ansprechen (Monate, Median) [Spanne]	1,9 [1,0; 2,8]
In der SIRIUS-Studie wurde das Ansprechen durch ein IRC erhoben. a: mediane Nachbeobachtungsdauer 9,3 Monate IRC: Independent Review Committee; n: Anzahl; N: Anzahl analysierter Studienteilnehmer Quelle: Studienbericht SIRIUS-Studie Tabelle 20 (41)	

In der SIRIUS-Studie konnte zum ersten Datenschnitt bei 31 der 106 Studienteilnehmer mindestens ein partielles Ansprechen (PR) beobachtet werden. Die mediane 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 4-52).

4.3.2.3.3.2.3 Morbidität – Dauer des Ansprechens – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-53: Operationalisierung von Morbidität – Dauer des Ansprechens

Studie	**Operationalisierung**
Daratumumab	
SIRIUS	Die Dauer des Ansprechens ist definiert als Zeitspanne vom Datum des ersten dokumentierten Ansprechens (≥PR) bis zum Datum des ersten gemäß IMWG-Kriterien dokumentierten Krankheitsprogress. Die Dauer des Anspechens wurde von einem IRC erhoben. Ein Rezidiv von CR, das nicht die Kriterien eines Krankheitsprogress erfüllt, wird nicht als Krankheitsprogress angesehen. Tod infolge eines Krankheitsprogress wird als Ereignis am Todestag gewertet, es sei denn, der Krankheitsprogress wurde bereits vor dem Tod dokumentiert. Studienteilnehmer, die eine nachfolgende Therapie begonnen haben oder während der Studie ein Cross-Over durchliefen, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung, jedoch nicht später als zum Zeitpunkt der nachfolgenden Therapie oder zum Zeitpunkt des Cross-Over zensiert. Studienteilnehmer, die in der Nachbeobachtung nicht mehr erfasst wurden („lost-to-follow-up“), die ihre Einverständniserklärung zurückzogen, sich ohne Krankheitsprogress aus der Studie zurückzogen, oder aus anderen Gründen als aufgrund eines Krankeitsprogress verstarben, wurden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert.
CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); IMWG: International Myeloma Working Group; IRC: unabhängiger Prüfausschuss (Independent Review Committee); PR: partielles Ansprechen (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 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Dauer des Ansprechens in weitere Untersuchungen mit Daratumumab

Studie	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
Daratumumab				
SIRIUS	nein	ja [a]	ja	ja

a: Aufgrund des mehrstufigen Studiendesigns wird die All treated-Population anstelle der ITT-Population herangezogen.
ITT: Intention-to-Treat

Für die SIRIUS-Studie wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es wird anstelle der ITT-Population die All treated-Population herangezogen, jedoch werden sämtliche Teilnehmer, die der 16 mg/kg KG-Gruppe zugeordnet wurden, in die Analysen mit einbezogen, so dass hierdurch keine Beeinflussung der Ergebnisse zu erwarten ist. Die Dauer des Ansprechens wurde durch ein IRC erhoben. Ein Abgleich des Studienprotokolls und Studienberichts ergab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weiterhin wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Dauer des Ansprechens* ist aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch anzusehen.

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.

Gemäß Abschnitt 4.2.5.1 wird das TREND-Statement als Berichtsstandard für die nicht randomisierte Interventionsstudie SIRIUS angewandt. Laut TREND-Statement sind die Ergebnisse zu allen primären und sekundären Endpunkten zu berichten. Dabei sind die geschätzte Effektgröße und das Konfidenzintervall anzugeben. Resultate mit keinem oder negativem Effekt sind ebenfalls zu berichten (48).

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.2.3.2.

Ergebnisse aus der SIRIUS-Studie

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität – Dauer des Ansprechens aus weitere Untersuchungen mit Daratumumab, Studie SIRIUS

Studie **Behandlungsgruppe**	**SIRIUS** **(All treated-Population)** **Daratumumab (N=106)**
1. Datenschnitt (09.01.2015) [a]	
Ereignis n (%)	17 (56,7)
zensierte Ereignisse n (%)	14 (45,2)
Dauer des Ansprechens (Monate, Median) [95%-KI]	7,4 [5,5; n. e.]
In der SIRIUS-Studie wurde das Ansprechen durch ein IRC erhoben. a: Mediane Nachbeobachtungsdauer 9,3 Monate IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Anzahl analysierter Studienteilnehmer; n. e.: nicht erreicht Quelle: Studienbericht SIRIUS-Studie Tabelle 18, Tabelle TEFDOR01B (41)	

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. Die Dauer des Ansprechens korreliert mit weiteren patientenrelevanten Endpunkten wie Gesamtüberleben und gesundheitsbezogener Lebensqualität. Insbesondere vor dem Hintergrund der besonderen Schwere der Erkrankung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms ist somit die mediane Dauer des Ansprechens von 7,4 Monaten (95% KI: 5,5; n. e.), die mit einer Daratumumab als Monotherapie erreicht wird, herausragend (Tabelle 4-55).

4.3.2.3.3.3 Morbidität – Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung von Morbidität – Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie

Studie	**Operationalisierung**
Daratumumab	
SIRIUS	Die Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie ist definiert als Zeitspanne von der ersten Daratumumab-Gabe bis zur ersten Gabe der nachfolgenden Therapie. Tod wurde ebenfalls als Ereignis gewertet. Patienten, die bis zum Datenschnitt keine nachfolgende Therapie hatten oder nicht mehr erfasst werden konnten („lost-to-follow-up“), wurden zum Zeitpunkt des letzten bekannten Überlebenszeitpunkts zensiert.

Studie	Operationalisierung
patientenindividuelle Therapie [a]	
IMF-Kohorte	Die Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie ist definiert als Zeitspanne von der ersten Arzneimittelgabe einer Therapielinie bis zur ersten Gabe der nachfolgenden Therapie. Tod wurde ebenfalls als Ereignis gewertet. Patienten, die bis zum Datenschnitt keine nachfolgende Therapie hatten oder nicht mehr erfasst werden konnten („lost-to-follow-up“) , wurden zum Zeitpunkt des letzten bekannten Überlebenszeitpunkts zensiert.
a: zweckmäßige Vergleichstherapie	

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 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie in weitere Untersuchungen mit Daratumumab und mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Daratumumab				
SIRIUS	nein	ja [a]	ja	ja
patientenindividuelle Therapie [b]				
IMF-Kohorte	nein	nicht zutreffend	ja	ja
a: Aufgrund des mehrstufigen Studiendesigns wird die All treated-Population anstelle der ITT-Population herangezogen. b: zweckmäßige Vergleichstherapie ITT: Intention-to-Treat				

Der Endpunkt *Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie* ist nicht im Studienprotokoll der SIRIUS-Studie prä-spezifiziert. Für die SIRIUS-Studie wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es wird anstelle der ITT-Population die All treated-Population herangezogen, jedoch werden sämtliche Teilnehmer, die der 16 mg/kg KG-Gruppe zugeordnet wurden in die Analysen mit einbezogen, so dass hierdurch keine Beeinflussung der Ergebnisse zu erwarten ist. Ein Abgleich des Studienprotokolls und Studienberichts ergibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Im Studienprotokoll der IMF-Kohorte ist der Endpunkt *Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie* prä-spezifiziert. Für die IMF-Kohorte wurden die Angaben zur Zeit bis zur nachfolgenden Therapie retrospektiv anhand der Routinedaten ermittelt und zentralisiert ausgewertet. Mit dem eingesetzten multivariaten Cox Proportional Hazard Modell, das auf Individualdaten beruht, wird das Verzerrungspotential durch Unterschiede in den Charakteristika der beiden Vergleichsgruppen kontrolliert, wobei zu berücksichtigende Charakteristika auf Patientenebene vorhanden sein müssen. Insgesamt ist das Verzerrungspotential des Morbiditätsendpunktes *Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie* daher als hoch einzuschätzen (Tabelle 4-51).

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.

Gemäß Abschnitt 4.2.5.1 wird das TREND-Statement als Berichtsstandard für die nicht randomisierte Interventionsstudie SIRIUS angewandt. Laut TREND-Statement sind die Ergebnisse zu allen primären und sekundären Endpunkten zu berichten. Dabei sind die geschätzte Effektgröße und das Konfidenzintervall anzugeben. Resultate mit keinem oder negativem Effekt sind ebenfalls zu berichten (48).

Als Berichtsstandard für die IMF-Kohorte wird das RECORD-Statement angewandt, welches eine spezifische Erweiterung des STROBE-Statements zur Beschreibung von Beobachtungsstudien unter Verwendung von Routinedaten darstellt (2).

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.2.3.2.

Ergebnisse aus der SIRIUS-Studie

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität – Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie SIRIUS

Studie **Behandlungsgruppe**	**SIRIUS** **(All treated-Population)** **Daratumumab (N=106)**
finaler Datenschnitt (Mai 2017) [a]	
Ereignis n (%)	93 (87,7)
zensierte Ereignisse n (%)	13 (12,3)
Zeit bis zur nachfolgenden Therapie [Monate]	
Median [95%-KI]	5,8 [3,9; 6,7]

a: Mediane Nachbeobachtungsdauer 36,7 Monate
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Anzahl analysierter Studienteilnehmer
Quelle: Zusatzsanalysen zu SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte (31)

In der SIRIUS-Studie erhielten 87,7% der Teilnehmer eine Folgetherapie im Anschluss an die Behandlung mit Daratumumab (Tabelle 4-58). Die mediane Dauer bis zum Beginn einer nachfolgenden Therapie betrug 5,8 Monate.

Ergebnisse der IMF-Kohorte

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität – Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie aus weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, IMF-Kohorte

Studie	**IMF-Kohorte**	
Behandlungsgruppe	**Deutschland (N=54) [a]**	**Europa (N=338) [a]**
Ereignisse n (%)	48 (88,9)	261 (77,2)
zensierte Ereignisse n (%)	6 (11,1)	77 (22,8)
Zeit bis zur nachfolgenden Therapie [Monate]		
Median [95%-KI]	3,5 [2,3; 5,2]	5,5 [4,6; 6,3]
a: N entspricht der Anzahl analysierter Therapielinien KI: Konfidenzintervall Quelle: Zusatzanalysen zu SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte (31)		

In den Behandlungsdaten der deutschen Patienten der IMF-Kohorte wird in 88,9% der analysierten Therapielinien eine nachfolgende Behandlung dokumentiert. In den Behandlungsdaten der europäischen Patienten der IMF-Kohorte ist dies bei 77,2% der Fall (Tabelle 4-59). Während die mediane Dauer bis zum Beginn einer Folgetherapie nach Behandlung der deutschen Patienten 3,5 Monate beträgt, wird anhand der Behandlungsdaten der europäischen Patienten der IMF-Kohorte nach einer medianen Dauer von 5,5 Monaten eine Folgetherapie begonnen.

Historischer Vergleich mit Individualdaten

Ergebnisse aus dem historischen Vergleich mit Individualdaten

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität – Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie aus dem historischen Vergleich SIRIUS vs. IMF-Kohorte

Historischer Vergleich mit Individualdaten **Behandlungsgruppe**	**SIRIUS** **Daratumumab [a]**	**IMF-Kohorte** **patientenindividuelle Therapie [b]**
IMF-Deutschland		
Anzahl Teilnehmer resp. Therapielinien	106	54 [c]
Ereignisse n (%)	93 (87,7)	48 (88,9)
zensierte Ereignisse n (%)	13 (12,3)	6 (11,1)
HR [95%-KI] [d]	0,51 [0,31; 0,81]	
p-Wert	0,005	

Historischer Vergleich mit Individualdaten **Behandlungsgruppe**	**SIRIUS** **Daratumumab [a]**	**IMF-Kohorte** **patientenindividuelle Therapie [b]**
Sensitivitätsanalysen		
IMF-Europa, Regressionsanalyse mit schrittweiser Selektion der Kovariablen		
Anzahl Teilnehmer resp. Therapielinien	106	338 [c]
Ereignisse n (%)	93 (87,7)	261 (77,2)
zensierte Ereignisse n (%)	13 (12,3)	77 (22,8)
HR [95%-KI] [d]	0,56 [0,39; 0,81]	
p-Wert	0,002	
IMF-Europa, volladjustierte Regressionsanalyse		
Anzahl Teilnehmer resp. Therapielinien	106	338 [c]
Ereignisse n (%)	93 (87,7)	261 (77,2)
zensierte Ereignisse n (%)	13 (12,3)	77 (22,8)
HR [95%-KI] [e]	0,57 [0,40; 0,82]	
p-Wert	0,002	

a: Analyse der Daratumumab-Studie SIRIUS; finaler Datenschnitt Mai 2017 (mediane Nachbeobachtungsdauer 36,7 Monate)
b: IMF-Kohorte (mediane Nachbeobachtungsdauer IMF-Europa 19,2 Monate; IMF-Deutschland 21,3 Monate)
c: Von einem Patienten der IMF-Kohorte konnten mehrere Therapielinien in die Analyse eingehen. N entspricht hier deshalb der Anzahl analysierter Therapielinien.
d: Adjustiertes Hazard Ratio aus einem Cox Proportional Hazard Modell. Da ein Patient der IMF-Kohorte mit mehreren Therapielinien in die Analyse eingehen konnte, wurde für die Schätzung der Standardfehler ein robustes „Sandwich-Verfahren“ verwendet. Für die Adjustierung des HR wurden folgende Kovariablen verwendet: Deutschland: Albumin, Pomalidomid Vortherapie; Europa: Albumin, β2-Mikroglobulin, Pomalidomid Vortherapie, Carfilzomib Vortherapie. Die Operationalisierung der Variablen findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.3
e: Im volladjustierten Modell werden alle im Abschnitt 4.2.5.2.3 aufgeführten Variablen für die Berechnung des adjustierten HR verwendet

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; HR: Hazard Ratio

Quelle: Zusatzanalysen zu SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte (31)

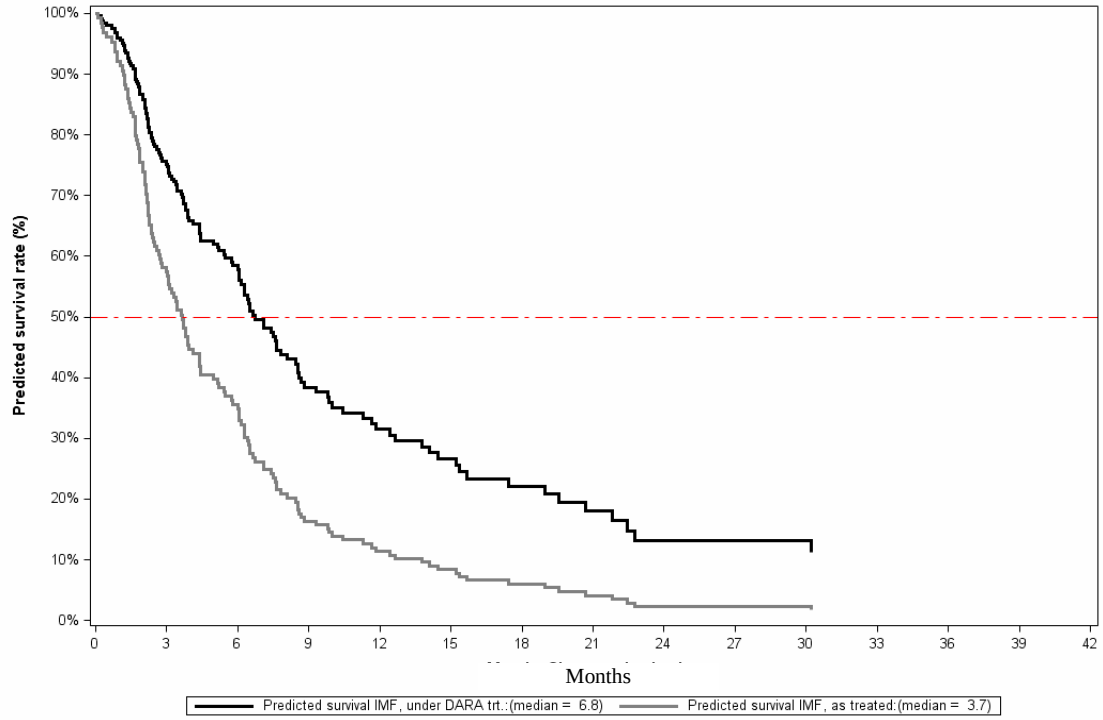
Die mediane Dauer bis zum Beginn einer nachfolgenden Therapie betrug für Patienten der SIRIUS-Studie 5,8 Monate und war damit länger als bei patientenidividuellen Therapien deutscher (3,5 Monate) bzw. europäischer Patienten (5,5 Monate) aus der IMF-Kohorte (univariates HR [95%-KI]: 0,74 [0,52; 1,06]; p=0,102 bzw. HR [95%-KI]: 1,00 [0,79; 1,27]; p=0,989).

Der Vergleich der Daratumumab Monotherapie gegenüber der patientenindividuellen Therapie der deutschen Patienten in der IMF-Kohorte im Cox-Regressionsmodell ergab, dass die Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Behandlung bei den Daratumumab-behandelten Patienten signifikant länger war (adjustiertes HR [95%-KI]: 0,51 [0,31; 0,81]) (Tabelle 4-60).

Die Ergebnisse der Hauptanalyse werden durch die Sensitivitätsanalysen gestützt. So zeigen die Teilnehmer der SIRIUS-Studie gegenüber den europäischen Patienten der IMF-Kohorte eine statistisch signifikant längere Zeit bis zur nachfolgenden Therapie (adjustiertes HR [95%-KI]: 0,56 [0,39; 0,81]).

Auch der Vergleich zwischen der Daratumumab Monotherapie und den europäischen Therapieregimen, berechnet in einer volladjustierten Regressionanalyse, zeigt, dass die *Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie* durch die Behandlung mit Daratumumab statistisch signifikant verlängert werden kann (adjustiertes HR [95%-KI]: 0,57 [0,40; 0,82]).

Aus den geschätzten Werten für den Daratumumab-Behandlungseffekt auf den Endpunkt *Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden Therapie* und der berücksichtigten Kovariablen können Überlebenskurven vorhergesagt werden, die die Verhältnisse für den Endpunkt *Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden Therapie* in der IMF-Kohorte widerspiegeln, wenn der Daratumumab-Behandlungseffekt auch dort zur Geltung kommen würde. In Abbildung 4-7 ist eine solche Überlebenskurve für die Behandlungsdaten der deutschen Patienten der IMF-Kohorte dargestellt. Es wird erkennbar, dass der Behandlungseffekt von Daratumumab in beiden Fällen zu einer deutlichen Verbesserung bei der Zeit bis zur nachfolgenden Therapie führen würde (mediane Zeit bis zur nachfolgenden Therapie aus der vorhergesagten Überlebenskurve 6,8 Monate).



Quelle: Zusatzanalysen zu SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte (31)

Abbildung 4-7: Vorhergesagte Überlebenskurven für die Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie aus Behandlungsdaten der deutschen Patienten der IMF-Kohorte unter patientenindividueller Therapie mit und ohne Hinzunahme des Daratumumab-Behandlungseffektes

4.3.2.3.3.4 Morbidität – Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung von Morbidität – Progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
Daratumumab	
SIRIUS	Progressionsfreies Überleben ist definiert als die Zeit vom Datum der ersten Gabe von Daratumumab bis zum Datum des Krankheitsprogress oder des Todes, je nachdem was zuerst auftrat. Das PFS wird durch den Prüfarzt erhoben. Ein Rezidiv von CR wird nicht als Krankheitsprogress angesehen. Studienteilnehmer, die eine nachfolgende Therapie begonnen haben oder während der Studie ein Cross-Over durchliefen, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung, jedoch nicht später als zum Zeitpunkt der nachfolgenden Therapie oder zum Zeitpunkt des Cross-Over zensiert. Studienteilnehmer, die ihre Einverständniserklärung zurückzogen oder sich ohne Krankheitsprogress aus der Studie zurückzogen, wurden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert. Studienteilnehmer, die die Studie ohne Progress beendeten oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert. Studienteilnehmer, die in der Nachbeobachtung nicht mehr erfasst wurden („lost-to-follow-up“), wurden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert.
patientenindividuelle Therapie [a]	
IMF-Kohorte	Progressionsfreies Überleben ist definiert als die Zeitspanne von Tag 1 des Beginns einer Therapielinie bis zum Krankheitsprogress oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst auftrat. Patienten, die bei Datenerhebung noch lebten und keinen Krankheitsprogress zeigten, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert.
a: zweckmäßige Vergleichstherapie	

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 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Progressionsfreies Überleben in weiteren Untersuchungen mit Daratumumab und mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Daratumumab				
SIRIUS	nein	ja [a]	ja	ja
patientenindividuelle Therapie [b]				
IMF-Kohorte	nein	nicht zutreffend	ja	ja

a: Aufgrund des mehrstufigen Studiendesigns wird die All treated-Population anstelle der ITT-Population herangezogen.
b: zweckmäßige Vergleichstherapie
ITT: Intention-to-Treat

Für die SIRIUS-Studie wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es wird anstelle der ITT-Population die All treated-Population herangezogen, jedoch werden sämtliche Teilnehmer, die der 16 mg/kg KG-Gruppe zugeordnet wurden in die Analysen mit einbezogen, so dass hierdurch keine Beeinflussung der Ergebnisse zu erwarten ist. Das *PFS* wurde durch den Prüfarzt erhoben. Ein Abgleich des Studienprotokolls und Studienberichts ergibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund des offenen Studiendesigns der SIRIUS-Studie ist das Verzerrungspotential des Endpunkts *PFS* als hoch zu bewerten.

Für die IMF-Kohorte wurden die Angaben zum Krankheitsprogress retrospektiv anhand der Routinedaten ermittelt und zentralisiert ausgewertet. Mit dem eingesetzten multivariaten Cox Proportional Hazard Modell, das auf Individualdaten beruht, wird das Verzerrungspotential durch Unterschiede in den Charakteristika der beiden Vergleichsgruppen kontrolliert, wobei zu berücksichtigende Charakteristika auf Patientenebene vorhanden sein müssen. Insgesamt ist das Verzerrungspotential des Morbiditätsendpunktes *PFS* als hoch einzuschätzen.

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.

Gemäß Abschnitt 4.2.5.1 wird das TREND-Statement als Berichtsstandard für die nicht randomisierte Interventionsstudie SIRIUS angewandt. Laut TREND-Statement sind die Ergebnisse zu allen primären und sekundären Endpunkten zu berichten. Dabei sind die geschätzte Effektgröße und das Konfidenzintervall anzugeben. Resultate mit keinem oder negativem Effekt sind ebenfalls zu berichten (48).

Als Berichtsstandard für die IMF-Kohorte wird das RECORD-Statement angewandt, welches eine spezifische Erweiterung des STROBE-Statements zur Beschreibung von Beobachtungsstudien unter Verwendung von Routinedaten darstellt (2).

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.2.3.2.

Ergebnisse aus der SIRIUS-Studie

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität – PFS aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie SIRIUS

Studie **Behandlungsgruppe**	**SIRIUS (All treated-Population)** **Daratumumab (N=106)**
finaler Datenschnitt (Mai 2017)[a]	
Ereignis n (%)	95 (89,6)
zensierte Ereignisse n (%)	11 (10,4)
progressionsfreies Überleben [Monate]	
Median [95%-KI]	2,8 [2,8; 3,9]

In der SIRIUS-Studie wurde der Endpunkt zum finaler Datenschnitt durch den Prüfarzt erhoben.
a: Mediane Nachbeobachtungsdauer 36,7 Monate
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Anzahl analysierter Studienteilnehmer
Quelle: Zusatzanalysen zu SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte (31)

In der SIRIUS-Studie kann während der Behandlung mit Daratumumab bei 89,6% der Teilnehmer eine Krankheitsprogress beobachtet werden (Tabelle 4-63). Zum fünften Datenschnitt beträgt das mediane progressionsfreie Überleben 2,8 Monate (95%-KI: 2,8; 3,9).

Ergebnisse der IMF-Kohorte

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität – PFS aus weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, IMF-Kohorte

Studie	**IMF-Kohorte**	
Behandlungsgruppe	**Deutschland (N=54) [a]**	**Europa (N=338) [a]**
Ereignisse n (%)	46 (85,2)	271 (80,2)
zensierte Ereignisse n (%)	8 (14,8)	67 (19,8)
Progressionsfreies Überleben [Monate]		
Median [95%-KI]	3,6 [2,5; 6,3]	4,7 [3,8; 5,7]

a: N entspricht der Anzahl analysierter Therapielinien
n: Anzahl; N: Anzahl analysierter Therapielinien
Quelle: Zusatzanalysen zu SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte (31)

Die Analyse der Daten zum PFS der IMF-Kohorte ergeben, dass in 85,2% der untersuchten Therapielinien von deutschen Patienten das Ereignis *Progression* oder *Tod* auftrat, in den dokumentierten Therapielinien von Patienten aus Europa in 80,2% (Tabelle 4-64). Die mediane progressionsfreie Zeit bei patientenindividueller Therapie beträgt 3,6 Monate in der Analyse der Behandlungsdaten der deutschen Patienten und 4,7 Monate in der Analyse der Behandlunsgdaten der europäischen Patienten.

Historischer Vergleich mit Individualdaten

Ergebnisse aus dem historischen Vergleich mit Individualdaten

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Endpunkt Mortalität – progressionsfreies Überleben aus dem historischen Vergleich SIRIUS vs. IMF-Kohorte

Historischer Vergleich mit Individualdaten **Behandlungsgruppe**	**SIRIUS** **Daratumumab** [a]	**IMF-Kohorte** **Patientenindividuelle Therapie** [b]
IMF-Deutschland		
Anzahl Teilnehmer resp. Therapielinien	106	54 [c]
Ereignisse n (%)	95 (89,6)	46 (85,2)
zensierte Ereignisse n (%)	11 (10,4)	8 (14,8)
HR [95%-KI] [d]	0,88 [0,39; 1,96]	
p-Wert	0,754	
Sensitivitätsanalysen		
IMF-Europa, Regressionsanalyse mit schrittweiser Selektion der Kovariablen		
Anzahl Teilnehmer resp. Therapielinien	106	338 [c]
Ereignisse n (%)	95 (89,6)	271 (80,2)
zensierte Ereignisse n (%)	11 (10,4)	67 (19,8)
HR [95%-KI] [d]	0,81 [0,58; 1,14]	
p-value	0,229	
IMF-Europa, volladjustierte Regressionsanalyse		
Anzahl Teilnehmer resp. Therapielinien	106	338 [c]
Ereignisse n (%)	95 (89,6)	271 (80,2)
zensierte Ereignisse n (%)	11 (10,4)	67 (19,8)
HR [95%-KI] [e]	0,78 [0,55; 1,11]	
p-value	0,172	

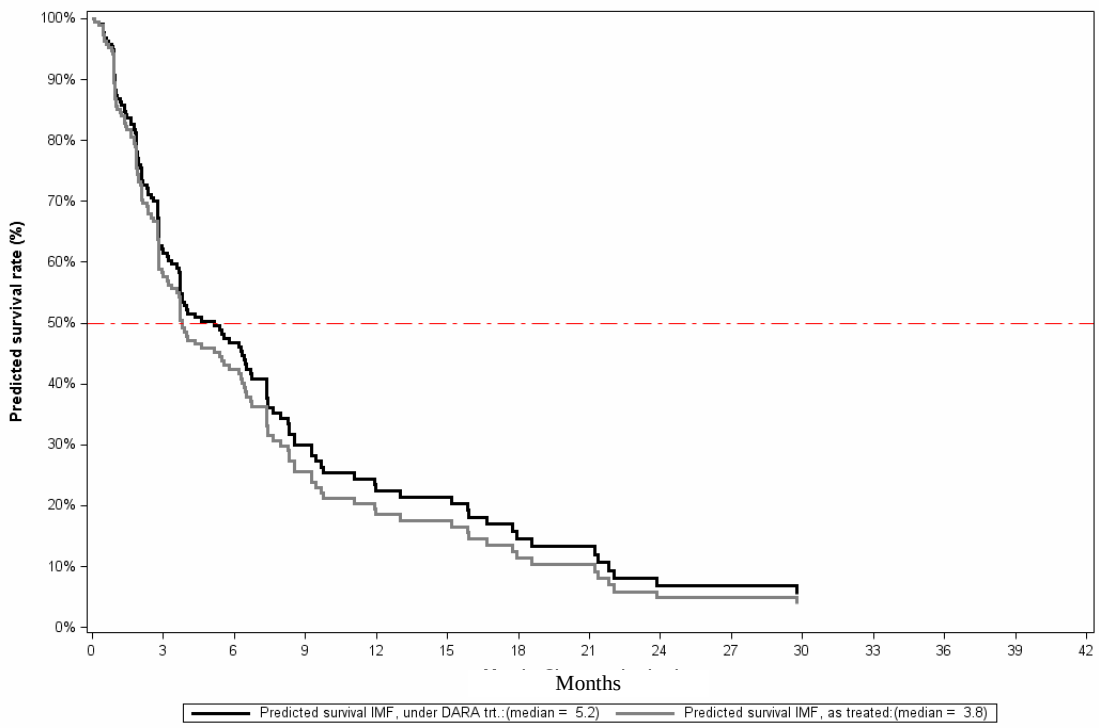
Historischer Vergleich mit Individualdaten **Behandlungsgruppe**	**SIRIUS** **Daratumumab [a]**	**IMF-Kohorte** **Patientenindividuelle Therapie [b]**
a: Analyse der Daratumumab-Studie SIRIUS; finaler Datenschnitt Mai 2017 (mediane Nachbeobachtungsdauer 36,7 Monate) b: IMF-Kohorte (mediane Nachbeobachtungsdauer IMF-Europa 19,2 Monate; IMF-Deutschland 21,3 Monate) c: Von einem Patienten der IMF-Kohorte konnten mehrere Therapielinien in die Analyse eingehen. N entspricht hier deshalb der Anzahl analysierter Therapielinien. d: Adjustiertes Hazard-Ratio aus einem Cox-Proportional Hazard Modell. Da ein Patient der IMF-Kohorte mit mehreren Therapielinien in die Analyse eingehen konnte, wurde für die Berechnung der Standardfehler ein robustes „Sandwich-Verfahren“ verwendet. Für die Adjustierung des HR wurden folgende Variablen verwendet: Deutschland: Alter, β2-Mikroglobulin, Pomalidomid Vortherapie ; Europa: Albumin , β2-Mikroglobulin, Pomalidomid Vortherapie, Refraktärität. Die Operationalisierung der Variablen findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.3 e: Im volladjustierten Modell werden alle im Abschnitt 4.2.5.2.3 aufgeführten Variablen für die Berechnung des adjustierten HR verwendet HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Anzahl analysierter Studienteilnehmer resp. Therapielinien Quelle: (31)		

Das mediane PFS beträgt in der SIRIUS-Studie 2,8 Monate (95%-KI: 2,8; 3,9) und ist damit im naiven Vergleich kürzer als in den Behandlungsdaten der deutschen Patienten (3,6 Monate) bzw. in den Behandlungsdaten europäischer Patienten (4,7 Monate) der IMF-Kohorte (univariates HR [95%-KI]: 1,22 [0,85; 1,72]; p=0,271 bzw. HR [95%-KI]: 1,28 [1,01; 1,64]; p=0,037).

Der Vergleich der Daratumumab Monotherapie gegenüber den Behandlunsgdaten zur patientenindividuellen Therapie der deutschen Patienen in der IMF-Kohorte im Cox-Regressionsmodell ergibt ein vergleichbares Risiko einen Progress der Erkrankung zu erleiden oder zu versterben (adjustiertes HR [95%-KI]: 0,88 [0,39; 1,96]).

Die Behandlung mit der Daratumumab Monotherapie bewirkt gegenüber den in Europa eingesetzten patientenindividuellen Therapien der Patienten in der IMF-Kohorte ein numerisch längeres progressionsfreies Überleben, der Unterschied zwischen den Studien ist jedoch nicht statistisch signifikant (adjustiertes HR [95%-KI]: 0,81 [0,58; 1,14]). Die Ergebnisse werden durch die Auswertung im volladjustierten Regressionsmodell gestützt (adjustiertes HR [95%-KI]: 0,78 [0,55; 1,11]).

Aus den geschätzten Werten für den Daratumumab-Behandlungseffekt auf den Endpunkt *PFS* aus dem statistischen Modell und der berücksichtigten Kovariablen können Überlebenskurven vorhergesagt werden, die die Verhältnisse beim *PFS* in der IMF-Kohorte widerspiegeln, wenn der Daratumumab-Behandlungseffekt auch dort zur Geltung kommen würde. In Abbildung 4-8 ist eine solche Überlebenskurve für die Behandlungsdaten der deutschen Patienten der IMF-Kohorte dargestellt. Aus dieser wird ebenfalls ersichtlich, dass der Daratumumab-Behandlungseffekt auf das PFS nur zu einer geringen Verlängerung des medianen PFS in der IMF-Kohorte führen würde (medianes PFS aus der vorhergesagten Überlebenskurve 5,2 Monate).



Quelle: Zusatzanalysen zu SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte (31)

Abbildung 4-8: Vorhergesagte Überlebenskurven für das PFS aus Behandlungsdaten der deutschen Patienten der IMF-Kohorte unter patientenindividueller Therapie mit und ohne Hinzunahme des Daratumumab-Behandlungseffektes

Die Ergebnisse zeigen, dass es trotz fehlender Unterschiede beim PFS signifikante Vorteile von Daratumumab auf das Gesamtüberleben gibt. Diese Unterschiede zwischen PFS und Gesamtüberleben lassen sich mit der vielfältigen Wirkweise von Daratumumab erklären. Auf der einen Seite hat Daratumumab auf CD38-exprimierende Myelomzellen eine direkte zytotoxische Wirkung oder es führt zur Phagozytose oder Apoptose dieser Zellen. Auf der anderen Seite führt es aber auch zu einer Depletion von CD38+-immunsupprimierenden Zellen, was zu einem Anstieg von T-Helferzellen, von zytotoxischen T-Zellen und der T-Zellfunktion führt. Ein Anstieg der Anzahl und eine Verbesserung der Funktion der T-Zellen kann zu einer verbesserten Abwehr gegenüber bestimmten Infektionen führen und Nachfolgetherapien, die auf T-Zellen angewiesen sind (IMiDs), können eine bessere Wirksamkeit entfalten.

Während bei der Beurteilung des PFS nur die direkte Wirkung von Daratumumab auf die Myelomzellen erfasst wird (also inwieweit derartige Zellen noch nachweisbar sind), spiegelt sich die Steigerung des Immunsystems durch Daratumumab erst beim Gesamtüberleben, welches im Gegensatz zum PFS auch von Folgetherapien beeinflusst wird, wider. Dabei sind die positiven Effekte von Daratumumab auf das Immunsystem um so größer, je besser das Ansprechen von Daratumumab auf die Myelomzellen ist (50).

4.3.2.3.3.5 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:

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

Tabelle 4-66: Operationalisierung von Sicherheit und Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
Daratumumab	
SIRIUS	Dokumentation aller schwerwiegenden und nicht-schwerwiegenden UE von dem Zeitpunkt der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis zum Tag vor Beginn einer nachfolgenden Therapie, je nachdem, was früher eintritt. Oder jegliches UE, das unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens auf die Studienmedikation zurückgeführt werden kann. UE mit fehlendem oder teilweise fehlendem Eintrittszeitpunkt werden als unter Behandlung eingestuft sofern der Eintrittszeitpunkt nicht vor der ersten Dosis der Studienmedikation oder nicht 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation festgelegt werden kann. Klassifizierung der unerwünschten Ereignisse durch den Prüfarzt nach National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03 und Kodierung gemäß der Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 17.0. • Übersicht Gesamthäufigkeiten o UE o SUE o UE CTCAE-Grad ≥3 o UE, die zum Tod führten • Detaildarstellung o Jegliches UE mit einer Häufigkeit ≥10% nach MedDRA Preferred Term o UE CTCAE-Grad ≥3 mit einer Häufigkeit ≥5% nach MedDRA Preferred Term o SUE mit einer Häufigkeit ≥2% nach MedDRA Preferred Term • UE von besonderem klinischen Interesse (jeglichen Grades) o Infusionsbedingte Reaktionen o Infektionen und Infestationen o Bronchospasmen o Sekundäre Primärmalignome • Therapieabbruch aufgrund von UE
IMF-Kohorte	Therapieabbruch aufgrund von UE Die Gründe für einen Therapieabbruch wurden via Freitextfeld im Erfassungsbogen dokumentiert. Anhand der dokumentierten Gründe wurden die Therapielinien identifiziert, in denen UE der Grund für einen Therapieabbruch waren. Eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes oder der Nierenfunktion wurden grundsätzlich als Myelom-bedingt gewertet und gingen genau wie Therapielinien ohne dokumentierten Abbruchgrund zensiert in die Analyse mit ein. Die Zensierung erfolgte zum Zeitpunkt des Abbruchs der Therapielinie.
CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI: National Cancer Institute; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

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 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit in weitere Untersuchungen mit Daratumumab und mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**
Daratumumab				
SIRIUS	nein	ja [a]	ja	ja
patientenindividuelle Therapie [b]				
IMF-Kohorte	nein	nicht zutreffend	ja	ja

a: Aufgrund des mehrstufigen Studiendesigns wird die All treated-Population anstelle der ITT-Population herangezogen.
b: zweckmäßige Vergleichstherapie
ITT: Intention-to-Treat

Für die SIRIUS-Studie wird das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es wird anstelle der ITT-Population die All treated-Population herangezogen, jedoch werden sämtliche Teilnehmer, die der 16 mg/kg KG-Gruppe zugeordnet wurden in die Analysen mit einbezogen, so dass hierdurch keine Beeinflussung der Ergebnisse zu erwarten ist. Ein Abgleich des Studienprotokolls und Studienberichts ergibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Durch das offene Studiendesign kann ein Einfluss der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit und eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Die Routinedaten der IMF-Kohorte umfassen Informationen zu Therapieabbrüchen von Patienten. Angaben zu Therapieabbrüchen der IMF-Kohorte wurden zentralisiert und anonymisiert ausgewertet. Mit dem eingesetzten multivariaten Cox Proportional Hazard Modell für die Auswertung des Endpunktes *Therapieabbruch aufgrund von UE*, das auf Individualdaten beruht, wird das Verzerrungspotential durch Unterschiede in den Charakteristika der beiden Vergleichsgruppen kontrolliert, wobei zu berücksichtigende Charakteristika auf Patientenebene vorhanden sein müssen. Insgesamt wird das Verzerrungspotential des Endpunktes *Sicherheit und Verträglichkeit* sowohl in der SIRIUS-Studie als auch für die IMF-Kohorte als hoch eingeschätzt.

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.

Gemäß Abschnitt 4.2.5.1 wird das TREND-Statement als Berichtsstandard für die nicht randomisierte Interventionsstudie SIRIUS angewandt. Laut TREND-Statement sind die Ergebnisse zu allen primären und sekundären Endpunkten zu berichten. Dabei sind die geschätzte Effektgröße und das Konfidenzintervall anzugeben. Resultate mit keinem oder negativem Effekt sind ebenfalls zu berichten (48).

Als Berichtsstandard für die IMF-Kohorte wird das RECORD-Statement angewandt, welches eine spezifische Erweiterung des STROBE-Statements zur Beschreibung von Beobachtungsstudien unter Verwendung von Routinedaten darstellt (2).

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.2.3.2.

Überblick über unerwünschte Ereignisse

Ergebnisse aus der SIRIUS-Studie

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – Überblick über unerwünschter Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie SIRIUS

Studie **Behandlungsgruppe**	**SIRIUS (Safety-Population)** **Daratumumab (N=106)**
finaler Datenschnitt (Mai 2017) [a]	
UE n (%)	105 (99,1)
SUE n (%)	33 (31,1)
UE CTCAE-Grad ≥3 n (%)	71 (67,0)
UE, die zum Therapieabbruch führten n (%)	5 (4,7)
UE, die zum Tod führten n (%)	9 (8,5)

a: Mediane Nachbeobachtungsdauer 36,7 Monate
CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Event; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Anzahl analysierter Studienteilnehmer; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse
Quelle: Zusatzanalysen zu SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte (31)

Bei fast allen Studienteilnehmern der SIRIUS-Studie (99,1%) traten zum Zeitpunkt des finalen Datenschnittes im Mai 2017 (mediane Nachbeobachtungsdauer 36,7 Monate) unerwünschte Ereignisse auf, was in diesem Indikationsgebiet zu erwarten ist. Der Anteil Studienteilnehmer mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen beträgt 31,1%. In der SIRIUS-Studie zeigten 67,0% der Studienteilnehmer unerwünschte Ereignisse von einem CTCAE-Schweregrad ≥3 und bei 4,7% bzw. 8,5% der Studienteilnehmer führten unerwünschte Ereignisse zum Abbruch der Therapie bzw. zum Tod (Tabelle 4-68).

Detaildarstellung der unerwünschten Ereignisse

Ergebnisse aus der SIRIUS-Studie

Häufige unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – UE mit einer Häufigkeit ≥10% nach MedDRA-Klassifikation Preferred Term - aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie SIRIUS

Studie **Behandlungsgruppe**	**SIRIUS** **(Safety-Population)** **Daratumumab (N=106)**
finaler Datenschnitt (Mai 2017) [a]	
Fatigue n (%)	43 (40,6)
Anämie n (%)	39 (36,8)
Übelkeit n (%)	34 (32,1)
Thrombozytopenie n (%)	28 (26,4)
Husten n (%)	27 (25,5)
Rückenschmerzen n (%)	26 (24,5)
Neutropenie n (%)	26 (24,5)
Nasale Kongestion n (%)	22 (20,8)
Infektion der oberen Atemwege n (%)	22 (20,8)
Diarrhoe n (%)	21 (19,8)
Pyrexie n (%)	20 (18,9)
Arthralgie n (%)	20 (18,9)
Schmerzen in den Extremitäten n (%)	20 (18,9)
Verstopfung n (%)	19 (17,9)
Erbrechen n (%)	19 (17,9)
Dyspnoe n (%)	18 (17,0)
Appetitlosigkeit n (%)	18 (17,0)
Hyperkalzämie n (%)	18 (17,0)
Muskuloskeletale Brustschmerzen n (%)	15 (14,2)
Kopfschmerzen n (%)	14 (13,2)

Studie **Behandlungsgruppe**	**SIRIUS** **(Safety-Population)** **Daratumumab (N=106)**
Asthenie n (%)	12 (11,3)
Muskuloskeletale Schmerzen n (%)	12 (11,3)
Hypertonie n (%)	12 (11,3)
Hypokaliämie n (%)	11 (10,4)
In der obigen Tabelle sind die unerwünschten Ereignisse nach Preferred Term dargestellt, welche bei 10% der Studienteilnehmer in der SIRIUS-Studie auftraten. a: mediane Nachbeobachtungsdauer 36,7 Monate Quelle: Zusatzanalysen zu SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte (31)	

Unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥3

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – UE CTCAE-Grad ≥3 mit einer Häufigkeit ≥5% nach MedDRA-Klassifikation Preferred Term – aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie SIRIUS

Studie **Behandlungsgruppe**	**SIRIUS** **(Safety-Population)** **Daratumumab (N=106)**
finaler Datenschnitt (Mai 2017) [a]	
Anämie n (%)	25 (23,6)
Thrombozytopenie n (%)	20 (18,9)
Neutropenie n (%)	13 (12,3)
Hyperkalzämie n (%)	6 (5,7)
Hypertonie n (%)	6 (5,7)
In der obigen Tabelle sind die unerwünschten Ereignisse CTCAE-Grad ≥3 nach Preferred Term dargestellt, welche bei 5% der Studienteilnehmer in der SIRIUS-Studie auftraten. a: Mediane Nachbeobachtungsdauer 36,7 Monate Quelle: Zusatzanalysen zu SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte (31)	

Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥3, die bei mindestens 5% der Studienteilnehmer auftraten, zählen in der SIRIUS-Studie Anämie (23,6%), Thrombozytopenie (18,9%), Neutropenie (12,3%), Hyperkalzämie (5,7%) und Hypertonie (5,7%).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – SUE mit einer Häufigkeit ≥2% nach MedDRA-Klassifikation Preferred Term – aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie SIRIUS

Studie **Behandlungsgruppe**	**SIRIUS** **(Safety-Population)** **Daratumumab (N=106)**
finaler Datenschnitt (Mai 2017) [a]	
allgemeine Verschlechterung der körperlichen Gesundheit n (%)	5 (4,7)
Pneumonie n (%)	4 (3,8)
Hyperkalzämie n (%)	4 (3,8)
In der obigen Tabelle sind die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse nach Preferred Term dargestellt, welche bei 2% der Studienteilnehmer in der SIRIUS-Studie auftraten. a: Mediane Nachbeobachtungsdauer 36,7 Monate N: Anzahl analysierter Studienteilnehmer Quelle: Zusatzanalysen zu SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte (31)	

In der SIRIUS-Studie trat mit einer Häufigkeit von 4,7% eine Verschlechterung der allgemeinen körperlichen Gesundheit auf. Mit einer Häufigkeit von je 3,8% wurden Pneumonie und Hyperkalzämie als schwere unerwünschte Ereignisse dokumentiert (Tabelle 4-71).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse

Ergebnisse aus der SIRIUS-Studie

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – UE von besonderem klinischen Interesse - aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie SIRIUS

Studie **Behandlungsgruppe**	**SIRIUS** **(Safety-Population)** **Daratumumab (N=106)**
finaler Datenschnitt (Mai 2017) [a]	
Infusionsbedingte Reaktionen n (%)	38 (35,8)
Infektionen und Infestationen n (%)	56 (52,8)
Bronchospasmen n (%)	5 (4,7)
sekundäre Primärmalignome n (%)	0 (0,0) [b]

Studie **Behandlungsgruppe**	**SIRIUS** **(Safety-Population)** **Daratumumab (N=106)**
a: Mediane Nachbeobachtungsdauer 36,7 Monate b: Zahlen zu diesem preferred term lagen für den finalen Datenschnitt nicht vor. Es wurden die Angaben aus dem CSR vom 1. Datenschnitt (Januar 2015) angegeben (mediane Nachbeobachtungsdauer: 9,3 Monate). n: Anzahl; N: Anzahl analysierter Studienteilnehmer Quelle: Studienbericht SIRIUS-Studie Tabelle 37, Tabelle 38; Tabelle TSFAE02S1 (41) und Zusatzanalysen zu SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte (31)	

Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zeigen in der SIRIUS-Studie 35,8% der Studienteilnehmer infusionsbedingte Reaktionen auf die Behandlung mit Daratumumab (Tabelle 4-72). Bei 52,8% der Studienteilnehmer werden Infektionen und Infestationen diagnostiziert. Bronchospasmen treten bei 4,7% der Studienteilnehmer der SIRIUS-Studie auf. Angaben zu den sekundären Primärmalignome als unerwünschtes Ereignis von besonderem klinischen Interesse liegen für den finalen Datenschnitt nicht vor und konnten zum Zeitpunkt des ersten Datenschnittes nicht beobachtet werden.

Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Ergebnisse aus der SIRIUS-Studie

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – Therapieabbruch aufgrund von UE aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie SIRIUS

Studie **Behandlungsgruppe**	**SIRIUS** **(All treated-Population)** **Daratumumab (N=106)**
finaler Datenschnitt (Mai 2017) [a]	
Ereignisse n (%)	5 (4,7)
zensierte Ereignisse n (%)	101 (95,3)
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE [Monate]	
Median [95%-KI]	n. e.
a: Mediane Nachbeobachtungsdauer 36,7 Monate KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Anzahl analysierter Studienteilnehmer; n. e.: nicht erreicht Quelle: Zusatzanalysen zu SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte (31)	

In der SIRIUS-Studie brachen 4,7% der Studienteilnehmer die Therapie im Verlauf der Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab. Die mediane Zeit bis zum Abbruch der Therapie wurde nicht erreicht (Tabelle 4-73).

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – UE, die zum Therapieabbruch führten nach MedDRA-Klassifikation Preferred Term – aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie SIRIUS

Studie **Behandlungsgruppe**	**SIRIUS (Safety-Population)** **Daratumumab (N=106)**
finaler Datenschnitt (Mai 2017) [a]	
Hyperkalzämie n (%)	4 (3,8)
allgemeine Verschlechterung der körperlichen Gesundheit n (%)	2 (1,9)
H1N1 Influenza n (%)	1 (0,9)
Spinalkanalstenose n (%)	1 (0,9)
Rückenmarkskompression n (%)	1 (0,9)

In der obigen Tabelle sind jegliche unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach Preferred Term dargestellt, die in der SIRIUS-Studie auftraten.
a: Mediane Nachbeobachtungsdauer 36,7 Monate
Quelle: Zusatzanalysen zu SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte (31)

Zu den unerwünschten Ereignissen, die zu einem Therapieabbruch führten, zählen in der SIRIUS-Studie Hyperkalzämie (3,8%), allgemeine Verschlechterung der körperlichen Gesundheit (1,9%), H1N1 Influenza-Infektionen (0,9%), Spinalkanalstenosen (0,9%) und Rückenmarkkompressionen (0,9%) (Tabelle 4-74).

Ergebnisse der IMF-Kohorte

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – Therapieabbruch aufgrund von UE aus weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, IMF-Kohorte

Studie **Behandlungsgruppe**	**IMF-Kohorte** **Deutschland (N=54) [a]**	 **Europa (N=338) [a]**
Ereignisse n (%)	5 (9,3)	28 (8,3)
zensierte Ereignisse n (%)	49 (90,7)	310 (91,7)
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE [Monate]		
Median [95%-KI]	n. e.	n. e.

a: N entspricht der Anzahl analysierter Therapielinien
N: Anzahl analysierter Therapielinien, n: Anzahl an Ereignissen; n. e.: nicht erreicht
Quelle: Zusatzanalysen zu SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte (31)

Die Analyse der Behandlungsdaten bei patientenindividueller Therapie für deutsche und europäische Patienten aus der IMF-Kohorte ergibt, dass 9,3% der Therapielinien, die bei deutschen Patienten verabreicht wurden, aufgrund unerwünschter Ereignisse abgebrochen wurden, während dies bei 8,3% der Therapielinien der europäischen Patienten der Fall ist. Die mediane Dauer bis zum Abbruch der Therapie wurde in beiden Analysen nicht erreicht.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – UE, die zum Therapieabbruch führten gemäß Erfassungsbogen der IMF-Kohorte – aus weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, IMF-Kohorte

Studie **Behandlungsgruppe**	**IMF-Deutschland** **patientenindividuelle Therapie (N=54)**
Herzdekompensation n (%)	1 (1,9)
Hämatotoxizität n (%)	1 (1,9)
Schlechtes Ansprechen, geringe Verträglichkeit bzw. Auftreten von Nebenwirkungen n (%)	1 (1,9)
Thrombozytopenie n (%)	1 (1,9)
Toxizität bzw. Auftreten von Nebenwirkungen n (%)	1 (1,9)
In der obigen Tabelle sind jegliche unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch in einer Therapielinie führten, aufgeführt. Die Darstellung erfolgt nicht nach MedDRA-Preferred Term, sondern gemäß des im Freitextfeld des Erfassungsbogens der IMF-Kohorte angegebenen Grundes. a: mediane Nachbeobachtungsdauer 21,3 Monate Quelle: Zusatzanalysen zu SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte (31)	

Zu den unerwünschten Ereignissen, die zu einem Therapieabbruch führten, wurden in den Behandlungsdaten der deutschen Patienten der IMF-Kohorte folgende Gründe genannt: Herzdekompensation (1,9%), Hämatotoxizität (1,9%), schlechtes Ansprechen, geringe Verträglichkeit bzw. das Auftreten von Nebenwirkungen (1,9%), Thrombozytopenie (1,9%) und Toxizität bzw. das Auftreten von Nebenwirkungen (1,9%) (Tabelle 4-76).

Historischer Vergleich mit Individualdaten

Ergebnisse aus dem historischen Vergleich mit Individualdaten

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – Therapieabbruch aufgrund von UE aus dem historischen Vergleich mit Individualdaten SIRIUS vs. IMF-Kohorte

Historischer Vergleich mit Individualdaten **Behandlungsgruppe**	**SIRIUS** **Daratumumab [a]**	**IMF-Kohorte** **patientenindividuelle Therapie [b]**
IMF-Deutschland		
Anzahl Teilnehmer resp. Therapielinien	106	54 [c]
Ereignisse n (%)	5 (4,7)	5 (9,3)
zensierte Ereignisse n (%)	101 (95,3)	49 (90,7)

Historischer Vergleich mit Individualdaten **Behandlungsgruppe**	**SIRIUS** **Daratumumab** [a]	**IMF-Kohorte** **patientenindividuelle Therapie** [b]
HR [95%-KI] [d] p-value	0,15 [0,04; 0,60] 0,007	
Sensitivitätsanalysen		
IMF-Europa, Regressionsanalyse mit schrittweiser Selektion der Kovariablen		
Anzahl Teilnehmer resp. Therapielinien Ereignisse n (%) zensierte Ereignisse n (%)	106 5 (4,7) 101 (95,3)	338 [c] 28 (8,3) 310 (91,7)
HR [95%-KI] [d] p-value	0,25 [0,09; 0,71] 0,010	
IMF-Europa, volladjustierte Regressionsanalyse		
Anzahl Teilnehmer resp. Therapielinien Ereignisse n (%) zensierte Ereignisse n (%)	106 5 (4,7) 101 (95,3)	338 [c] 28 (8,3) 310 (91,7)
HR [95%-KI] [e] p-value	n. a. [n. a.; n. a.] n. a.	

a: Analyse der Daratumumab-Studie SIRIUS; finaler Datenschnitt Mai 2017 (mediane Nachbeobachtungsdauer 36,7 Monate)
b: IMF-Kohorte (mediane Nachbeobachtungsdauer IMF-Europa 19,2 Monate; IMF-Deutschland 21,3 Monate)
c: Von einem Patienten der IMF-Kohorte konnten mehrere Therapielinien in die Analyse eingehen. N entspricht hier deshalb der Anzahl analysierter Therapielinien.
d: Adjustiertes Hazard-Ratio und 95%-KI aus einem Cox-Proportional Hazard Modell. Da ein Patient der IMF-Kohorte mit mehreren Therapielinien in die Analyse eingehen konnte, wurde für die Berechnung der Standardfehler ein robustes „Sandwich-Verfahren“ verwendet. Für die Adjustierung des HR wurden folgende Variablen verwendet: Deutschland: β2-Mikroglobulin; Europa: Albumin, β2-Mikroglobulin. Die Operationalisierung der Variablen findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.3
e: Aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse im Verhältnis zur Anzahl der Variablen im volladjustierten Modell konnte der Behandlungseffekt nicht geschätzt werden.

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Anzahl analysierter Teilnehmer resp. Therapielinien; n. a.: nicht abschätzbar; HR: Hazard Ratio

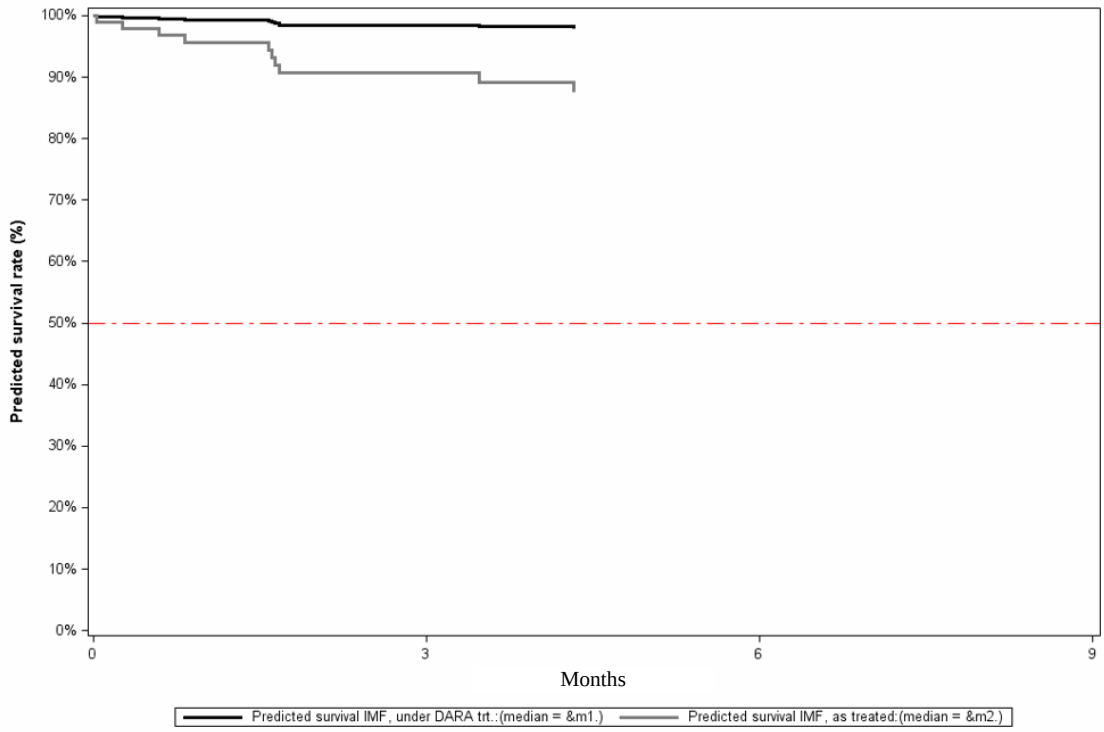
Quelle: Zusatzanalysen zu SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte (31)

Die mediane Dauer bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE wird weder in der SIRIUS-Studie, noch in den Behandlungsdaten der deutschen Patienten der IMF-Kohorte erreicht (univariates HR [95%-KI]: 0,35 [0,09; 1,30]; p=0,116). In den Behandlungsdaten der europäischen Patienten wird die mediane Dauer bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE ebenfalls nicht erreicht (univariates HR [95%-KI]: 0,41 [0,15; 1,11]; p=0,0783).

Der Vergleich der Daratumumab Monotherapie mit den Behandlungsdaten der deutschen Patienten der IMF-Kohorte ergibt für Daratumumab-Patienten ein signifikant geringeres Risiko für einen Therapieabbruch aufgrund von UE (adjustiertes HR [95%-KI]: 0,15 [0,04; 0,60]).

Gegenüber den Behandlungsdaten der patientenindviduellen Therapien der europäischen Patienten aus der IMF-Kohorte ist das Risiko eines Therapieabbruchs aufgrund von UE bei einer Monotherapie mit Daratumumab ebenfalls signifikant geringer (adjustiertes HR [95%-KI]: 0,25 [0,09; 0,71]). Die Sensitivitätsanalyse mittels volladjustierter Regressionsanalyse lieferte aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen im Verhältnis zu der Anzahl der Variablen im volladjustierten Modell keinen Schätzwert für den Daratumumab-Behandlungseffekt bzgl. des Endpunktes *Therapieabbruch aufgrund von UE*.

Aus den geschätzten Werten für den Daratumumab-Behandlungseffekt auf den Endpunkt *Therapieabbruch aufgrund von UE* aus dem statistischen Modell und der berücksichtigten Kovariablen können Überlebenskurven vorhergesagt werden, die die Verhältnisse für den Endpunkt *Therapieabbruch aufgrund von UE* in der IMF-Kohorte widerspiegeln, wenn der Daratumumab-Behandlungseffekt auch dort zur Geltung kommen würde. In Abbildung 4-9 ist eine solche Ereigniszeitkurve für die Behandlungsdaten der deutschen Patienten der IMF-Kohorte dargestellt. Aus dieser wird ersichtlich, dass der Daratumumab-Behandlungseffekt auf den Endpunkt *Therapieabbruch aufgrund von UE* in der IMF-Kohorte zu einer Verlängerung der Zeit bis zum Therapieabbruch führen würde, wobei auch in der vorhergesagten Überlebenskurve mit Hinzunahme des Daratumumb-Behandlungseffektes die mediane Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE nicht erreicht wird.



Quelle: Zusatzanalysen zu SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte (31)

Abbildung 4-9: Vorhergesagte Überlebenskurven für die Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE aus Behandlungsdaten der deutschen Patienten der IMF-Kohorte unter patientenindividueller Therapie mit und ohne Hinzunahme des Daratumumab-Behandlungseffektes

4.3.2.3.3.6 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.

SIRIUS-Studie

Da es sich bei der SIRIUS-Studie um eine einarmige Studie handelt und kein Kontrollarm vorhanden ist, ist es nicht möglich, Effektmodifikatoren nachzuweisen. Es kann lediglich überprüft werden, ob die unterschiedlichen Ausprägungen einer Subgruppe Einfluss auf den betrachteten Endpunkt haben.

Tabelle 4-78: Ergebnisse der Subgruppenanalysen (p-Werte) der Endpunkte Gesamtüberleben, Gesamtansprechrate, Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie, Progressionsfreies Überleben, Studie SIRIUS

Endpunkt / Subgruppe	Gesamt-überleben	Gesamt-ansprechrate (ORR)	Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie	Progressions-freies Überleben
	finaler Datenschnitt (Mai 2017)			
Alter (<65 Jahre vs. 65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	0,4997	0,7796	0,9482	0,7773
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,9345	0,4447	0,7664	0,5133
ethnische Herkunft (kaukasisch vs. andere)	0,7022	0,8193	0,4123	0,5923
ISS-Stadium (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	**<0,0001**	0,3817	**0,0027**	**0,0061**
Anzahl an Vortherapien (≥4 vs. ≤3)	0,1630	0,7569	0,1199	0,3770
Refraktärität (ja vs. nein)	0,3433	0,6450	0,3213	0,4378
Kreatinin-Clearance (<30 ml/min vs. 30 bis ≤60 ml/min vs. >60 ml/min)	**0,0001**	0,7424	0,2805	0,1373
Anteil Plasmazellen im Knochenmark (>30% vs. ≤30%)	0,9751	0,2933	0,2132	0,8022

Endpunkt	Gesamt-überleben	Gesamt-ansprechrate (ORR)	Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie	Progressions-freies Überleben
Anteil Plasmazellen im Knochenmark (>60% vs. ≤60%)	0,4036	0,2891	**0,0253**	0,1554
Art der Erkrankung (IgG vs. nicht-IgG)	0,1144	0,4752	0,8539	0,9749

DS: Datenschnitt; ml: Milliliter; min: Minute; ORR: Gesamtansprechrate (overall response rate); PR: sehr gutes partielles Ansprechen; IgG: Immunglobulin G; ISS: International Staging System; vs.: versus
Quelle: Zusatzanalysen zu SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte (31)

Im Folgenden werden für die Endpunkte *Gesamtüberleben*, *Gesamtansprechrate*, *Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie* und *PFS* die detaillierten Ergebnisse in den Subgruppenkategorien berichtet, wenn sich in den Subgruppenanalysen ein Beleg für einen Einfluss der Ausprägung des Subgruppenmerkmals auf den betrachteten Endpunkt ergab (Subgruppen-p-Wert ≤0,05).

Tabelle 4-79: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p≤0,05; Endpunkt Gesamt-überleben, Studie SIRIUS

Subgruppe	**SIRIUS (All treated-Population)**		
Behandlungsgruppe	**Daratumumab (N=106)**		
ISS-Stadium	**Stadium I**	**Stadium II**	**Stadium III**
Anzahl Studienteilnehmer n (%)	26	40	40
Ereignisse n (%)	8 (30,8)	27 (67,5)	34 (85,0)
zensierte Ereignisse n (%)	18 (69,2)	13 (32,5)	6 (15,0)
Gesamtüberleben [Monate]			
Median [95%-KI]	n. e. [28,3; n. a.]	18,5 [12,3; 20,5]	10,3 [6,5; 13,7]
HR [95%-KI]	0,155 [0,071; 0,338]	0,532 [0,320; 0,885]	Ref.
p-value	<0,0001	0,0152	
Kreatinin-Clearance	**<30 ml/min**	**30 - ≤60 ml/min**	**>60 ml/min**
Anzahl Studienteilnehmer n (%)	4	42	60
Ereignisse n (%)	4 (100,0)	35 (83,3)	30 (50,0)
zensierte Ereignisse n (%)	0 (0,0)	7 (16,7)	30 (50,0)
Gesamtüberleben [Monate]			
Median [95%-KI]	9,4 [4,9; 15,1]	12,8 [8,6; 18,7]	28,1 [18,5; n. a.]

Subgruppe	**SIRIUS (All treated-Population)**		
HR [95%-KI]	4,826 [1,644; 14,168]	2,624 [1,595; 4,319]	Ref.
p-value	0,0042	0,0001	
ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; ml: Milliliter; min: Minute; n. e.: nicht erreicht; n. a.: nicht abschätzbar; Ref. : Referenzkategorie Quelle: Zusatzanalysen zu SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte (31)			

Bezüglich des Endpunktes *Gesamtüberleben* zeigten sich signifikante Unterschiede innerhalb der Subgruppen ISS-Stadium und Nierenfunktion anhand der Kreatinin-Clearance, wobei hohes ISS-Stadium und eine schlechte Nierenfunktion mit kürzerem Überleben assoziiert war.

Tabelle 4-80: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p≤0,05; Endpunkt Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie, Studie SIRIUS

Subgruppe	**SIRIUS (All treated-Population)**		
Behandlungsgruppe	**Daratumumab (N=106)**		
ISS-Stadium	**Stadium I**	**Stadium II**	**Stadium III**
Anzahl Studienteilnehmer n (%)	26	40	40
Ereignisse n (%)	19 (73,1)	37 (92,5)	37 (92,5)
zensierte Ereignisse n (%)	7 (26,9)	3 (7,5)	3 (7,5)
Zeit bis zur nachfolgendenTherapie [Monate]			
Median [95%-KI]	8,6 [6,0; 19,0]	3,2 [2,5; 5,5]	4,4 [2,4; 7,6]
HR [95%-KI]	0,404 [0,277; 0,718]	1,021 [0,644; 1,618]	Ref.
p-value	0,0020	0,9302	
Anteil Plasmazellen im Knochenmark	**>60%**		**≤60%**
Anzahl Studienteilnehmer n (%)	39		67
Ereignisse n (%)	38 (97,4)		55 (82,1)
zensierte Ereignisse n (%)	1 (2,6)		12 (17,9)
Zeit bis zur nachfolgendenTherapie [Monate]			
Median [95%-KI]	3,8 [2,4; 6,0]		6,5 [4,4; 8,1]
HR [95%-KI]	1,613 [1,061; 2,451]		Ref.
p-value	0,0253		

Subgruppe	**SIRIUS (All treated-Population)**
ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; ml: Milliliter; min: Minute; n. e.: nicht erreicht; n. a.: nicht abschätzbar; Ref.: Referenzkategorie Quelle: Zusatzanalysen zu SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte (31)	

Bezüglich des Endpunktes *Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie* zeigten sich signifikante Unterschiede innerhalb der Subgruppen ISS-Stadium und Anteil Plasmazellen im Knochenmark. ISS-Stadium I und ein Plasmazellanteil weniger als 60% ist hierbei mit einer längeren Zeit bis zur nachfolgenden Therapie assoziiert.

Tabelle 4-81: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p≤0,05; Endpunkt PFS, Studie SIRIUS

Subgruppe	**SIRIUS (All treated-Population)**		
Behandlungsgruppe	**Daratumumab (N=106)**		
ISS-Stadium	**Stadium I**	**Stadium II**	**Stadium III**
Anzahl Studienteilnehmer n (%)	26	40	40
Ereignisse n (%)	21 (80,8)	35 (87,5)	39 (97,5)
zensierte Ereignisse n (%)	5 (19,2)	5 (12,5)	1 (2,5)
progressionsfreies Überleben [Monate]			
Median [95%-KI]	7,4 [2,8; 12,0]	2,8 [1,6; 3,7]	2,8 [1,9; 5,4]
HR [95%-KI]	0,410 [0,234; 0,718]	0,842 [0,526; 1,346]	Ref.
p-value	0,0018	0,4718	
ISS: International Staging System; KI: Konfidenzintervall; ml: Milliliter; min: Minute; n. e.: nicht erreicht; Ref. : Referenzkategorie Quelle: Zusatzanalysen zu SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte (31)			

Bezüglich des Endpunktes *PFS* zeigen sich signifikante Unterschiede innerhalb der Subgruppe ISS-Stadium, wobei ISS-Stadium I mit einem längeren progressionsfreien Überleben assoziiert ist.

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalysen (p-Werte) der Sicherheit und Verträglichkeit, Studie SIRIUS

Endpunkt / Subgruppe	jegliches UE	SUE	UE CTCAE-Grad ≥3	UE, die zum Therapie-abbruch führten
	finaler Datenschnitt (Mai 2017)			
Alter (<65 Jahre vs. 65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	0,3712	0,8443	0,2912	0,1728
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,9977	0,6034	0,6093	0,2218
ethnische Herkunft (kaukasisch vs. andere)	0,8316	0,6153	0,2798	0,9957
ISS-Staging (Stadium I vs. Stadium II vs. Stadium III)	0,6293	0,0911	0,2077	0,4417
Anzahl an Vortherapien (≥4 vs. <4)	0,5321	0,7503	0,3810	0,2056
Refraktärität (ja vs. nein)	0,8772	0,9908	0,2289	0,9949
Kreatinin-Clearance (<30 ml/min. vs. 30 bis ≤60 ml/min. vs. >60 ml/min)	0,1235	0,5102	0,1342	0,2782
Anteil Plasmazellen im Knochenmark (>30% vs. ≤30%)	0,8428	0,8637	0,0857	0,9656
Anteil Plasmazellen im Knochenmark (>60% vs. ≤60%)	0,3477	0,4570	0,1535	0,4470
Art der Erkrankung (IgG vs. Nicht-IgG)	0,7674	0,1945	0,0762	0,5631

CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; ml: Milliliter; min: Minute; IgG: Immunglobulin G; ISS: International Staging System; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Quelle: Zusatzanalysen zu SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte (31)

Da sich für die Endpunkte der *Sicherheit und Verträglichkeit* keine Belege für einen Einfluss der Ausprägung der Subgruppenmerkmals auf die betrachteten Endpunkte ergab, wird auf die detaillierten Ergebnisse in den Subgruppenkategorien verzichtet.

Historischer Vergleich mit Individualdaten SIRIUS vs. IMF, Deutschland

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalysen (p-Werte) der Endpunkte Gesamtüberleben, Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie, PFS, historischer Vergleich SIRIUS vs. IMF, Deutschland

Endpunkt / Subgruppe	Gesamtüberleben	Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie	PFS
Alter (<60 Jahre vs. 60 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	**0,0000**	0,3352	0,6353
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0,3419	0,7688	0,3023
Therapielinie (3 vs. 3-4 vs. 5-6 vs. ≥7)	**0,0000**	**0,0037**	**0,0148**
Albumin (<3,5 g/dL vs. ≥3,5 g/dL vs. fehlend)	0,2617	0,1660	0,5335
β2-Mikroglobulin (<3,5 g/L vs. 3,5-≤5,5 g/L vs. >5,5 g/L vs. fehlend)	0,5350	0,3828	0,1652
Vorbehandlung mit Pomalidomid (ja vs. nein)	0,3825	0,1151	0,3082
Vorbehandlung mit Carfilzomib (ja vs. nein)	**0,0049**	**0,0421**	**0,0348**
Refraktärität (doppelt refraktär vs. dreifach refraktär vs. vierfach refraktär)	**0,0208**	**0,0093**	**0,0036**

dL: Deziliter; g: Gramm; IgG: Immunglobulin G; ISS: International Staging System; L: Liter; PFS: progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); vs.: versus
Quelle: Zusatzanalysen zu SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte (31)

Im Folgenden werden für die Endpunkte *Gesamtüberleben*, *Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie* und *PFS* die detaillierten Ergebnisse in den Subgruppenkategorien berichtet, wenn in den Subgruppenanalysen ein Beleg für eine Effektmodifikation vorlag (p-Wert des Interaktionstests ≤0,05).

Tabelle 4-84: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p≤0,05; Endpunkt Gesamtüberleben, historischer Vergleich SIRIUS vs. IMF, Deutschland

Subgruppe	**SIRIUS vs. IMF-Deutschland**					
Behandlungsgruppe	**Daratumumab**	**patientenindividuelle Therapie**	**Daratumumab**	**patientenindividuelle Therapie**	**Daratumumab**	**patientenindividuelle Therapie**
Alter	**<60**		**60 bis <75**		**≥75**	
Anzahl Studienteilnehmer n (%)	39	16	55	33	12	5
Ereignisse n (%)	22 (56,4)	15 (93,8)	37 (67,3)	25 (75,8)	10 (83,3)	k. A.
zensierte Ereignisse n (%)	17 (43,6)	1 (6,3)	18 (32,7)	8 (24,2)	2 (16,7)	k. A.
HR [95%-KI]	0,02 [0,00; 0,09]		0,15 [0,05; 0,49]		n. a. [n. a.; n. a.]	
p-value	0,0000		0,0016		n. a.	
Therapielinie	**3-4**		**5-6**		**≥7**	
Anzahl Studienteilnehmer n (%)	19	2	42	24	45	28
Ereignisse n (%)	9 (47,4)	n. b.	30 (71,4)	16 (66,7)	30 (66,7)	24 (85,7)
zensierte Ereignisse n (%)	10 (52,6)	n. b.	12 (28,6)	8 (33,3)	15 (33,3)	4 (14,3)
HR [95%-KI]	n. a. [n. a.; n. a.]		0,39 [0,14; 1,13]		0,03 [0,01; 0,11]	
p-value	n. a.		0,0845		0,0000	
Vorbehandlung mit Carfilzomib	**ja**		**nein**		**-**	
Anzahl Studienteilnehmer n (%)	53	2	53	52	-	-
Ereignisse n (%)	36 (67,9)	2 (100,0)	33 (62,3)	38 (73,1)	-	-
zensierte Ereignisse n (%)	17 (32,1)	0 (0,0)	20 (37,7)	14 (26,9)	-	-
HR [95%-KI]	0,01 [0,00; 0,04]		0,31 [0,13; 0,74]		-	
p-value	0,0000		0,0086		-	
Refraktärität	**doppelt refraktär**		**dreifach refraktär**		**vierfach refraktär**	
Anzahl Studienteilnehmer n (%)	30	36	40	18	36	0
Ereignisse n (%)	17 (56,7)	26 (72,2)	25 (62,5)	14 (77,8)	27 (75,0)	0 (0,0)
zensierte Ereignisse n (%)	13 (43,3)	10 (27,8)	15 (37,5)	4 (22,2)	9 (25,0)	0 (0,0)
HR [95%-KI]	0,40 [0,15; 1,03]		0,06 [0,02; 0,20]		n. a. [n. a.; n. a.]	
p-value	0,0569		0,0000		n. a.	

Subgruppe	**SIRIUS vs. IMF-Deutschland**					
Behandlungs-gruppe	**Dara-tumumab**	**patienten-individuelle Therapie**	**Dara-tumumab**	**patienten-individuelle Therapie**	**Dara-tumumab**	**patienten-individuelle Therapie**
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht abschätzbar Quelle: Zusatzanalysen zu SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte (31)						

Bezüglich des Endpunktes *Gesamtüberleben* ergibt sich in den Subgruppen nach dem Alter, der Therapielinie, der Vorbehandlung mit Carfilzomib und nach dem Refrakäritätsstatus ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Tabelle 4-85: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p≤0,05; Endpunkt Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie, historischer Vergleich SIRIUS vs. IMF, Deutschland

Subgruppe	**SIRIUS vs. IMF-Deutschland**					
Behandlungs-gruppe	**Dara-tumumab**	**patienten-individuelle Therapie**	**Dara-tumumab**	**patienten-individuelle Therapie**	**Dara-tumumab**	**patienten-individuelle Therapie**
Alter	**<60**		**60 bis <75**		**≥75**	
Anzahl Studienteilnehmer n (%)	39	16	55	33	12	5
Ereignisse n (%)	36 (92,3)	15 (93,8)	45 (81,8)	30 (90,9)	12 (100,0)	3 (60,0)
zensierte Ereignisse n (%)	3 (7,7)	1 (6,3)	10 (18,2)	3 (9,1)	0 (0,0)	2 (40,0)
HR [95%-KI]	0,26 [0,13; 0,55]		0,40 [0,12; 1,36]		0,82 [0,12; 5,69]	
p-value	0,0004		0,1422		0,8447	
Therapielinie	**3-4**		**5-6**		**≥7**	
Anzahl Studienteilnehmer n (%)	19	2	42	24	45	28
Ereignisse n (%)	13 (68,4)	1 (50,0)	40 (95,2)	21 (87,5)	40 (88,9)	26 (92,9)
zensierte Ereignisse n (%)	6 (31,6)	1 (50,0)	2 (4,8)	3 (12,5)	5 (11,1)	2 (7,1)
HR [95%-KI]	1,01 [0,10; 10,09]		2,37 [0,67; 8,36]		0,06 [0,02; 0,20]	
p-value	0,9909		0,1797		0,0000	
Vorbehandlung mit Carfilzomib	**ja**		**nein**		**-**	
Anzahl Studienteilnehmer n (%)	53	2	53	52	-	-
Ereignisse n (%)	48 (90,6)	2 (100,0)	45 (84,9)	46 (88,5)	-	-

Subgruppe	**SIRIUS vs. IMF-Deutschland**					
Behandlungs-gruppe	**Dara-tumumab**	**patienten-individuelle Therapie**	**Dara-tumumab**	**patienten-individuelle Therapie**	**Dara-tumumab**	**patienten-individuelle Therapie**
zensierte Ereignisse n (%)	5 (9,4)	0 (0,0)	8 (15,1)	6 (11,5)	-	-
HR [95%-KI]	0,14 [0,05; 0,40]		0,67 [0,27; 1,68]		-	
p-value	0,0002		0,3965		-	
Refraktärität	**doppelt refraktär**		**dreifach refraktär**		**vierfach refraktär**	
Anzahl Studienteilnehmer n (%)	30	36	40	18	36	0
Ereignisse n (%)	26 (86,7)	32 (88,9)	34 (85,0)	16 (88,9)	33 (91,7)	0 (0,0)
zensierte Ereignisse n (%)	4 (13,3)	4 (11,1)	6 (15,0)	2 (11,1)	3 (8,3)	0 (0,0)
HR [95%-KI]	0,91 [0,37; 2,26]		0,08 [0,03; 0,23]		n. a. [n. a.; n. a.]	
p-value	0,8391		0,0000		n. a.	

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht abschätzbar
Quelle: Zusatzanalysen zu SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte (31)

Bezüglich des Endpunktes *Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden Therapie* ergibt sich in den Subgruppen nach dem Alter, der Therapielinie, der Vorbehandlung mit Carfilzomib und nach dem Refrakäritätsstatus ein Beleg für eine Effektmodifikation.

Tabelle 4-86: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p≤0,05; Endpunkt PFS, historischer Vergleich SIRIUS vs. IMF, Deutschland

Subgruppe	**SIRIUS vs. IMF-Deutschland**					
Behandlungs-gruppe	**Dara-tumumab**	**patienten-individuelle Therapie**	**Dara-tumumab**	**patienten-individuelle Therapie**	**Dara-tumumab**	**patienten-individuelle Therapie**
Therapielinie	**3-4**		**5-6**		**≥7**	
Anzahl Studienteilnehmer n (%)	19	2	42	24	45	28
Ereignisse n (%)	15 (78,9)	1 (50,0)	39 (92,9)	21 (87,5)	41 (91,1)	24 (85,7)
zensierte Ereignisse n (%)	4 (21,1)	1 (50,0)	3 (7,1)	3 (12,5)	4 (8,9)	4 (14,3)
HR [95%-KI]	4,18 [0,32; 54,33]		3,68 [1,07; 12,65]		0,11 [0,03; 0,44]	
p-value	0,2749		0,0388		0,0017	

Subgruppe	**SIRIUS vs. IMF-Deutschland**					
Behandlungs-gruppe	**Dara-tumumab**	**patienten-individuelle Therapie**	**Dara-tumumab**	**patienten-individuelle Therapie**	**Dara-tumumab**	**patienten-individuelle Therapie**
Vorbehandlung mit Carfilzomib	**ja**		**nein**		**-**	
Anzahl Studienteilnehmer n (%)	53	2	53	52	-	-
Ereignisse n (%)	47 (88,7)	2 (100,0)	48 (90,6)	44 (84,6)	-	-
zensierte Ereignisse n (%)	6 (11,3)	0 (0,0)	5 (9,4)	8 (15,4)	-	-
HR [95%-KI]	0,13 [0,04; 0,43]		1,15 [0,49; 2,67]		-	
p-value	0,0009		0,7499		-	
Refraktärität	**doppelt refraktär**		**dreifach refraktär**		**vierfach refraktär**	
Anzahl Studienteilnehmer n (%)	30	36	40	18	36	0
Ereignisse n (%)	27 (90,0)	31 (86,1)	35 (87,5)	15 (83,3)	33 (91,7)	0 (0,0)
zensierte Ereignisse n (%)	3 (10,0)	5 (13,9)	5 (12,5)	3 (16,7)	3 (8,3)	0 (0,0)
HR [95%-KI]	1,48 [0,62; 3,51]		0,14 [0,04; 0,43]		n. a. [n. a.; n. a.]	
p-value	0,3737		0,0006		n. a.	

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht abschätzbar
Quelle: Zusatzanalysen zu SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte (31)

Bezüglich des Endpunktes *PFS* ergibt sich in den Subgruppen nach Therapielinie, der Vorbehandlung mit Carfilzomib und nach dem Refrakäritätsstatus ein Beleg für eine Effekt-modifikation.

Für den Endpunkt *Therapieabbruch aufgrund von UE* ist eine Subgruppenanalyse nicht sinnvoll durchführbar, da für alle Subgruppenkategorien Ereigniszahlen von weniger als zehn Ereignissen berichtet wurden (Tabelle 4-87). Es kann daher keine Aussage über eine Effektmodifikation für den Endpunkt *Therapieabbruch aufgrund von UE* getroffen werden.

Tabelle 4-87: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit p≤0,05; Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE, historischer Vergleich SIRIUS vs. IMF, Deutschland

Endpunkt / Subgruppe	Therapieabbruch aufgrund von UE			
	SIRIUS		IMF-DE	
	Anzahl Teilnehmer n	Anzahl Ereignisse n	Anzahl Teilnehmer n	Anzahl Ereignisse n
Alter				
<60 Jahre	39	1	16	1
60 bis <75 Jahre	55	2	33	3
≥75 Jahre	12	2	5	1
Geschlecht				
männlich	52	1	30	2
weiblich	54	4	24	3
Therapielinie				
3-4	19	2	2	1
5-6	42	3	24	1
≥7	45	0	28	3
Albumin				
<3,5 g/dL	47	4	7	1
≥3,5 g/dL	59	1	13	1
fehlend	0	0	34	3
β2-Mikroglobulin				
<3,5 g/L	37	1	5	0
3,5-≤5,5 g/L	30	0	3	1
>5,5 g/L	39	4	2	1
fehlend	0	0	44	3
Vorbehandlung mit Pomalidomid				
ja	67	2	18	3
nein	39	3	36	2
Vorbehandlung mit Carfilzomib				
ja	53	1	2	0
nein	53	4	52	5
Refraktärität				
doppelt refraktär	30	4	36	1
dreifach refraktär	40	1	18	4
vierfach refraktär	36	0	0	0

dL: Deziliter; g: Gramm; IgG: Immunglobulin G; ISS: International Staging System; L: Liter; vs.: versus
Quelle: Zusatzanalysen zu SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte (31)

4.3.2.3.4 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – Studie MMY3010

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 4-88: Matrix der Endpunkte in den für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien zu Daratumumab

Studie	**Mor-talität**	**Morbidität**				**HRQoL**	**Sicherheit und Verträg-lichkeit**
		Gesamt-ansprechen	**PFS**	**EQ-5D VAS**	**EORTC QLQ-C30 [a]**	**EORTC QLQ-C30 [b]**	
Daratumumab							
MMY3010	nein	ja	nein	ja	ja	ja	ja

a: Symptomskalen
b: Funktionsskalen
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; EQ-5D: EuroQoL 5 Dimensions, VAS: Visuelle Analogskala; HRQoL: Health Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität); PFS: progressionsfreies Überleben

4.3.2.3.4.1 Mortalität – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-89: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	**Operationalisierung**
Daratumumab	
MMY3010	Daten zum Gesamtüberleben wurden in der Studie nicht erhoben.

4.3.2.3.4.2 Morbidität – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.4.2.1 Morbidität – Gesamtansprechen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-90: Operationalisierung von Morbidität

Studie	Operationalisierung
Daratumumab	
MMY3010	Das Gesamtansprechen ist definiert als Anteil Studienteilnehmer mit CR (einschließlich sCR) oder PR (einschließlich VGPR). Das Gesamtansprechen wurde durch den Prüfarzt erhoben. Die Kategorisierung des Ansprechens erfolgt gemäß den IMWG-Kriterien (14, 16) analog zur SIRIUS-Studie (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2.1).
CR: Complete Response; IMWG: International Myeloma Working Group; PR: Partial Response; sCR: Stringent Complete 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 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Gesamtansprechen in weitere Untersuchungen mit Daratumumab

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Daratumumab				
MMY3010	nein	ja [a]	ja	ja
a: In der MMY3010-Studie wurde die All treated-Population analysiert. ITT: Intention-to-Treat				

Der Endpunkt *Gesamtansprechen* wurde unverblindet durch den Prüfarzt erhoben. Sämtliche Teilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmediaktion erhalten hatten wurden in die Analyse mit einbezogen. Für die Studie MMY3010 ergibt ein Abgleich des Studienprotokolls und Studienberichts keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weiterhin wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Aufgrund des offenen Studiendesigns der MMY3010-Studie ist das Verzerrungspotential des Endpunkts *Gesamtansprechens* als hoch zu bewerten.

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.

Gemäß Abschnitt 4.2.5.1 wird das TREND-Statement als Berichtsstandard für die nicht randomisierte Interventionsstudie MMY3010 angewandt. Laut TREND-Statement sind die Ergebnisse zu allen primären und sekundären Endpunkten zu berichten. Dabei sind die geschätzte Effektgröße und das Konfidenzintervall anzugeben. Resultate mit keinem oder negativem Effekt sind ebenfalls zu berichten (48).

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.2.3.2.

Ergebnisse aus der MMY3010-Studien

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität – Gesamtansprechen aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie MMY3010

Studie **Behandlungsgruppe**	**MMY3010** **(All treated-Population)** **Daratumumab (N=348)**
Datenschnitt (Februar 2016) [a]	
sCR n (%)	2 (0,6)
CR n (%)	0 (0,0)
VGPR n (%)	17 (4,9)
PR n (%)	62 (17,8)
MR n (%)	19 (5,5)
SD n (%)	106 (30,5)
PD n (%)	83 (23,9)
NA (%)	29 (8,3)
NE n (%)	30 (8,6)

In der MMY3010-Studie wurde das Gesamtansprechen durch den Prüfarzt erhoben.

a: Mediane Nachbeobachtungsdauer 2,79 Monate

CR: Complete Response; IRC; Independent Review Committee; MR: Minimal Response; n: Anzahl; N: Anzahl analysierter Studienteilnehmer; NA: Not Applicable; NE: Not Evaluable; PD: Progressive Disease; PR: Partial Response; sCR: Stringent Complete Response; SD: Stable Disease; VGPR: Very Good Partial Response

Quelle: Studienbericht MMY3010 (46)

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 vortherapiert, therapierefraktär und insbesondere bei Studieneinschluss progredient waren, ist es ein wesentlicher medizinischer Fortschritt, dass mit einer Monotherapie überhaupt ein Gesamtansprechen erreicht wird.

In der MMY3010-Studie ist der Nachbeobachtungszeitraum verhältnismäßig kurz (mediane Nachbeobachtungsdauer 2,79 Monate). Dennoch kann das Fortschreiten der Erkrankung in 30,5% gestoppt werden (SD), 5,5% sprechen minimal auf die Daratumumab-Behandlung an (MR), 17,8% zeigen PR, 4,9% VGPR und 0,6% erreichen sogar ein stringentes komplettes Ansprechen (sCR) (Tabelle 4-92).

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität – Gesamtansprechen aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie MMY3010

Studie **Behandlungsgruppe**	**MMY3010** **(All treated-Population)** **Daratumumab (N=348)**
Datenschnitt (Februar 2016) [a]	
≥SD (ORR+MR+SD) n (%)	206 (59,2)
CBR (ORR+MR) n (%)	100 (28,7)
ORR (sCR+CR+VGPR+PR) n (%)	81 (23,3)
≥VGPR n (%)	19 (5,5)
≥CR (sCR+CR) n (%)	2 (0,6)

a: Mediane Nachbeobachtungsdauer 2,79 Monate

CBR: Clinical Benefit Rate; CR: Complete Response; 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: summiert aus Tabelle TEFRSP01 des Studienberichts MMY3010 (46)

Von der Therapie mit Daratumumab als Monotherapie profitieren in der MMY3010-Studie 59,2% der Studienteilnehmer. Dies entspricht mindestens einem Aufhalten der Progression (≥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 die Clinical Benefit Rate (CBR, ≥MR) in der MMY3010-Studie auf 28,7% beläuft. Das Gesamtansprechen (Overall Response Rate, ORR, ≥PR) beträgt 23,3%. Mindestens sehr gutes partielles Ansprechen (≥VGPR) weisen 5,5% der Studienteilnehmer in der MMY3010-Studie auf und ein mindestens komplettes Ansprechen (≥CR) erreichen zwei Studienteilnehmer (0,6%) in der MMY3010-Studie (Tabelle 4-93).

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 ≥CR erreicht wird.

4.3.2.3.4.2.2 Morbidität – EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-94: Operationalisierung von Morbidität – EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
Daratumumab	
MMY3010	Erhebung des Instruments EQ-5D-5L zum Screening, am Vortag von Tag 1 von Zyklus 1, 2, 3 und 6 und jedem zweiten folgenden Zyklus und zum Ende der Behandlung (30 (+/-7) Tage nach der letzten Studienmedikation) Domäne EQ-5D VAS: visuelle Analogskala: Null (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) Veränderung des Mittelwertes zur Baseline: • Differenz zwischen dem Mittelwert zum Zyklus und dem Mittelwert zu Baseline bezogen auf Studienteilnehmer mit Wert zum jeweiligen Zyklus
VAS: Visuelle Analogskala	

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 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – EQ-5D VAS in weitere Untersuchungen mit Daratumumab

Studie	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Daratumumab				
MMY3010	nein	ja [a]	ja	ja
a: In der MMY3010-Studie wurde die All treated-Population analysiert. ITT: Intention-to-Treat				

Der Endpunkt *Morbidität – EQ-5D VAS* wurde in der Studie MMY3010 unverblindet erhoben. Die Erhebung erfolgte patientenberichtet vor Beginn jeglicher Studienprozeduren zum Untersuchungstermin. Sämtliche Teilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten wurden in die Analyse mit einbezogen. Für die Studie MMY3010 ergibt ein Abgleich des Studienprotokolls und Studienberichts keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weiterhin wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Aufgrund des offenen Studiendesigns der MMY3010-Studie ist das Verzerrungspotential des Endpunkts *Morbidität – EQ-5D VAS* als hoch zu bewerten.

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.

Gemäß Abschnitt 4.2.5.1 wird das TREND-Statement als Berichtsstandard für die nicht randomisierte Interventionsstudie MMY3010 angewandt. Laut TREND-Statement sind die Ergebnisse zu allen primären und sekundären Endpunkten zu berichten. Dabei sind die geschätzte Effektgröße und das Konfidenzintervall anzugeben. Resultate mit keinem oder negativem Effekt sind ebenfalls zu berichten (48).

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.2.3.2.

Ergebnisse aus der MMY3010-Studie

Tabelle 4-96: Rücklaufquote des Erhebungsinstruments EQ-5D-5L aus weitere Untersuchungen mit Daratumumab, Studie MMY3010

MMY3010 (All treated-Population)		
Behandlungsgruppe	**Daratumumab (N=348)**	
	Anzahl Fragebögen	
Zeitpunkt der Erhebung	**Erwartet n**	**Erhalten n (%) [a]**
Baseline	348	324 (93,1)
Zyklus 2 Tag 1	277	226 (81,6)
Zyklus 3 Tag 1	182	145 (79,7)
Zyklus 6 Tag 1	16	11 (68,8)

a: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Patienten erwartet, die zur jeweiligen Studienvisite Studienmedikation erhalten. Prozentangaben sind berechnet mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner.

n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population

Quelle: Studienbericht MMY3010-Studie Tabelle TPROEQ01 (46)

Bezogen auf die Population unter Behandlung waren in der Studie MMY3010 die Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EQ-5D-5L bis Zyklus 3 durchgängig hoch. Von 93,1% zu Baseline sinkt die Quote auf 68,8% zu Zyklus 6.

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität – EQ-5D VAS aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie MMY3010

Studie **Behandlungsgruppe**	**MMY3010 (All treated-Population)** **Daratumumab (N=348)**				
Zeitpunkt der Erhebung	**Baseline**	**Zyklus 2**	**Zyklus 3**	**Zyklus 6**	**Letzte Erhebung**
Anzahl Studien-teilnehmer zum Zyklus n	324	226	145	11	274
Anzahl analysierter Studienteilnehmer zum Zyklus n	-	223	142	10	269
Mittelwert zu Baseline (SD)	63,06 (20,861)	64,54	64,72	63,40	63,42
Mittelwert zum Zyklus (SD)	-	65,25 (19,772)	67,98 (19,209)	74,18 (13,927)	63,05 (21,000)
Mittlere Veränderung zur Baseline MW (SE)	-	0,71 (1,171)	3,35 (1,613)	10,00 (7,183)	-0,16 (1,226)

MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler
Quelle: Studienbericht MMY3010-Studie Tabelle 14 (46)

Der mit der VAS gemessenen Ergebnisse zeigt in der Studie MMY3010 eine Verbesserung der Symptomatik der erfassten Patienten von der Baseline zu Zyklus 2 und 3.

Für Zyklus 6 liegen für den Endpunkt Morbidität – EQ-5D VAS nur noch Daten von 11 Patienten vor, im Vergleich zu 324 Patienten zur Baseline. Die Ergebnisauswertung für diesen Zeitpunkt hat daher nur eine eingeschränkte Aussagekraft. Ebenso mit Einschränkungen sind die Daten der letzten Erhebung zu betrachten, da für einen Großteil der Studienpopulation die Behandlungsdauer zu kurz war, um Aussagen über die Morbidität anhand der EQ-5D VAS zur letzten Erhebung zu treffen.

4.3.2.3.4.2.3 Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-98: Operationalisierung von Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Studie	Operationalisierung
Daratumumab	
MMY3010	Erhebung des Instruments EORTC QLQ-C30 zum Screening, am Vortag von Tag 1 von Zyklus 1, 2, 3 und 6 und jedem zweiten folgenden Zyklus und zum Ende der Behandlung (30 (+/-7) Tage nach der letzten Studienmedikation) EORTC QLQ-C30 Symptomskalen: • Drei multi-Item Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz) • Sechs single-Item Symptomskalen (Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe, finanzielle Schwierigkeiten) • Bewertungsskala von Null bis 100 Punkten, wobei ein niedrigerer Wert als eine Verbesserung zu interpretieren ist Veränderung des Mittelwertes zur Baseline: • Differenz zwischen dem Mittelwert zum Zyklus und dem Mittelwert zu Baseline bezogen auf Studienteilnehmer mit Wert zum jeweiligen Zyklus
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30	

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 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen in weiteren Untersuchungen mit Daratumumab

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Daratumumab				
MMY3010	nein	ja [a]	ja	ja
a: In der MMY3010-Studie wurde die All treated-Population analysiert. ITT: Intention-to-Treat				

Der Endpunkt *Morbidität – EORTC QLQ-C30* wurde in der Studie MMY3010 unverblindet erhoben. Die Erhebung erfolgte patientenberichtet vor Beginn jeglicher Studienprozeduren zum Untersuchungstermin. Sämtliche Teilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten wurden in die Analyse mit einbezogen. Für die Studie MMY3010 ergibt ein Abgleich des Studienprotokolls und Studienberichts keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weiterhin wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Aufgrund des offenen Studiendesigns der MMY3010-Studie ist das Verzerrungspotential des Endpunkts *Morbidität – EORTC QLQ-C30* als hoch zu bewerten

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.

Gemäß Abschnitt 4.2.5.1 wird das TREND-Statement als Berichtsstandard für die nicht randomisierte Interventionsstudie MMY3010 angewandt. Laut TREND-Statement sind die Ergebnisse zu allen primären und sekundären Endpunkten zu berichten. Dabei sind die geschätzte Effektgröße und das Konfidenzintervall anzugeben. Resultate mit keinem oder negativem Effekt sind ebenfalls zu berichten (48).

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.2.3.2.

Ergebnisse aus der MMY3010-Studie

Tabelle 4-100: Rücklaufquote des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie MMY3010

MMY3010 (All treated-Population)		
Behandlungsgruppe	**Daratumumab (N=348)**	
	Anzahl Fragebögen	
Zeitpunkt der Erhebung	**Erwartet n**	**Erhalten n (%) [a]**
Baseline	348	326 (93,7)
Zyklus 2 Tag 1	277	228 (82,3)
Zyklus 3 Tag 1	182	147 (80,8)
Zyklus 6 Tag 1	16	12 (75,0)

a: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden von all denjenigen Patienten erwartet, die zur jeweiligen Studienvisite Studienmedikation erhalten. Prozentangaben sind berechnet mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner.

n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population

Quelle: Studienbericht MMY3010-Studie Tabelle TPROQLQ01 (46)

Bezogen auf die Population unter Behandlung waren in der Studie MMY3010 die Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument EORTC QLQ-C30 durchgängig hoch. Die Rücklaufquoten lagen bei 93,1% zu Baseline und 75% zu Zyklus 6.

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Endpunkt Morbidität – EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie MMY3010

Studie **Behandlungsgruppe**	**MMY3010 (All treated-Population)** **Daratumumab (N=348)**				
Zeitpunkt der Erhebung	**Baseline**	**Zyklus 2**	**Zyklus 3**	**Zyklus 6**	**Letzte Erhebung**
Fatigue					
Anzahl Studien-teilnehmer zum Zyklus n	326	228	147	12	275
Anzahl analysierter Studienteilnehmer zum Zyklus n	-	225	144	11	270
Mittelwert zur Baseline (SD)	42,26 (24,556)	41,19	40,43	44,44	40,95
Mittelwert zum Zyklus (SD)	-	44,25 (24,636)	40,44 (24,809)	38,89 (20,922)	43,88 (25,887)
Mittlere Veränderung zur Baseline (SE)	-	3,01 (1,314)	-0,54 (1,807)	-4,04 (4,562)	2,55 (1,389)
Übelkeit und Erbrechen					
Anzahl Studien-teilnehmer zum Zyklus n	326	228	147	12	275
Anzahl analysierter Studienteilnehmer zum Zyklus n	-	225	144	11	270
Mittelwert zur Baseline (SD)	7,31 (13,845)	6,30	5,90	13,64	6,36
Mittelwert zum Zyklus (SD)	-	7,31 (14,681)	6,46 (12,096)	6,94 (15,006)	10,06 (18,062)
Mittlere Veränderung zur Baseline (SE)	-	1,04 (1,124)	0,58 (1,005)	-6,06 (5,160)	3,46 (1,103)
Schmerz					
Anzahl Studien-teilnehmer zum Zyklus n	326	228	147	12	275
Anzahl analysierter Studienteilnehmer zum Zyklus n	-	225	144	11	270

Studie **Behandlungsgruppe**	**MMY3010 (All treated-Population)** **Daratumumab (N=348)**				
Zeitpunkt der Erhebung	**Baseline**	**Zyklus 2**	**Zyklus 3**	**Zyklus 6**	**Letzte Erhebung**
Mittelwert zur Baseline (SD)	39,11 (30,323)	37,19	36,11	45,45	37,22
Mittelwert zum Zyklus (SD)	-	35,67 (30,041)	33,33 (29,519)	31,94 (30,533)	38,24 (31,052)
Mittlere Veränderung zur Baseline (SE)	-	-1,41 (1,577)	-2,55 (2,047)	-12,12 (11,479)	0,74 (1,684)
Dyspnoe					
Anzahl Studien-teilnehmer zum Zyklus n	326	228	147	12	275
Anzahl analysierter Studienteilnehmer zum Zyklus n	-	225	144	11	270
Mittelwert zur Baseline (SD)	22,60 (25,699)	22,52	25,46	27,27	22,22
Mittelwert zum Zyklus (SD)	-	22,08 (24,134)	22,00 (24,206)	27,78 (23,925)	25,58 (26,799)
Mittlere Veränderung zur Baseline (SE)	-	-0,15 (1,686)	-3,01 (2,367)	3,03 (7,042)	3,21 (1,666)
Insomnie					
Anzahl Studien-teilnehmer zum Zyklus n	326	228	147	12	275
Anzahl analysierter Studienteilnehmer zum Zyklus n	-	225	144	11	270
Mittelwert zur Baseline (SD)	29,86 (29,145)	28,59	29,63	18,18	28,27
Mittelwert zum Zyklus (SD)	-	29,97 (28,734)	28,12 (29,891)	22,22 (16,412)	28,61 (28,010)
Mittlere Veränderung zur Baseline (SE)	-	1,48 (1,910)	-1,39 (2,477)	3,03 (5,421)	0,12 (1,788)
Appetitlosigkeit					
Anzahl Studien-teilnehmer zum Zyklus n	326	228	147	12	275
Anzahl analysierter Studienteilnehmer zum Zyklus n	-	225	144	11	270

Studie **Behandlungsgruppe**	**MMY3010 (All treated-Population)** **Daratumumab (N=348)**				
Zeitpunkt der Erhebung	**Baseline**	**Zyklus 2**	**Zyklus 3**	**Zyklus 6**	**Letzte Erhebung**
Mittelwert zur Baseline (SD)	19,94 (26,432)	18,07	16,44	15,15	17,65
Mittelwert zum Zyklus (SD)	-	23,10 (28,889)	17,23 (25,688)	11,11 (25,950)	22,67 (29,309)
Mittlere Veränderung zur Baseline (SE)	-	5,04 (1,963)	0,93 (2,178)	-3,03 (10,947)	4,57 (1,784)
Obstipation					
Anzahl Studien-teilnehmer zum Zyklus n	326	228	147	12	275
Anzahl analysierter Studienteilnehmer zum Zyklus n	-	225	144	11	270
Mittelwert zur Baseline (SD)	15,54 (25,428)	15,11	14,35	15,15	14,81
Mittelwert zum Zyklus (SD)	-	15,64 (23,703)	13,15 (22,261)	11,11 (29,588)	14,79 (22,413)
Mittlere Veränderung zur Baseline (SE)	-	0,44 (1,788)	-1,16 (2,009)	-6,06 (11,736)	-0,49 (1,687)
Diarrhoe					
Anzahl Studien-teilnehmer zum Zyklus n	326	228	147	12	275
Anzahl analysierter Studienteilnehmer zum Zyklus n	-	225	44	11	270
Mittelwert zur Baseline (SD)	17,48 (24,200)	16,89	18,06	15,15	17,78
Mittelwert zum Zyklus (SD)	-	17,54 (21,996)	19,50 (26,126)	16,67 (33,333)	19,39 (26,172)
Mittlere Veränderung zur Baseline (SE)	-	0,44 (1,477)	1,62 (2,331)	3,03 (11,419)	1,48 (1,693)
Finanzielle Schwierigkeiten					
Anzahl Studien-teilnehmer zum Zyklus n	326	228	147	12	275
Anzahl analysierter Studienteilnehmer zum Zyklus n	-	225	144	11	270

Studie **Behandlungsgruppe**	**MMY3010** **(All treated-Population)** **Daratumumab (N=348)**				
Zeitpunkt der Erhebung	**Baseline**	**Zyklus 2**	**Zyklus 3**	**Zyklus 6**	**Letzte Erhebung**
Mittelwert zur Baseline (SD)	24,34 (30,843)	23,11	22,45	18,18	23,21
Mittelwert zum Zyklus (SD)	-	18,42 (26,398)	21,77 (29,623)	19,44 (33,207)	20,85 (28,079)
Mittlere Veränderung zur Baseline (SE)	-	-4,74 (1,496)	-0,93 (1,798)	3,03 (3,030)	-2,35 (1,342)
SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler Quelle: Studienbericht MMY3010-Studie Tabelle TPROQLQ02 (46)					

Eine Verbesserung der Symptomatik wurde an Zyklus 2 und 3 für die EORTC QLQ-C30-Symptomskalen *Schmerz*, *Dyspnoe* und f*inanzielle Schwierigkeiten* beobachtet, eine Verschlechterung dagegen für die EORTC QLQ-C30-Symptomskalen *Übelkeit und Erbrechen*, *Appetitlosigkeit* und *Diarrhoe*. Aufgrund widersprüchlicher Werte kann für die EORTC QLQ-C30-Symptomskalen Fatigue, Insomnie und Obstipation keine eindeutige Aussage über die Richtung der Ergebnisse gemacht werden.

Für Zyklus 6 liegen für den Endpunkt Morbidität - EORTC QLQ-C30 Symptomskalen nur noch Daten von 12 Patienten vor, im Vergleich zu 326 Patienten zur Baseline. Die Ergebnisauswertung für diesen Zeitpunkt hat daher nur eine eingeschränkte Aussagekraft. Ebenso mit Einschränkungen sind die Daten der letzten Erhebung zu betrachten, da für einen Großteil der Studienpopulation die die Behandlungsdauer zu kurz war, um Aussagen über die Morbidität anhand des EORTC QLQ-C30 zur letzten Erhebung zu treffen.

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

4.3.2.3.4.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-102: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Studie	Operationalisierung
MMY3010	Erhebung des Instruments EORTC QLQ-C30 zum Screening, am Vortag von Tag 1 von Zyklus 1, 2, 3 und 6 und jedem zweiten folgenden Zyklus und zum Ende der Behandlung (30 (+/-7) Tage nach der letzten Studienmedikation) EORTC QLQ-C30: • Eine globale Skala (allgemeiner Gesundheitszustand) • Fünf Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, emotionales Befinden, soziale Funktion, kognitive Funktion) • Bewertungsskala von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert als eine Verbesserung zu interpretieren ist. Veränderung des Mittelwertes zur Baseline: • Differenz zwischen dem Mittelwert zum Zyklus und dem Mittelwert zur Baseline bezogen auf Studienteilnehmer mit Wert zum jeweiligen Zyklus
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30	

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 4-103: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in weiteren Untersuchungen mit Daratumumab

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Daratumumab				
MMY3010	nein	ja [a]	ja	ja
a: In der MMY3010-Studie wurde die All treated-Population analysiert. ITT: Intention-to-Treat				

Der Endpunkt *gesundheitsbezogene Lebensqualität* wurde in der Studie MMY3010 anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 unverblindet erhoben. Die Erhebung erfolgte patientenberichtet vor Beginn jeglicher Studienprozeduren zum Untersuchungstermin. Sämtliche Teilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmediaktion erhalten hatten wurden in die Analyse mit einbezogen. Für die Studie MMY3010 ergibt ein Abgleich des Studienprotokolls und Studienberichts keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weiterhin wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Aufgrund des offenen Studiendesigns der MMY3010-Studie ist das Verzerrungspotential des Endpunkts *gesundheitsbezogene Lebensqualität* als hoch zu bewerten.

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.

Gemäß Abschnitt 4.2.5.1 wird das TREND-Statement als Berichtsstandard für die nicht randomisierte Interventionsstudie MMY3010 angewandt. Laut TREND-Statement sind die Ergebnisse zu allen primären und sekundären Endpunkten zu berichten. Dabei sind die geschätzte Effektgröße und das Konfidenzintervall anzugeben. Resultate mit keinem oder negativem Effekt sind ebenfalls zu berichten (48).

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.2.3.2.

Ergebnisse aus der MMY3010-Studie

Die Rücklaufquoten für die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 sind unter der Nutzenkategorie Morbidität (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen) aufgeführt (Tabelle 4-100)

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie MMY3010

Studie **Behandlungsgruppe**	**MMY3010 (All treated-Population)** **Daratumumab (N=348)**				
Zeitpunkt der Erhebung	**Baseline**	**Zyklus 2**	**Zyklus 3**	**Zyklus 6**	**Letzte Erhebung**
Allgemeiner Gesundheitszustand					
Anzahl Studien-teilnehmer zum Zyklus n	326	228	147	12	275
Anzahl analysierter Studienteilnehmer zum Zyklus n	-	225	144	11	270

Studie **Behandlungsgruppe**	**MMY3010** **(All treated-Population)** **Daratumumab (N=348)**				
Zeitpunkt der Erhebung	**Baseline**	**Zyklus 2**	**Zyklus 3**	**Zyklus 6**	**Letzte Erhebung**
Mittelwert zur Baseline (SD)	58,61 (21,675)	59,22	59,03	54,55	59,17
Mittelwert zum Zyklus (SD)	-	60,34 (22,039)	63,49 (20,536)	67,36 (19,930)	57,42 (23,118)
Mittlere Veränderung zur Baseline (SE)	-	1,11 (1,333)	4,69 (1,636)	12,88 (6,490)	-1,48 (1,284)
Physische Funktion					
Anzahl Studien-teilnehmer zum Zyklus n	326	228	147	12	275
Anzahl analysierter Studienteilnehmer zum Zyklus n	-	225	144	11	270
Mittelwert zur Baseline (SD)	68,68 (23,302)	70,62	71,25	70,91	70,70
Mittelwert zum Zyklus (SD)	-	68,83 (23,910)	71,93 (22,952)	68,89 (23,840)	67,15 (24,639)
Mittlere Veränderung zur Baseline (SE)	-	-1,73 (1,054)	0,83 (1,193)	-4,24 (7,037)	-3,40 (1,143)
Rollenfunktion					
Anzahl Studien-teilnehmer zum Zyklus n	326	228	147	12	275
Anzahl analysierter Studienteilnehmer zum Zyklus n	-	225	144	11	270
Mittelwert zur Baseline (SD)	64,37 (28,716)	65,11	65,97	71,21	64,88
Mittelwert zum Zyklus (SD)	-	64,99 (29,820)	66,21 (28,732)	68,06 (26,071)	60,91 (30,243)
Mittlere Veränderung zur Baseline (SE)	-	0,07 (1,635)	0,81 (2,099)	-3,03 (8,046)	-3,70 (1,628)
Emotionales Befinden					
Anzahl Studien-teilnehmer zum Zyklus n	326	228	147	12	275
Anzahl analysierter Studienteilnehmer zum Zyklus n	-	225	144	11	270

Studie **Behandlungsgruppe**	**MMY3010** **(All treated-Population)** **Daratumumab (N=348)**				
Zeitpunkt der Erhebung	**Baseline**	**Zyklus 2**	**Zyklus 3**	**Zyklus 6**	**Letzte Erhebung**
Mittelwert zur Baseline (SD)	77,53 (20,615)	78,63	77,78	82,58	78,70
Mittelwert zum Zyklus (SD)	-	79,42 (21,907)	79,88 (19,576)	79,86 (25,980)	76,88 (21,957)
Mittlere Veränderung zur Baseline (SE)	-	1,11 (1,158)	2,49 (1,202)	-4,55 (5,314)	-1,42 (1,050)
Soziale Funktion					
Anzahl Studien-teilnehmer zum Zyklus n	326	228	147	12	275
Anzahl analysierter Studienteilnehmer zum Zyklus n	-	225	144	11	270
Mittelwert zur Baseline (SD)	65,13 (28,273)	66,74	67,25	69,70	66,48
Mittelwert zum Zyklus (SD)	-	69,37 (28,138)	68,48 (28,006)	76,39 (35,858)	65,21 (29,935)
Mittlere Veränderung zur Baseline (SE)	-	2,67 (1,482)	1,50 (1,950)	4,55 (7,139)	-0,99 (1,563)
Kognitive Funktion					
Anzahl Studien-teilnehmer zum Zyklus n	326	228	147	12	275
Anzahl analysierter Studienteilnehmer zum Zyklus n	-	225	144	11	270
Mittelwert zur Baseline (SD)	76,89 (22,820)	77,19	76,74	77,27	77,47
Mittelwert zum Zyklus (SD)	-	78,07 (22,104)	77,44 (22,480)	70,83 (27,639)	76,42 (23,240)
Mittlere Veränderung zur Baseline (SE)	-	0,89 (1,263)	0,93 (1,752)	-9,09 (6,098)	-0,74 (1,211)

SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler
Quelle: Studienbericht MMY3010-Studie Tabelle TPROQLQ02 (46)

Eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Studie MMY3010 wird an Zyklus 2 und 3 für die EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen *allgemeiner Gesundheitszustand*, *Rollenfunktion*, *emotionales Befinden*, *soziale Funktion* und *kognitive Funktion* beobachtet. Aufgrund widersprüchlicher Werte kann für die EORTC QLQ-C30-Funktionsskala *physische Funktion* keine eindeutige Aussage über die Richtung der Ergebnisse gemacht werden.

Für Zyklus 6 liegen für den Endpunkt Morbidität - EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) nur noch Daten von 12 Patienten vor, im Vergleich zu 326 Patienten zur Baseline. Die Ergebnisauswertung für diesen Zeitpunkt hat daher nur eine eingeschränkte Aussagekraft. Ebenso mit Einschränkungen sind die Daten der letzten Erhebung zu betrachten, da für einen Großteil der Studienpopulation die Behandlungsdauer zu kurz war, um Aussagen über die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 zur letzten Erhebung zu treffen.

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

4.3.2.3.4.4 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:

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

Tabelle 4-105: Operationalisierung von Sicherheit und Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
Daratumumab	

MMY3010	Dokumentation aller schwerwiegenden und nicht-schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (UE) von dem Zeitpunkt der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis zum Tag vor Beginn einer nachfolgenden Therapie, je nachdem, was früher eintritt. Oder jegliches UE, das unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens auf die Studienmedikation zurückgeführt werden kann. UE mit fehlendem oder teilweise fehlendem Eintrittszeitpunkt werden als unter Behandlung eingestuft sofern der Eintrittszeitpunkt nicht vor der ersten Dosis der Studienmedikation oder nicht 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation festgelegt werden kann.
	Klassifizierung der unerwünschten Ereignisse durch den Prüfarzt nach National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03 und Kodierung gemäß der Medical Dictionary for Regulatory Activities Version 18.0.
	• <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</u>
	  o Häufige UE (≥10%)
	  o UE CTCAE-Grad 3/4 (≥5%)
	  o SUE (≥2%)
	• <u>Gründe für einen Therapieabbruch</u>
	• <u>UE von besonderem Interesse (jeglichen Grades)</u>
	  o Infusionsbedingte Reaktionen
	  o Infektionen und Infestationen
	  o Bronchospasmen

CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; 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 4-106: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit in weitere Untersuchungen mit Daratumumab

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Daratumumab				
MMY3010	nein	ja [a]	ja	ja

a: In der MMY3010-Studie wurde die All treated-Population analysiert.
ITT: Intention-to-Treat

Die Studie MMY3010 wurde im offenen Studiendesign durchgeführt. Unerwünschte Ereignisse wurden durch den Studienteilnehmer berichtet. Die Daten zu unerwünschten Ereignissen wurden anhand der NCI-CTCAE Kriterien (Version 4.03) klassifiziert und gemäß MedDRA (Version 18.0) kodiert. Sämtliche Teilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten wurden in die Analyse mit einbezogen. Ein Abgleich des Studienberichts, des Studienprotokolls und des SAP ergibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weiterhin wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Aufgrund des offenen Studiendesigns der MMY3010-Studie ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt *Sicherheit und Verträglichkeit* als hoch zu bewerten.

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.

Gemäß Abschnitt 4.2.5.1 wird das TREND-Statement als Berichtsstandard für die nicht randomisierte Interventionsstudie MMY3010 angewandt. Laut TREND-Statement sind die Ergebnisse zu allen primären und sekundären Endpunkten zu berichten. Dabei sind die geschätzte Effektgröße und das Konfidenzintervall anzugeben. Resultate mit keinem oder negativem Effekt sind ebenfalls zu berichten (48).

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.2.3.2

Überblick über unerwünschte Ereignisse

Ergebnisse aus der MMY3010-Studie

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – Überblick über unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie MMY3010

Studie **Behandlungsgruppe**	**MMY3010** **(Safety-Population)** **Daratumumab (N=348)**
Datenschnitt (Februar 2016) [a]	
UE n (%)	281 (80,7)
SUE n (%)	123 (35,3)
UE CTCAE ≥Grad 3 n (%)	n. b.
UE CTCAE Grad 3/4 n (%)	175 (50,3)
UE, die zum Therapieabbruch führten n (%)	32 (9,2)
UE, die zum Tod führten n (%)	13 (3,7)

a: Mediane Nachbeobachtungsdauer 2,79 Monate

CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Event; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl; N: Anzahl analysierter Studienteilnehmer; n. b.: nicht berichtet; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse

Quelle: Studienbericht MMY3010 (46)

In der MMY3010-Studie traten bei 80,7% der Studienteilnehmer und einer kürzeren Nachbeobachtungsdauer von nur 2,79 Monaten unerwünschte Ereignisse auf. Der Anteil Studienteilnehmer mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen beträgt 35,3%. Bei 50,3% der Studienteilnehmer wird ein unerwünschtes Ereignis mit einem Schweregrad von drei oder vier dokumentiert. In der MMY3010-Studie führten 9,2% bzw. 3,7% der unerwünschten Ereignisse zum Therapieabbruch bzw. zum Tod (Tabelle 4-107).

Detaildarstellung der unerwünschten Ereignisse

Ergebnisse aus der MMY3010-Studie

Häufige unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-108: Ergebnisse für für Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – UE, die in ≥10% der Studienteilnehmer auftraten aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie MMY3010

Studie **Behandlungsgruppe**	**MMY3010** **(Safety-Population)** **Daratumumab (N=348)**
Datenschnitt (Februar 2016) [a]	
Schüttelfrost n (%)	52 (14,9)
Husten n (%)	54 (15,5)
Dyspnoe n (%)	39 (11,2)
Anämie n (%)	47 (13,5)
Thrombozytopenie n (%)	54 (15,5)
In der obigen Tabelle sind die unerwünschten Ereignisse nach Preferred Term dargestellt, welche bei 10% der Studienteilnehmer in der MMY3010-Studie auftraten. a: Mediane Nachbeobachtungsdauer 2,79 Monate N: Anzahl analysierter Studienteilnehmer Quelle: Studienbericht MMY3010 (46)	

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (≥10% der Studienteilnehmer) in der MMY3010-Studie sind Husten (25,5% bzw. 15,5%), Dypnoe (17,0% bzw. 11,2%), Anämie (36,8% bzw. 13,5%), Thrombozytopenie (26,4% bzw. 15,5%) (Tabelle 4-108).

Unerwünschte Ereignisse Grad 3/4

Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – UE CTCAE-Grad 3/4, die in ≥5% der Studienteilnehmer auftraten aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie MMY3010

Studie **Behandlungsgruppe**	**MMY3010** **(Safety-Population)** **Daratumumab (N=348)**
Datenschnitt (Februar 2016) [a]	
Anämie n (%)	47 (13,5)
Neutropenie n (%)	28 (8,0)
Thrombozytopenie n (%)	53 (15,2)
Lymphopenie n (%)	22 (6,3)

Studie **Behandlungsgruppe**	**MMY3010** **(Safety-Population)** **Daratumumab (N=348)**
In der obigen Tabelle sind die unerwünschten Ereignisse CTCAE Grad 3/4 nach Preferred Term dargestellt, welche bei 5% der Studienteilnehmer in der MMY3010-Studie auftraten. a: Mediane Nachbeobachtungsdauer 2,79 Monate CTCAE: Common Termiology Criteria of Adverse Events; N: Anzahl analysierter Studienteilnehmer Quelle: Studienbericht MMY3010 (46)	

Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad 3/4 mit einer Häufigkeit von ≥5% der Studienteilnehmer, zählen in der MMY3010-Studie Anämie (13,5%), Neutropenie (8,0%), Thrombozytopenie (15,2%) und Lymphopenie (6,3%) (Tabelle 4-109).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-110: Ergebnisse für Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – SUE, die in ≥2% der Studienteilnehmer auftraten aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie MMY3010

Studie **Behandlungsgruppe**	**MMY3010** **(Safety-Population)** **Daratumumab (N=348)**
Datenschnitt (Februar 2016) [a]	
Pneumonie n (%)	12 (3,4)
Pyrexie n (%)	9 (2,6)
Thrombozytopenie n (%)	8 (2,3)
Febrile Neutropenie n (%)	7 (2,0)
In der obigen Tabelle sind die schweren unerwünschten Ereignisse nach Preferred Term dargestellt, welche bei 2% der Studienteilnehmer in der MMY3010-Studie auftraten. a: Mediane Nachbeobachtungsdauer 2,79 Monate N: Anzahl analysierter Studienteilnehmer Quelle: Studienbericht MMY3010 (46)	

In der MMY3010-Studie tritt bei 3,4% der Studienteilnehmer eine Pneumonie auf, weiterhin bei 2,9% eine Pyrexie, bei 2,3% eine Thrombozytopenie und bei 2,0% eine febrile Neutropenie (Tabelle 4-110).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Ergebnisse aus der MMY3010-Studie

Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – UE von besonderem Interesse aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie MMY3010

Studie **Behandlungsgruppe**	**MMY3010 (Safety-Population)** **Daratumumab (N=348)**
Datenschnitt (Februar 2016) [a]	
Infusionsbedingte Reaktionen n (%)	195 (56,0)
Bronchospasmen n (%)	6 (1,7)
a: Mediane Nachbeobachtungsdauer 2,79 Monate n: Anzahl; N: Anzahl analysierter Studienteilnehmer Quelle: Studienbericht MMY3010 (46)	

Als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zeigen in der MMY3010-Studie 56,0% der Studienteilnehmer infusionsbedingte Reaktionen auf die Behandlung mit Daratumumab. Bronchospasmen treten bei 1,7% der Studienteilnehmer in der MMY3010-Studie auf (Tabelle 4-111).

Gründe für einen Therapieabbruch

Ergebnisse aus der MMY3010-Studie

Tabelle 4-112: Ergebnisse für Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – Gründe für einen Therapieabbruch aus weiteren Untersuchungen mit Daratumumab, Studie MMY3010

Studie **Behandlungsgruppe**	**MMY3010 (All treated-Population)** **Daratumumab (N=348)**
Datenschnitt (Februar 2016) [a]	
Therapieabbruch	348 (100)
Markteinführung von Daratumumab	181 (52,0)
PD	129 (37,1)
UE	13 (3,7)
Widerruf der Einwilligungserklärung	7 (2,0)
Tod	5 (1,4)
Ärztliche Entscheidung	4 (1,1)
Andere Gründe	5 (1,4)

Studie **Behandlungsgruppe**	**MMY3010** **(All treated-Population)** **Daratumumab (N=348)**
Rezidivierte Erkrankung	2 (0,6)
UE (andere)	1 (0,3)
„lost-to-follow-up“	1 (0,3)
a: Mediane Nachbeobachtungsdauer 2,79 Monate N: Anzahl analysierter Studienteilnehmer; PD: Progressive Disease; UE: unerwünschte Ereignisse Quelle: Studienbericht MMY3010 (46)	

In der MMY3010-Studie brachen alle Teilnehmer die Studie ab, 52,0% davon aufgrund der Marktzulassung bzw. Erstattung von Daratumumab, 37,1% aufgrund fortschreitender Erkrankung, 3,7% aufgrund von unerwünschten Ereignissen, 2,0% aufgrund des Widerrufs ihrer Einverständniserklärung (Tabelle 4-112). Häufige UE wegen derer die Therapie abgebrochen wurde sind in der MMY3010-Studie Thrombozytopenie, Hyperkalzämie, akute Nierenschädigung, Anämie, Dyspnoe und Pyrexie.

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 und4.3.2.3) 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 einen Krankheitsprogress zeigten, erfolgt durch einen historischen Vergleich gegenüber patientenindividuell angepassten Therapien europäischer und deutscher Patienten mit rezidiviertem Multiplen Myelom, die mindestens drei Vortherapien erhalten haben und sowohl gegenüber der Behandlung mit einem IMiD, als auch der Behandlung mit einem PI refraktär sind. Außerdem werden Daten der Studie MMY3010, eines Early Access Programs, dargestellt. Insgesamt werden so die patientenrelevanten Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen für die Beurteilung des Zusatznutzens einer Daratumumab Monotherapie gegenüber einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes betrachtet.

Mortalität

In der SIRIUS-Studie mit Daratumumab als Monotherapie erreichen die Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnittes im Mai 2017 (mediane Nachbeobachtungsdauer 36,7 Monate) ein medianes Gesamtüberleben von 18,6 Monaten (95%-KI: 13,7; 25,0), während sich aus den Behandlungsdaten der deutschen Patienten der IMF-Kohorte, die mit den bisher verfügbaren Therapieoptionen behandelt wurden, ein medianes Gesamtüberleben von 8,8 Monate (95%-KI: 5,1; 13,0) ergibt.

Die Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben zeigt für die mit Daratumumab behandelten Patienten im historischen Vergleich mit Individualdaten zwischen der SIRIUS-Studie und den Behandlungsdaten der deutschen Patienten der IMF-Kohorte eine signifikante Reduktion des Sterberisikos um 77% (HR [95%-KI]: 0,23 [0,10; 0,55]). Sensitivitätsanalysen basierend auf den Behandlungsdaten der europäischen Patienten der IMF-Kohorte zeigen ebenfalls eine signifikante Risikoreduktion um 61% (HR [95%-KI]: 0,39 [0,24; 0,62], Variablenselektion) und um 64% (HR [95%-KI]: 0,37 [0,23; 0,59], volladjustiertes Modell).

Morbidität

- Gesamtansprechen

In der SIRIUS-Studie liegt das Gesamtansprechen (≥PR) bei 29,2%. Bei 12,3% liegt ein ≥VGPR vor. Die Ansprechrate von ≥CR liegt bei 2,8%, wobei alle drei Patienten sogar ein stringentes komplettes Ansprechen (sCR) erreicht haben. In der MMY3010-Studie liegt das Gesamtansprechen (≥PR) bei 23,3%. Bei 5,5% liegt ein ≥VGPR vor und bei bei 0,6% eine ≥CR. Die mediane Zeit bis zu diesem Ansprechen auf die Daratumumab Monotherapie beträgt in der SIRIUS-Studie einen Monat (95%-KI: 1,0; 1,9) und die mediane Zeit bis zum besten Ansprechen 1,9 Monate (95%-KI: 1,0; 2,8). In der SIRIUS-Studie sprechen die Patienten im Median 7,4 Monate (95%-KI: 5,5; n. e.) auf die Therapie mit Daratumumab an.

- Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie

Für 87,7% der Teilnehmer der SIRIUS-Studie konnte im Rahmen des Follow-ups eine nachfolgende Behandlung im Anschluss an die Daratumumab Monotherapie dokumentiert werden. Die Analyse des Endpunkts Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie zeigt für die mit Daratumumab behandelten Patienten im historischen Vergleich mit Individualdaten zwischen der SIRIUS-Studie und den Behandlungsdaten der deutschen Patienten der IMF-Kohorte eine signifikante Reduktion des Risikos eine nachfolgende Therapie zu erhalten um 49% (HR [95%-KI]: 0,51 [0,31; 0,81]). Sensitivitätsanalysen basierend auf den Behandlungsdaten der europäischen Patienten der IMF-Kohorte zeigen ebenfalls eine signifikante Risikoreduktion um 44% (HR [95%-KI]: 0,56 [0,39; 0,81], Variablenselektion) und um 43% (HR [95%-KI]: 0,57 [0,40; 0,82], volladjustiertes Modell).

- Progressionsfreies Überleben

Bei Einschluss in die SIRIUS-Studie hatten alle Patienten einen Progress der Erkrankung. Die Länge der progressionsfreien Überlebenszeit in der SIRIUS-Studie beträgt 2,8 Monaten (95%-KI: 3,0; 5,6). Die Analyse des Endpunktes PFS zeigt im historischen Vergleich mit Individualdaten zwischen der SIRIUS-Studie und den deutschen Patienten der IMF-Kohorte einen numerischen Vorteil in der Reduktion des Risikos einen Krankheitsprogress zu erfahren oder zu versterben um 12% (HR [95%-KI]: 0,88 [0,39; 1,96]). Sensitivitätsanalysen des Risikos einen Krankheitsprogress zu erfahren oder zu versterben basierend auf den europäischen Patienten der IMF-Kohorte zeigen bei Verwendung eines Variablen-Selektionsmechanismus eine numerische Reduktion um 19% (HR [95%-KI]: 0,81 [0,58; 1,14]) und in einer Sensitivitätsanalyse mit dem volladjustierten Modell eine numerische Reduktion um 22% (HR [95%-KI]: 0,78 [0,55; 1,11]).

- EQ-5D VAS und EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Die Ergebnisauswertung der Daten hat nur eine eingeschränkte Aussagekraft, da für einen Großteil der Studienpopulation die Behandlungsdauer zu kurz war, um Aussagen über Veränderungen des allgemeinen Gesundheitszustandes anhand des EQ-5D VAS und der Symptome anhand der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen zu treffen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Die Ergebnisauswertung der Daten hat nur eine eingeschränkte Aussagekraft, da für einen Großteil der Studienpopulation die Behandlungsdauer zu kurz war, um Aussagen über Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen zu treffen.

Nebenwirkungen

SIRIUS

Der Anteil Studienteilnehmer mit unerwünschten Ereignissen von einem CTCAE-Grad ≥3 beträgt 67,0%. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse CTCAE-Grad ≥3 (≥5% der Studienteilnehmer) sind Anämie (23,6%), Thrombozytopenie (18,9%); Neutropenie (12,3%), Hypertonie (5,7%) sowie Hyperkalzämie (5,7%). In der SIRIUS-Studie zeigen 31,1% der Studienteilnehmer schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, wobei mit einer Häufigkeit von 4,7% eine Verschlechterung der allgemeinen körperlichen Gesundheit und mit je 3,8% Pneumonie und Hyperkalzämie am häufigsten auftreten. In der SIRIUS-Studie führten bei 4,7% bzw. 8,5% der Studienteilnehmer unerwünschte Ereignisse zum Abbruch der Therapie bzw. zum Tod.

Die Analyse des Endpunkts Therapieabbruch aufgrund von UE zeigt für die mit Daratumumab behandelten Patienten im historischen Vergleich mit Individualdaten zwischen der SIRIUS-Studie und den Behandlungsdaten der deutschen Patienten der IMF-Kohorte eine signifikante Reduktion des Therapieabbruch-Risikos aufgrund von UE um 85 % (HR [95%-KI]: 0,15 [0,04; 0,60]). Eine Sensitivitätsanalyse basierend auf den Behandlungsdaten der europäischen Patienten der IMF-Kohorte zeigt ebenfalls eine signifikante Risikoreduktion um 75% (HR [95%-KI]: 0,25 [0,09; 0,71], Variablenselektion).

MMY3010

In der Studie MMY3010 erlitten 50,3% (mediane Nachbeobachtungsdauer 2,8 Monate) der Studienteilnehmer unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 3/4. Die häufigsten unerwünschten Ereignissen von CTCAE-Grad 3/4 mit einer Häufigkeit von ≥5% der Studienteilnehmer, sind in der MMY3010-Studie Anämie (13,5%), Neutropenie (8,0%), Thrombozytopenie (15,2%) und Lymphopenie (6,3%)

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.

Die Aussagekraft der Nachweise zur Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab als Monotherapie in dem bewertungsgegenständlichen Anwendungsgebiet, ergibt sich aus einem historischen Vergleich mit Individualdaten zwischen der Daratumumab Phase-II-Studie SIRIUS und der IMF-Kohorte.

Die SIRIUS-Studie ist eine nicht vergleichende, offene Studie in der die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Daratumumab gezeigt wird. Die IMF-Kohorte ist eine retrospektiv aus Krankenakten identifizierte Kohorte von Patienten mit Multiplem Myelom, für die Behandlungsdaten aus der Routineversorgung erfasst wurden. Beide sind multinationale multizentrische Studien mit der Evidenzstufe IV und gelten als Fallserien und andere nicht vergleichende Studien. Ihre Ergebnisse können aufgrund der vergleichbaren Patientencharakteristika auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Zur Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden die Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen herangezogen.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene sowie auf Ebene der Endpunkte Gesamtüberleben, Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie und UE von CTCAE-Grad ≥3 wird als hoch eingestuft.

Bereits die Ergebnisse der Phase-II-Studie SIRIUS überzeugen hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Daratumumab und haben die Zulassungsbehörden in den USA und Europa dazu veranlasst, die Zulassung ohne die Durchführung einer Phase-III-Studie zu erteilen und das Zulassungsverfahren zudem zu beschleunigen. Auch ist die Durchführung einer vergleichenden Phase-III-Studie sehr erschwert, da es in der betrachteten Studienpopulation praktisch keine Therapiealternativen gibt. Dies würde dazu führen, dass Patienten im Kontrollarm bei Progress ebenfalls Daratumumab in Monotherapie als Folgetherapie erhalten. Die Studie würde somit die Therapiesequenz aus patientenindividueller Therapie und Monotherapie untersuchen. Aussagekräftige Evidenz für Daratumumab in der Monotherapie im betrachteten Anwendungsgebiet kann daher nur im Vergleich zu anderen Patietenkohorten gezeigt werden. Der historische Vergleich mit Individualdaten zwischen der SIRIUS-Studie und der IMF-Kohorte ist daher der Vergleich mit der höchsten verfügbaren Evidenz.

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 Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Daratumumab als Monotherapie bei der 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 einen Krankheitsprogress zeigten, erfolgt in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie *patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes*.

Da es sich bei der SIRIUS-Studie um eine einarmige, nicht-kontrollierte klinische Phase-II-Studie handelt, ist die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher (35) nicht möglich. Daher kann die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzen nur Anhand eines indirekten Vergleichs erfolgen. Zur Sicherstellung, dass ein aussagekräftiger indirekter Vergleich durchgeführt werden kann muss sichergestellt werden, dass die verwendeten Vergleichsstudien dem bestverfügbaren Evidenzniveau entsprechen, eine geeignete Vergleichsmethode gewählt wird, die herangezogenen Studien hinreichend vergleichbar sind, und ein ausreichend großer Effekt gezeigt werden kann, um die methodischen Unsicherheiten auszugleichen.

Mit Hilfe der Register- und Studienliteraturrecherche wurde neben der verfügbaren SIRIUS-Studie die IMF-Kohorte als Studie mit bestverfügbarer Evidenz identifiziert. Für den Vergleich einer Daratumumab Monotherapie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes wird ein historischer Vergleich mit individuellen Behandlungsdaten der IMF-Kohorte durchgeführt. Dies stellt die zum jetzigen Zeitpunkt bestverfügbare Evidenz dar.

Da die Erhebung der IMF-Kohorte mit fast gleichlautenden Einschlusskriterien wie in der SIRIUS-Studie erfolgte, kann von einer grundsätzlichen Vergleichbarkeit bzgl. der eingeschlossenen Patienten ausgegangen werden. Da der historische Vergleich auf Grundlage von Individualdaten erfolgen kann, können Imbalancen zwischen den Studien mit Hilfe eines multivariaten Cox Proportional Hazard-Modell korrigiert werden. Dies schafft so die Möglichkeit einen aussagekräftigen Vergleich zwischen der Daratumumab Monotherapie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu zeigen.

Tabelle 4-113: Zusammenfassung der Ergebnisse des historischen Vergleichs mit Individualdaten zwischen der SIRIUS-Studie und der IMF-Kohorte und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens

Ergebnisse des historischen Vergleichs mit Individualdaten **Daratumumab vs. patientenindividuelle Therapie**	**Zusatznutzens Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**
Mortalität	
Gesamtüberleben	
SIRIUS [a] vs. IMF-Deutschland [b] HR (95%-KI: 0,23 [0,10; 0,55]; p<0,001)	**Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt** **Ausmaß: Nicht-Quantifizierbar, mindestens beträchlich**
Morbidität	
Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie	
SIRIUS [a] vs. IMF-Deutschland [b] HR 0,51 (95%-KI: [0,31; 0,81]; p=0,005)	**Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt** **Ausmaß: Nicht-Quantifizierbar**
Progressionsfreies Überleben	
SIRIUS [a] vs. IMF-Deutschland [b] HR 0,88 (95%-KI: [0,39; 1,96]; p=0,754)	-
Sicherheit und Verträglichkeit	
Therapieabbruch aufgrund von UE	
SIRIUS [a] vs. IMF-Deutschland [b] HR 0,15 (95%-KI: [0,04; 0, 60]; p=0,007)	**Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt** **Ausmaß: Nicht-Quantifizierbar, mindestens beträchlich**
a: finaler Datenschnitt: Mai 2017 (mediane Nachbeobachtungsdauer: 36,7 Monate) b: mediane Nachbeobachtungsdauer: 21,3 Monate HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall	

Mortalität

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben zählt aufgrund seiner klaren Definition und der eindeutigen und objektiven Erhebung als harter und patientenrelevanter Endpunkt. Die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist eines der primären Therapieziele in der Versorgungsrealität.

In der SIRIUS-Studie mit Daratumumab als Monotherapie erreichen die Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnittes im Mai 2017 (mediane Nachbeobachtungsdauer 36,7 Monate) ein medianes Gesamtüberleben von 18,6 Monaten (95%-KI: 13,7; 25,0), während sich aus den Behandlungsdaten der deutschen Patienten der IMF-Kohorte, die mit den bisher verfügbaren Therapieoptionen behandelt wurden, ein medianes Gesamtüberleben von 8,8 Monate (95%-KI: 5,1; 13,0) ergibt.

Die Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben zeigt für die mit Daratumumab behandelten Patienten im historischen Vergleich mit Individualdaten zwischen der SIRIUS-Studie und den Behandlungsdaten der deutschen Patienten der IMF-Kohorte eine signifikante Reduktion des Sterberisikos um 77% (HR [95%-KI]: 0,23 [0,10; 0,55]). Sensitivitätsanalysen basierend auf den Behandlungsdaten der europäischen Patienten der IMF-Kohorte zeigen ebenfalls eine signifikante Risikoreduktion um 61% (HR [95%-KI]: 0,39 [0,24; 0,62], Variablenselektion) und um 64% (HR [95%-KI]: 0,37 [0,23; 0,59], volladjustiertes Modell).

Damit lässt sich für Daratumumab in der Monotherapie konsistent ein Überlebensvorteil nachweisen. Dieser drückt sich gegenüber den deutschen Patienten der IMF-Kohorte, die eine patientenindividuelle Therapie erhielten, in einer 77%-igen Reduktion des Sterberisikos aus. Unter Berücksichtigung der Adjustierung im historischen Vergleich mit Individualdaten weist die gezeigte Reduktion des Sterberisikos um 77% auf einen dramatischen Effekt hin. Dieser dramatische Effekt lässt sich nicht allein durch Störfaktoren erklären, sondern ist vor allem durch die bessere Wirksamkeit der Daratumumab Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie begründet.

In der Nutzenkategorie **Mortalität** zeigt die Daratumumab Monotherapie gegenüber der Vergleichstherapie mindestens eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, insbesondere durch eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer (Reduktion des Sterberisikos um 77%). Es zeigt sich in dem Endpunkt Gesamtüberleben ein dramatischer Effekt der einen erheblichen Zusatznutzen rechtfertigen würde. Trotz der Reduzierung der Unsicherheit durch die Auswertung patientenindividueller Daten mit der Möglichkeit zur Adjustierung, bestehen aufgrund der methodischen Limitationen des historischen Vergleichs mit Individualdaten der SIRIUS-Studie und der IMF-Kohorte Unsicherheiten in der Aussagewahrscheinlichkeit. Aus den Ergebnisse und den Unsicherheiten leitet sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen mit der Ausprägung mindestens beträchtlich ab.**

Morbidität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität wird aus dem patientenrelevanten Endpunkte Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie abgeleitet. Die patientenrelevante Endpunkte EQ-5D-VAS und die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 werden lediglich deskriptiv dargestellt. Außerdem werden die klinisch relevanten Endpunkte des Ansprechens, der Zeit bis zum (besten) Ansprechen, Dauer des Ansprechens, und PFS dargestellt.

- Gesamtansprechen

Ansprechraten (≥PR/≥VGPR/≥CR): Das Ansprechen auf die Therapie ist der erste messbare Erfolg einer Behandlung und gibt Auskunft über die Wirksamkeit und den Erfolg einer Therapie. Die Reduktion der Myelomzellen im Knochenmark und die damit einhergehende Verminderung der Tumorlast ist wesentlich, um die krankheitsassoziierte Morbidität und die damit verbundene Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu verringern. Aus der Reduktion der Myelomzellen folgt kausal die Verringerung der Produktion organschädigender M-Proteine.

In der SIRIUS-Studie liegt ein Gesamtansprechen (≥PR) bei 29,2% und ein ≥VGPR liegt bei 12,3% der Patienten vor. Die Ansprechrate von ≥CR liegt bei 2,8%, wobei alle drei Patienten sogar ein stringentes komplettes Ansprechen (sCR) erreichen. In der Studie MMY3010 liegt ein ≥PR bei 23,3%, ein ≥VGPR bei 5,5% und ein ≥CR bei 0,6% der Patienten vor.

Zeit bis zum (besten) Ansprechen: Das Ansprechen soll möglichst rasch und umfassend erfolgen, da sich mit der raschen Verringerung der Tumorlast eine schnelle Besserung der krankheitsassoziierten Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität einstellt. Somit ist die Zeit bis zum Ansprechen ein relevanter Wirksamkeitsendpunkt in der Therapie des Multiplen Myeloms. Die mediane Zeit bis zu diesem Ansprechen auf die Daratumumab-Therapie beträgt in der SIRIUS-Studie einen Monat (95%-KI: 1,0; 1,9) und die mediane Zeit bis zum besten Ansprechen 1,9 Monate (95%-KI: 1,0; 2,8).

Dauer des Ansprechens: Je länger die Zeitspanne anhält, in der die Gefahr eines Krankheitsprogresses reduziert wird, desto mehr profitiert der Patient von der Therapie. Sowohl die Art, bzw. Tiefe des Ansprechens als auch die Dauer des Ansprechens sind prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben der betroffenen Patienten (4). In der SIRIUS-Studie sprechen die Patienten im Median 7,4 Monate (95%-KI: 5,5; n. e.) auf die Therapie mit Daratumumab an.

- Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie

Die Entscheidung zum Beginn der nächsten Therapie erfolgt auf Basis der patienten- und krankheitsspezifischen Aspekte unter einer Risiko-Nutzen-Abwägung. Der Beginn der nächsten Therapie erfolgt ausschließlich, wenn eine ernsthafte Verschlechterung der Symptomatik oder Komplikationen unmittelbar droht, die von einer gravierenden Verschlechterung der Lebensqualität begleitet wird. Deshalb ist die Verlängerung der Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie ein patientenrelevanter Endpunkt, sie stellt für den Patienten den verlängerten Zeitraum mit einer niedrigen Symptomatik und stabilisierten Lebensqualität dar.

Für 87,7% der Teilnehmer der SIRIUS-Studie konnte im Rahmen des Follow-ups eine nachfolgende Behandlung im Anschluss an die Daratumumab Monotherapie dokumentiert werden. Die Analyse des Endpunkts Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie zeigt für die mit Daratumumab behandelten Patienten im historischen Vergleich mit Individualdaten zwischen der SIRIUS-Studie und den Behandlungsdaten der deutschen Patienten der IMF-Kohorte eine signifikante Reduktion des Risikos eine nachfolgende Therapie zu erhalten um 49% für Patienten (HR [95%-KI]: 0,51 [0,31; 0,81]). Sensitivitätsanalysen basierend auf den Behandlungsdaten der europäischen Patienten der IMF-Kohorte zeigen ebenfalls eine signifikante Risikoreduktion um 44% (HR [95%-KI]: 0,56 [0,39; 0,81], Variablenselektion) und um 43% (HR [95%-KI]: 0,57 [0,40; 0,82], volladjustiertes Modell).

Damit lässt sich für Daratumumab in der Monotherapie konsistent ein Vorteil in der Verlängerung der Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie nachweisen. Dieser drückt sich gegenüber den deutschen Patienten der IMF Kohorte, die eine patientenindividuelle Therapie erhielten, in einer 49%-igen Risikoreduktion aus.

- Progressionsfreies Überleben

In Verbindung mit dem Ansprechen auf eine Therapie stellt auch das PFS einen wichtigen Parameter dar, der Arzt und Patient als wertvoller Indikator für den Erfolg einer Therapie dient. PFS wird von der EMA und der FDA neben der Heilungsrate und dem Gesamtüberleben als einer der primären Studienendpunkte bei Studien zu Krebstherapien gefordert (5, 6).

Bei Einschluss in die SIRIUS-Studie hatten alle Patienten einen Progress der Erkrankung. Die Länge der progressionsfreien Überlebenszeit in der SIRIUS-Studie beträgt 2,8 Monaten (95%-KI: 3,0; 5,6). Die Analyse des Endpunktes PFS zeigt im historischen Vergleich mit Individualdaten zwischen der SIRIUS-Studie und den deutschen Patienten der IMF-Kohorte einen numerischen Vorteil in der Reduktion des Risikos einen Krankheitsprogress zu erfahren oder zu versterben um 12% HR [95%-KI]: 0,88 [0,39; 1,96].). Sensitivitätsanalysen des Risikos einen Krankheitsprogress zu erfahren oder zu versterben basierend auf den europäischen Patienten der IMF-Kohorte zeigen bei Verwendung eines Variablen-Selektionsmechanismus eine numerische Reduktion um 19% (HR [95%-KI]: 0,81 [0,58; 1,14]) und in einer Sensitivitätsanalyse mit dem volladjustierten Modell eine numerische Reduktion um 22% (HR [95%-KI]: 0,78 [0,55; 1,11]).

Die Ergebnisse zeigen, dass es trotz fehlender Unterschiede beim PFS signifikante Vorteile von Daratumumab auf das Gesamtüberleben gibt. Diese Unterschiede zwischen PFS und Gesamtüberleben lassen sich mit der vielfältigen Wirkweise von Daratumumab erklären. Auf der einen Seite hat Daratumumab eine auf CD38-exprimierende Myelomzellen direkte zytotoxische Wirkung oder es führt zur Phagozytose oder Apoptose dieser Zellen. Auf der anderen Seite führt es aber auch zu einer Depletion von CD38+-immunsupprimierenden Zellen, was zu einem Anstieg von T-Helferzellen, von zytotoxischen T-Zellen und der T-Zellfunktion führt. Ein Anstieg der Anzahl und eine Verbesserung der Funktion der T-Zellen kann zu einer verbesserten Abwehr gegenüber bestimmten Infektionen führen und Nachfolgetherapien, die auf T-Zellen angewiesen sind (IMiDs), können eine bessere Wirksamkeit entfalten.

Während bei der Beurteilung des PFS nur die direkte Wirkung von Daratumumab auf die Myelomzellen erfasst wird (also inwieweit derartige Zellen noch nachweisbar sind) spiegelt sich die Stimulierung des Immunsystems durch Daratumumab erst beim Gesamtüberleben, welches im Gegensatz zum PFS auch von Folgetherapien beeinflusst wird, wider. Dabei sind die positiven Effekte von Daratumumab auf das Immunsystem umso größer, je besser das Ansprechen von Daratumumab auf die Myelomzellen ist (55).

- EQ-5D VAS und EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

In der Visuellen Analogskala des EQ-5D schätzen die Studienteilnehmer ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 100 (bester Gesundheitszustand) bis 0 (schlechtester Gesundheitszustand) ein. Symptome werden anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 als ein spezifisch für Krebserkrankungen entwickeltes Instrument zur Messung der Lebensqualität und krankheitsbezogener Symptome erfasst. Diese erfragen die Empfindung von *Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Insomnie, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe* und *Finanzielle Schwierigkeiten* der Patienten. Der Ergebniswert ist zwischen 0 und 100 skaliert, wobei in den Symptomskalen eine höhere Punktzahl einer Verschlechterung entspricht (23). Für die EQ-5D VAS und die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 werden die Veränderungen der Mittelwerte deskriptiv dargestellt. Dabei deuten die Mittelwerte zumindest auf einen Erhalt der Lebensqualität unter Daratumumab hin. Die Ergebnisauswertung der Daten hat allerdings nur eine eingeschränkte Aussagekraft, da für einen Großteil der Studienpopulation die Behandlungsdauer zu kurz war, um Aussagen über Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EQ-5D VAS und der Symptome anhand der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen zu treffen.

Zusammenfassung Morbidität

Zusammenfassend zeigen die Endpunkte, die den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen in der Nutzenkategorie **Morbidität** beschreiben, eine deutliche Risikoreduktion eine Folgetherapie zu erhalten um 49%. In der Nutzenkategorie Morbidität zeigt die Daratumumab Monotherapie gegenüber der Vergleichstherapie eine Verlängerung der Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie. Trotz der Reduzierung der Unsicherheit durch die Auswertung patientenindividueller Daten mit der Möglichkeit zur Adjustierung, bestehen aufgrund der methodischen Limitationen des historischen Vergleichs mit Individualdaten der SIRIUS-Studie und der IMF-Kohorte Unsicherheiten in der Aussagewahrscheinlichkeit. Aus den Ergebnisse und den Unsicherheiten leitet sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen** ab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Die Zulassung von Daratumumab im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgte auf der Grundlage von Phase-I/II-Studien in einem beschleunigten Verfahren. Entsprechend der gängigen Praxis in frühen Phasen der Arzneimittelentwicklung wurden in der SIRIUS-Studie keine Daten zur Lebensqualität erhoben. Allerdings wurden in der Studie MMY3010 Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt. Der European Quality of Life Five Dimensions Questionnaire (EQ 5D 5L) wurde erhoben und stellt ein generisches Maß des Gesundheitsstatus dar. Des Weiteren wurde der European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire C30 (EORTC QLQ C30) erhoben, welcher fünf funktionale Skalen (z. B. physisch, sozial, etc.) darstellt. Beide Fragebögen legen die gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Daratumumab-Therapie dar.

- EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studienteilnehmer wird anhand des EORTC QLQ-C30 in den Subskalen *Allgemeiner Gesundheitszustand* und den Funktionsskalen *Physische Funktion*, *Rollenfunktion*, *Emotionales Befinden*, *Soziale Funktion* und *Kognitive Funktion* abgeleitet. Die Skalierung bezieht sich auf Punkte zwischen 0 und 100, eine höhere Punktzahl entspricht einer Verbesserung in den Subskalen (23).

Für die Subskala *Allgemeiner Gesundheitszustand* und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 werden die Veränderungen der Mittelwerte deskriptiv dargestellt. Dabei deuten die Mittelwerte zumindest auf einen Erhalt der Lebensqualität unter Daratumumab hin. Die Ergebnisauswertung der Daten hat allerdings nur eine eingeschränkte Aussagekraft, da für einen Großteil der Studienpopulation die Behandlungsdauer zu kurz war, um Aussagen über Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der EORTC QLQ-C30 *Allgemeiner Gesundheitszustand* und *Funktionsskalen* zu treffen.

In der Nutzenkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** konnten **keine vergleichende**n Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erbracht werden.

Nebenwirkungen

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

Nahezu alle Arzneimittel üben neben erwünschten auch unerwünschte Wirkungen auf den menschlichen Körper aus. Die Bedeutung unerwünschter Ereignisse 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. Die unerwünschten Ereignisse können dabei aufgrund ihrer Symptomatik unmittelbar die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinflussen. 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.

SIRIUS

Der Anteil an Patienten mit UE von CTCAE-Grad ≥3 beträgt 67,0%. Die häufigsten UE von CTCAE-Grad ≥3 sind Anämie (23,6%), Thrombozytopenie (18,9%); Neutropenie (12,3%), Hypertonie (5,7%) sowie Hyperkalzämie (5,7%). In der SIRIUS-Studie zeigen 31,1% der Patienten SUE, wobei mit einer Häufigkeit von 4,7% eine Verschlechterung der allgemeinen körperlichen Gesundheit und mit je 3,8% Pneumonie und Hyperkalzämie am häufigsten auftreten. In der SIRIUS-Studie führten bei 4,7% bzw. 8,5% der Patienten UE zum Abbruch der Therapie bzw. zum Tod.

Die Analyse des Endpunkts Therapieabbruch aufgrund von UE zeigt für die mit Daratumumab behandelten Patienten im historischen Vergleich mit Individualdaten zwischen der SIRIUS-Studie und den Behandlungsdaten der deutschen Patienten der IMF-Kohorte eine signifikante Reduktion des Therapieabbruch-Risikos aufgrund von UE um 85 % (HR [95%-KI]: 0,15 [0,04; 0,60]). Eine Sensitivitätsanalyse basierend auf den Behandlungsdaten der europäischen Patienten der IMF-Kohorte zeigt ebenfalls eine signifikante Risikoreduktion um 75% (HR [95%-KI]: 0,25 [0,09; 0,71], Variablenselektion).

Damit lässt sich für Daratumumab in der Monotherapie konsistent ein Vorteil in der Reduktion des Therapieabbruch-Risikos aufgrund von UE nachweisen. Dieser drückt sich gegenüber den deutschen Patienten der IMF Kohorte, die eine patientenindividuelle Therapie erhielten, in einer 85%-igen Risikoreduktion aus. Unter Berücksichtigung der Adjustierung im historischen Vergleich mit Individualdaten liegt aufgrund der gezeigten Risikoreduktion um 85% ein dramatischer Effekt vor. Dieser dramatische Effekt lässt sich nicht allein durch Störfaktoren erklären, sondern ist vor allem durch die bessere Sicherheit der Daratumumab Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie begründet.

MMY3010

In der Studie MMY3010 erlitten 50,3% (mediane Nachbeobachtungsdauer 2,8 Monate) der Patienten unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 3/4. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse von CTCAE-Grad 3/4 mit einer Häufigkeit von ≥5% der Patienten, sind in der MMY3010-Studie Anämie (13,5%), Neutropenie (8,0%), Thrombozytopenie (15,2%) und Lymphopenie (6,3%)

In der Nutzenkategorie **Nebenwirkungen** zeigt die Daratumumab Monotherapie gegenüber der Vergleichstherapie mindestens eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, insbesondere durch eine bedeutsame Vermeidung von Therapieabbrüchen aufgrund von UE (Risikoreduktion um 85%). Es zeigt sich in dem Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE ein dramatischer Effekt der einen erheblichen Zusatznutzen rechtfertigen würde. Trotz der Reduzierung der Unsicherheit durch die Auswertung patientenindividueller Daten mit der Möglichkeit zur Adjustierung, bestehen aufgrund der methodischen Limitationen des historischen Vergleichs mit Individualdaten der SIRIUS-Studie und der IMF-Kohorte Unsicherheiten in der Aussagewahrscheinlichkeit. Aus den Ergebnisse und den Unsicherheiten leitet sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen mit der Ausprägung mindestens beträchtlich ab.**

Zusammenfassung

In der Nutzenkategorie **Mortalität** zeigt die Daratumumab Monotherapie gegenüber der Vergleichstherapie mindestens eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, insbesondere durch eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer (Reduktion des Sterberisikos um 77%). Es zeigt sich in dem Endpunkt Gesamtüberleben ein dramatischer Effekt der einen erheblichen Zusatznutzen rechtfertigen würde. Trotz der Reduzierung der Unsicherheit durch die Auswertung patientenindividueller Daten mit der Möglichkeit zur Adjustierung, bestehen aufgrund der methodischen Limitationen des historischen Vergleichs mit Individualdaten der SIRIUS-Studie und der IMF-Kohorte Unsicherheiten in der Aussagewahrscheinlichkeit. Aus den Ergebnisse und den Unsicherheiten leitet sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen mit der Ausprägung mindestens beträchtlich ab.**

Zusammenfassend zeigen die Endpunkte, die den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen in der Nutzenkategorie **Morbidität** beschreiben, eine deutliche Risikoreduktion eine Folgetherapie zu erhalten um 49%. In der Nutzenkategorie Morbidität zeigt die Daratumumab Monotherapie gegenüber der Vergleichstherapie eine Verlängerung der Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie. Trotz der Reduzierung der Unsicherheit durch die Auswertung patientenindividueller Daten mit der Möglichkeit zur Adjustierung, bestehen aufgrund der methodischen Limitationen des historischen Vergleichs mit Individualdaten der SIRIUS-Studie und der IMF-Kohorte Unsicherheiten in der Aussagewahrscheinlichkeit. Aus den Ergebnissen und den Unsicherheiten leitet sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen ab**.

In der Nutzenkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** können **keine vergleichende**n Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erbracht werden.

In der Nutzenkategorie **Nebenwirkungen** zeigt die Daratumumab Monotherapie gegenüber der Vergleichstherapie mindestens eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, insbesondere durch eine bedeutsame Vermeidung von Therapieabbrüchen aufgrund von UE (Risikoreduktion um 85%). Es zeigt sich in dem Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE ein dramatischer Effekt der einen erheblichen Zusatznutzen rechtfertigen würde. Trotz der Reduzierung der Unsicherheit durch die Auswertung patientenindividueller Daten mit der Möglichkeit zur Adjustierung, bestehen aufgrund der methodischen Limitationen des historischen Vergleichs mit Individualdaten der SIRIUS-Studie und der IMF-Kohorte Unsicherheiten in der Aussagewahrscheinlichkeit. Aus den Ergebnisse und den Unsicherheiten leitet sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen mit der Ausprägung mindestens beträchtlich ab.**

Gesamtschau

In der Gesamtschau führt Daratumumab als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu mindestens einer bisher nicht erreichten, deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenverordnung. Es zeigen sich in den Endpunkten Gesamtüberleben und Therapieabbruch aufgrund von UE ein dramatischer Effekt der einen erheblichen Zusatznutzen rechtfertigen würde. Trotz der Reduzierung der Unsicherheit durch die Auswertung patientenindividueller Daten mit der Möglichkeit zur Adjustierung, bestehen aufgrund der methodischen Limitationen des historischen Vergleichs mit Individualdaten der SIRIUS-Studie und der IMF-Kohorte Unsicherheiten in der Aussagewahrscheinlichkeit. Aus den Ergebnisse und den Unsicherheiten leitet sich ein **Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen mit der Ausprägung mindestens beträchtlich ab.**

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 4-114: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

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

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.

Das Phase-III-Programm von Daratumumab besteht aus den beiden vergleichenden Studien CASTOR und POLLUX (siehe Modul 4 A). Diese Phase-III-Programm war auf eine Zulassung von Daratumumab in Kombination mit den Standardtherapien Bortezomib + Dexamethason sowie Revlimid + Dexamethason bei Patienten mit mindestens einem Rezidiv ausgerichtet. Allerdings hat sich die hohe Wirksamkeit der Monotherapie bei stark vorbehandelten und vielfach refraktären Patienten bereits früh im Entwicklungsprogramm von Daratumumab abgezeichnet. Daher 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 auf der Grundlage der Phase-II-Studien zu erteilen und das Zulassungsverfahren zudem zu beschleunigen.

Auf europäischer Ebene erteilte die Europäische Kommission am 23. Mai 2016 die Zulassung von Daratumumab im zu bewertenden Anwendungsgebiet (51). Auch das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) der EMA hat den Status von Daratumumab als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bestätigt. Patienten in der SIRIUS Studie waren nicht nur auf die Standardtherapien weitgehend refraktär, sondern 95% der Patienten waren auch bereits doppel-refraktär auf jeglichen Vertreter der IMiD und PI, inklusive Pomalidomid und Carfilzomib. In den von der EMA betrachteten Studien bei stark vorbehandelten Patienten konnte mit Daratumumab das längste Gesamtüberleben erzielt werden. Aufgrund der weitgehend fehlenden Therapialternativen für vielfach vorbehandelte Patienten, hat Daratumumab in der Monotherapie die beschleunigte Zulassung erhalten.

Die FDA hat Daratumumab zuvor am 16. November 2015 in den USA zugelassen. Die FDA deklarierte Daratumumab als „Breakthrough Therapy“ mit der Annahme, dass Daratumumab eine substantielle Verbesserung gegenüber bestehenden Therapieoptionen ermöglicht (52). 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 ernsten Erkrankungen (52).

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 (53).

Eine umfassende systematische bibliographische Literaturrecherche sowie eine Recherche in Studienregistern zeigte, dass keine Publikationen oder Ergebnisdaten zu randomisierten kontrollierten Interventionsstudien mit Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes) im Anwendungsgebiet vorliegen (Abschnitt 4.3.1.1). Aus diesem Grund wurde eine erweiterte Recherche durchgeführt, in welcher nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gesucht wurde (Abschnitt 4.3.2.3.1).

Für einen Einschluss in die Nutzenbewertung von Daratumumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sollten neben Studien, die als Intervention eine „patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes“ oder „Best-Supportive-Care“ enthielten, auch solche Studien berücksichtigt werden, die eine für das Anwendungsgebiet zugelassenen Einzel- oder Kombinationstherapie enthielten. Bei diesen Studien wurde geprüft, ob ein Hinweis auf eine patientenindividuelle Therapie vorlag. Dies konnte zum Beispiel die Kombination des jeweiligen Arzneimittels mit zugelassenen Wirkstoffen nach Maßgabe des Arztes oder die patientenindividuelle Verwendung von supportiven Arzneimitteln mit therapeutischer Wirkung betreffen.

Es wurden weder randomisierte kontrollierte Studien noch einarmige prospektive Interventionsstudien gefunden, die die zweckmäßige Vergleichstherapie in oben beschriebener Weise trafen. Aus diesem Grund wurde auf Studien der nächstbesten verfügbaren Evidenz zurückgegriffen, welche in diesem Fall retrospektive Beobachtungsstudien darstellen.

Die zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie letztendlich eingeschlossene Beobachtungsstudie der IMF-Kohorte, in welcher systematisch erfasste Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit einer klar definierten, im deutschen Versorgungskontext mit der zweckmäßigem Vergleichstherapie behandelten Population verfügbar waren, bietet unter der gegeben Evidenzlage die Möglichkeit, den Zusatznutzen von Daratumumab im vorliegenden Anwendungsgebiet zu bewerteten.

Durchführbarkeit einer vergleichenden Studie mit Daratumumab in der Zielpopulation

In der Therapie des Multiplen Myeloms hat es in den letzten Jahren enorme medizinisch-wissenschaftliche Fortschritte gegeben, durch die die bestehenden Standardtherapien aus Bortezomib und Dexamethason sowie Lenalidomid und Dexamethason ergänzt wurden. Die in dieser Zeit neu zugelassenen Substanzen (Pomalidomid, Panobinostat, Elotuzumab, Carfilzomib, Daratumumab, Ixazomib) werden dabei überwiegend in Kombination mit diesen Standardtherapien kombiniert.

Sämtliche Therapieregime enthalten einen PI oder IMiD. Myelom-Patienten, die für eine Monotherapie mit Daratumumab in Frage kommen, haben somit im Verlauf ihrer Therapiehistorie meist nicht nur die gemäß Zulassung erforderliche Vortherapie mit einem PI und IMiD durchlaufen, sondern bereits mehrfach PI und IMiD in unterschiedlichen Kombinationen erhalten. Auf die eingesetzten Substanzklassen können sie somit mehrfach rezidiviert, wenn nicht sogar mehrfach refraktär sein. Grundsätzlich ermöglicht zwar die formale Zulassung von Daratumumab als Monotherapie die Anwendung bereits nach Anwendung eines PI und eines IMiD. Nach Aussage von klinischen Experten und Studiengruppenleitern werden klassischerweise Kombinationstherapieoptionen solange wie möglich ausgeschöpft, um den größtmöglichen Effekt erzielen zu können.

Kombinationstherapien zeigen auch im Rezidiv eine hohe Wirksamkeit, haben aber gewöhnlich additive toxische Effekte, wodurch sie bei intensiv vortherapierten Patienten mit geringen Knochenmarkreserven nur begrenzt einsetzbar sind. Sinnvoll ist daher die Möglichkeit einer Therapie, die zum einen eine hohe Wirksamkeit auch bei bereits schwer vorbehandelten Patienten erzielt und zum anderen eine sehr gute Verträglichkeit aufweist. Dieses Ziel ist am ehesten mit einer effektiven und verträglichen Monotherapie erreichbar.

Nach Ausschöpfen der Kombinationsmöglichkeiten kann die Monotherapie mit Daratumumab bei stark vorbehandelten Myelom-Patienten hochwirksam und gut verträglich eingesetzt werden. Die heute für Daratumumab als Monotherapie in Betracht kommenden Myelom-Patienten erhalten bislang eine jeweils patientenindividuelle Therapie, die sich nach den Vortherapien, dem Gesundheitszustand des Patienten und der Aggressivität des Multiplen Myeloms richtet. Darunter fallen Substanzen zur aktiven Tumorkontrolle wie Dexamethason, Melphalan sowie Cyclophosphamid in Kombination mit Prednison. Möglich ist auch eine lediglich symptomlindernde Therapie als Best-Supportive-Care.

Der G-BA hat mit Beschluss vom 1.12.2016 für einen befristeten Zusatznutzen die Auflage erteilt, bis zum 30.11.2019 vergleichende Studiendaten für Daratumumab in Monotherapie vorzulegen. Janssen hat ein Studiendesign erarbeitet und dieses in einem Beratungsgespräch am 27.7.2017 dem G-BA vorgestellt. Das Design sieht den Vergleich von Daratumumab mit der patientenindividuellen Therapie vor. In der zuvor charakterisierten Zielpopulation sind davon Melphalan sowie Cyclophosphamid, jeweils in Kombination mit Prednisolon umfasst. Als patientenrelevanter Endpunkt soll das Gesamtüberleben erhoben werden.

Da es sich um eine Studie mit einer zugelassenen Substanz handelt, ist davon auszugehen, dass auch die Patienten im Kontrollarm als Folgetherapie nach Progress ebenfalls Daratumumab erhalten würden. Eine Studie in dieser Form würde somit praktisch die Unterschiede im Outcome, die durch die Wahl der Therapiesequenz aus patientenindividueller Therapie und Monotherapie bedingt sind, untersuchen. Die Bewertung der Monotherapie unabhängig von einer Therapiesequenz ist mit einer kontrollierten Studie jedoch nicht mehr erwartbar zu erbringen. Aussagekräftige Evidenz für Daratumumab in der Monotherapie im betrachteten Anwendungsgebiet ist daher in Zukunft eher aus Indikationsregistern zu erwarten.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[13], Molenberghs 2010[14]). 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 2006[15]) 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“).

---

[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.*

Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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).

54767414MMY2002 (NCT01985126, SIRIUS)
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
Studiendokumente
Studienprotokoll (45)
Statistischer Analyseplan (34)
Studienbericht (Berichtsdatum:Mai 2015) (41)
Studienbericht Addendum 1 (Datenschnitt Juni 2015) (43)
Studienbericht Addendum 2 (Datenschnitt November 2016) (32)
Zusatzanalysen zu SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte (31)
Publikationen
Lonial et al., 2016 (42)
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT (36)
WHO ICTRP NCT (38)
EU CT EudraCT (37)

54767414MMY3010; Early Access Treatment Protocol (NCT NCT02477891, MMY3010)
An Open-Label Treatment Use Protocol for Daratumumab in Subjects with Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent) or are Double Refractory to a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent
Studiendokumente
Studienprotokoll (46)
Statistischer Analyseplan (54)
Studienbericht (Berichtsdatum:Januar 2017) (33)
Studienregistereinträge
clinicaltrials.gov NCT (39)
EU CT EudraCT (40)

IMF-Kohorte
International Myeloma Foundation Study of the Natural History of Relapsed and Refractory Multiple Myeloma in the Era of Novel Agents: Medical Chart Review
Studiendokumente
Studienprotokoll (44)
Zusatzanalysen zu SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte (31)
Publikationen
Kumar et al. 2017 (3)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), 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. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Stand 20. Januar 2017)*. 2017.

2. Benchimol EI, Smeeth L, Guttmann A, Harron K, Moher D, Petersen I, et al. *The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) statement*. PLoS Medicine. 2015;12(10):e1001885.

3. Kumar SK, Dimopoulos MA, Kastritis E, Terpos E, Nahi H, Goldschmidt H, et al. *Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study*. Leukemia. 2017.

4. Lonial S, Anderson KC. *Association of Response Endpoints With Survival Outcomes in Multiple Myeloma*. Leukemia. 2014;28(2):258-68.

5. EMA. *European Medicines Agency. Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man*. 2016.

6. FDA. *Food and Drug Administration. Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics*. 2007.

7. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Darzalex® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Stand April 2017*. 2017.

8. Lefebvre C ME, Glanville J. *Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision).* Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0: The Cochrane Collaboration; 2011.

9. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. *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. 2006;94(4):451-5.

10. IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG Methodenpapier Version 5.0: Allgemeine Methoden*. 2017. https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.

11. Sonneveld P, Broijl A. *Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma*. Haematologica. 2016;101:396-406.

12. Pazdur R. *Endpoints for Assessing Drug Activity in Clinical Trials*. The Oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21.

13. Goldschmidt H, Raab MS, Neben K, Weisel K, Schmidt-Wolf IGH. *Strategien beim rezidivierten/refraktären multiplen Myelom*. Der Onkologe. 2014;20(3):250-6.

14. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. *International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma*. Leukemia. 2006;20(9):1467-73.

15. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. *International uniform response criteria for multiple myeloma*. Leukemia. 2007;21:1134-.

16. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. *Consensus Recommendations for the Uniform Reporting of Clinical Trials: Report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1*. Blood. 2011;117(18):4691-5.

17. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Multiples Myelom - Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen.* 2013 [14.08.2017]. Available from: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html.

18. Ludwig H, Avet-Loiseau H, Blade J, Boccadoro M, Cavenagh J, Cavo M, et al. *European perspective on multiple myeloma treatment strategies: update following recent congresses*. Oncologist. 2012;17:592-606.

19. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, et al. *International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation*. Journal of Clinical Oncology. 2014;32:587-600.

20. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Band 2. Stand: August 2013*. 2013.

21. Hurst NP, Kind P, Ruta D, Hunter M, Stubbings A. *Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D)*. British Journal of Rheumatology. 1997;36:551-9.

22. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Ivacaftor. Datum der Veröffentlichung: 15. November 2012*. 2012.

23. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. Journal of the National Cancer Institute. 1993;85:365-76.

24. Groenvold M, Klee MC, Sprangers MA, Aaronson NK. *Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement*. Journal of Clinical Epidemiology. 1997;50:441-50.

25. Cohen J. *A coefficient of agreement for nominal scales*. Educational and Psychological Measurement. 1960;20:37-46.

26. Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. *Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire*. Journal of Clinical Oncology. 1995;13:1249-54.

27. SAS Institute Inc. *SAS/STAT 14.1 User's Guide: The PHREG Procedure*. 2017. http://support.sas.com/documentation/cdl/en/statug/68162/HTML/default/viewer.htm#statug_phreg_details63.htm.

28. Lin D.Y., Wei L.J. *The Robust Inference for the Cox Proportional Hazards Model*. Journal of the American Statistical Association. 1989;84(408):1074-8.

29. Ghali WA, Quan H, Brant R, van Melle G, Norris CM, Faris PD, et al. *Comparison of 2 methods for calculating adjusted survival curves from proportional hazards models*. Jama. 2001;286(12):1494-7.

30. Nieto FJ, Coresh J. *Adjusting survival curves for confounders: a review and a new method*. Am J Epidemiol. 1996;143(10):1059-68.

31. Janssen-Cilag GmbH. *Zusatzanalysen zu SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte*. 2017.

32. Janssen Research & Development. *Addendum to Clinical Study Report dates 12 May 2015. 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. Addendum 2, Protocol 54767414MMY2002; Phase 2. EDMS number: EDMS-ERI-132771232*. 2017.

33. Janssen Research & Development. *Clinical Study Report. An Open-Label Treatment Use Protocol for Daratumumab in Subjects with Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent) or are Double Refractory to a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent. 54767414MMY3010. EDMS number: EDMS-ERI-122274054*. 2017.

34. Janssen Research & Development. *Statistical Analysis Plan for Primary Analysis. 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. Protocol 54767414MMY2002; Phase 2. Document No.: EDMS-ERI-99578394*. 2015.

35. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. *The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials*. Journal of Clinical Epidemiology. 1997;50(6):683-91.

36. 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, NCT01985126*. 2017. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01985126.

37. Janssen-Cilag International NV. *ClinicalTrialsRegister.eu: 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, EudraCTR2013-000752-18*. 2013. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000752-18.

38. Janssen Research & Development LLC. *WHO ICTRP: 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*. 2017. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01985126.

39. Janssen Research & Development LLC. *ClinicalTrials.gov: Early Access Treatment With Daratumumab for (Relapsed or Refractory) Multiple Myeloma, NCT02477891*. 2017. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02477891?term=NCT02477891&rank=1.

40. Janssen-Cilag International NV. *ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label Treatment Use Protocol for Daratumumab in Subjects with Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent, EudraCTR2015-002993-19*. 2016. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002993-19.

41. Janssen Research & Development. *Clinical Study Report. 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. Protocol 54767414MMY2002; Phase 2. EDMS no & version: Report body EDMS-ERI-92399922 v. 1.0; Published Report EDMS-ERI-105630929; CD-Pub EDMS-ERI-92466108*. 2015.

42. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, et al. *Daratumumab Monotherapy in Patients With Treatment-Refractory Multiple Myeloma (SIRIUS): An Open-Label, Randomised, Phase 2 Trial*. The Lancet. 2016.

43. Janssen Research & Development. *Addendum to Clinical Study Report dated 12 May 2015. 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. Addendum 1, Protocol 54767414MMY2002; Phase 2. EDMS number: Report Body EDMS-ERI-9239992; Addendum EDMS-ERI-10985762*. 2015.

44. International Myeloma Foundation. *Study Protocol: International Myeloma Foundation Study Of The Natural History Of Relapsed And Refractory Multiple Myeloma In The Era Of Novel Agents: Medical Chart Review*. 2015.

45. Janssen Research & Development. *Clinical Protocol. 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. Protocol 54767414MMY2002; Phase 2. Document No & Version: EDMS-ERI-53850917; 1.0*. 2013.

46. Janssen Research & Development. *Clinical Protocol. An Open-Label Treatment Use Protocol for Daratumumab in Subjects with Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent) or are Double Refractory to a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent. Protocol 54767414MMY3010, Early Access Treatment Protocol. EDMS number: EDMS-ERI-91520621*. 2015.

47. Janssen-Cilag GmbH. *Vorläufige Daten der gepoolten Analyse zum Gesamtüberleben (SIRIUS und GEN501 (Teil 2))- Datenschnitt 31. Dezember 2015*. 2016.

48. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N, Group T. *Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement*. American Journal of Public Health. 2004;94(3):361-6.

49. Blade J, Samson D, Reece D, Apperley J, Bjorkstrand B, Gahrton G, et al. *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. 1998;102(5):1115-23.

50. Krejcik J, Casneuf T, Nijhof IS, Verbist B, Bald J, Plesner T, et al. *Daratumumab depletes CD38+ immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma*. Blood. 2016;128(3):384-94.

51. Europäische Kommision. *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*. 2016.

52. FDA. *Food and Drug Administration. FDA Approves Darzalex for Patients With Previously Treated Multiple Myeloma (Stand: 11/2015)*. 2015. http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm472875.htm.

53. Janssen Research & Development LLC. *ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate 3 Dose Schedules of Daratumumab in Participants With Smoldering Multiple Myeloma. NCT02316106* 2014.

54. Janssen Research & Development LLC. *Statistical Analysis Plan. An Open-Label Treatment Use Protocol for Daratumumab in Subjects with Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent) or are Double Refractory to a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent . Protocol 54767414MMY3010, Early Access Treatment Protocol; Phase 3. Document No: EDMS-ERI-125654381*. 2016.

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	Ovid
Datum der Suche	19.06.2017
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche
Suchfilter	-

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Daratumumab.mp.	54
2	Darzalex.mp.	0
3	(HuMax-CD38 or HuMaxCD38).mp.	0
4	1 or 2 or 3	54
5	Daratumumab.mp.	839
6	Darzalex.mp.	7
7	(HuMax-CD38 or HuMaxCD38).mp.	2.748
8	1 or 2 or 3	19
9	Daratumumab.mp.	28
10	Darzalex.mp.	0
11	(HuMax-CD38 or HuMaxCD38).mp.	93
12	1 or 2 or 3	2.823
13	Daratumumab.mp.	50
14	Darzalex.mp.	**43**

Datenbankname	Medline (ME60)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	19.06.2017
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane (8)
	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong (9)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Daratumumab.mp.	184
2	Darzalex.mp.	6
3	(HuMax-CD38 or HuMaxCD38).mp.	1
4	1 or 2 or 3	184
5	exp Multiple Myeloma/	37.128
6	exp Plasmacytoma/	8.476
7	(multiple* adj1 myelom*).mp.	45.578
8	((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.	2176
9	myelomatos#s.mp.	766
10	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	222
11	plasm##ytom*.mp.	10.924
12	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	54.048
13	4 and 12	158
14	limit 13 to (english or german)	154
15	randomized controlled trial.pt.	466.472
16	controlled clinical trial.pt.	94.220
17	randomized.ab.	408.606
18	placebo.ab.	190.510
19	clinical trials as topic.sh.	186.911
20	randomly.ab.	283.415
21	trial.ti.	183.239
22	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	1.146.270
23	exp animals/ not humans.sh.	4.419.365
24	22 not 23	1.057.311
25	randomized controlled trial.pt.	466.472
26	randomized.mp.	737.303
27	placebo:.mp.	210.993
28	25 or 26 or 27	806.558
29	14 and 24	19
30	14 and 28	9

31	29 or 30	20
32	exp Humans/ or human?.mp.	17.481.755
33	exp Animals/ or (animal? or non-human? or nonhuman? or mouse or mice or rat? or rabbit? or guinea pig?).mp.	21.991.302
34	(14 and 32) or (14 not 33)	146
35	Clinical Trial.pt.	522.359
36	exp Clinical Trial/ or exp Clinical Trials as Topic/	1.042.873
37	exp Clinical Study/	847.880
38	(trial? or stud*3).sh,pt,ti.	1.839.816
39	((clinical adj10 trial?) or (clinical adj10 stud*3)).mp.	1.347.998
40	Daratumumab.ti.	76
41	35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40	3.026.188
42	34 and 41	94
43	42 not 31	75
44	remove duplicates from 31	17
45	remove duplicates from 43	69
46	44 and 45	**86**

Datenbankname	Embase (EM74)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	19.06.2017	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong (9)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	**daratumumab/**	**590**
2	Daratumumab.mp.	620
3	Darzalex.mp.	26
4	(HuMax CD38 or HuMax-CD38 or HuMaxCD38).mp.	9
5	1 or 2 or 3 or 4	624
6	exp multiple myeloma/	64.410
7	exp plasmacytoma/	10.048
8	(multiple* adj1 myelom*).mp.	69.967
9	((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.	1.473
10	myelomatos#s.mp.	693
11	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	191
12	plasm##ytom*.mp.	12.604
13	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	78.248

14	5 and 13	525
15	14 not Medline.cr.	515
16	limit 15 to (english or german)	507
17	random*.tw.	1.205.707
18	placebo*.mp.	398.613
19	double-blind*.tw.	179.580
20	17 or 18 or 19	1.445.250
21	16 and 20	58
22	exp human/ or human?.mp.	19.309.571
23	exp animal/ or (animal? or non-human? or nonhuman? or mouse or mice or rat? or rabbit? or guinea pig?).mp.	25.267.622
24	(16 and 22) or (16 not 23)	507
25	exp clinical trial/ or exp "clinical trial (topic)"/	1.444.316
26	exp clinical study/	8.173.370
27	(trial? or stud*3).sh,pt,ti.	2.183.065
28	((clinical adj10 trial?) or (clinical adj10 stud*3)).mp.	4.939.503
29	Daratumumab.ti.	193
30	25 or 26 or 27 or 28 or 29	9.779.327
31	24 and 30	433
32	31 not 21	379
33	remove duplicates from 21	40
34	remove duplicates from 32	296
35	33 and 35	336

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

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Daratumumab

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR93)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	19.06.2017	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Daratumumab.mp.	54
2	Darzalex.mp.	0
3	(HuMax-CD38 or HuMaxCD38).mp.	0
4	1 or 2 or 3	54
5	Daratumumab.mp.	839
6	Darzalex.mp.	7
7	(HuMax-CD38 or HuMaxCD38).mp.	2.748
8	1 or 2 or 3	19
9	Daratumumab.mp.	28
10	Darzalex.mp.	0
11	(HuMax-CD38 or HuMaxCD38).mp.	93
12	1 or 2 or 3	2.823
13	Daratumumab.mp.	50
14	Darzalex.mp.	**43**

Datenbankname	Medline (ME60)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	19.06.2017	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane (8)	
	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (9)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Daratumumab.mp.	184
2	Darzalex.mp.	6
3	(HuMax-CD38 or HuMaxCD38).mp.	1
4	1 or 2 or 3	184
5	exp Multiple Myeloma/	37.128

6	exp Plasmacytoma/	8.476
7	(multiple* adj1 myelom*).mp.	45.578
8	((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.	2.176
9	myelomatos#s.mp.	766
10	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	222
11	plasm##ytom*.mp.	10.924
12	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	54.048
13	4 and 12	158
14	limit 13 to (english or german)	154
15	randomized controlled trial.pt.	466.472
16	controlled clinical trial.pt.	94.220
17	randomized.ab.	408.606
18	placebo.ab.	190.510
19	clinical trials as topic.sh.	186.911
20	randomly.ab.	283.415
21	trial.ti.	183.239
22	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	1.146.270
23	exp animals/ not humans.sh.	4.419.365
24	22 not 23	1.057.311
25	randomized controlled trial.pt.	466.472
26	randomized.mp.	737.303
27	placebo:.mp.	210.993
28	25 or 26 or 27	806.558
29	14 and 24	19
30	14 and 28	9
31	29 or 30	20
32	exp Humans/ or human?.mp.	17.481.755
33	exp Animals/ or (animal? or non-human? or nonhuman? or mouse or mice or rat? or rabbit? or guinea pig?).mp.	21.991.302
34	(14 and 32) or (14 not 33)	146
35	Clinical Trial.pt.	522.359
36	exp Clinical Trial/ or exp Clinical Trials as Topic/	1.042.873
37	exp Clinical Study/	847.880
38	(trial? or stud*3).sh,pt,ti.	1.839.816
39	((clinical adj10 trial?) or (clinical adj10 stud*3)).mp.	1.347.998
40	Daratumumab.ti.	76
41	35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40	3.026.188

42	34 and 41	94
43	42 not 31	75
44	remove duplicates from 31	17
45	remove duplicates from 43	69
46	44 and 45	**86**

Datenbankname	Embase (EM74)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	19.06.2017	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong (9)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	**daratumumab/**	**590**
2	Daratumumab.mp.	620
3	Darzalex.mp.	26
4	(HuMax CD38 or HuMax-CD38 or HuMaxCD38).mp.	9
5	1 or 2 or 3 or 4	624
6	exp multiple myeloma/	64.410
7	exp plasmacytoma/	10.048
8	(multiple* adj1 myelom*).mp.	69.967
9	((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.	1.473
10	myelomatos#s.mp.	693
11	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	191
12	plasm##ytom*.mp.	12.604
13	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	78.248
14	5 and 13	525
15	14 not Medline.cr.	515
16	limit 15 to (english or german)	507
17	random*.tw.	1.205.707
18	placebo*.mp.	398.613
19	double-blind*.tw.	179.580
20	17 or 18 or 19	1.445.250
21	16 and 20	58
22	exp human/ or human?.mp.	19.309.571
23	exp animal/ or (animal? or non-human? or nonhuman? or mouse or mice or rat? or rabbit? or guinea pig?).mp.	25.267.622
24	(16 and 22) or (16 not 23)	507

25	exp clinical trial/ or exp "clinical trial (topic)"/	1.444.316
26	exp clinical study/	8.173.370
27	(trial? or stud*3).sh,pt,ti.	2.183.065
28	((clinical adj10 trial?) or (clinical adj10 stud*3)).mp.	4.939.503
29	Daratumumab.ti.	193
30	25 or 26 or 27 or 28 or 29	9.779.327
31	24 and 30	433
32	31 not 21	379
33	remove duplicates from 21	40
34	remove duplicates from 32	296
35	33 and 35	336

Suche nach RCT und weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR93)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	19.06.2017	
Zeitsegment	2007 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Multiple Myeloma/	839
2	exp Plasmacytoma/	7
3	(multiple* adj1 myelom*).mp.	2.748
4	((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.	19
5	myelomatos#s.mp.	28
6	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	0
7	plasm##ytom*.mp.	93
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	2.823
9	8 and (relaps* or recurren* or refract*).mp.	937
10	((relaps* or recurren*) and refract* and myelom*).mp.	524
11	(RRMM or RR MM or R#RMM or R#R MM).ti,ab.	8.428
12	9 or 10 or 11	9.246
13	Immunomodulation/	79
14	(immunomodulat* agent? or immunomodulat* drug? or immunomodulator?).mp. or IMiD?.ti,ab.	2.300
15	Thalidomide/	364

16	(Thalidomid? or Sedoval or Thalomid).mp.	1.017
17	(Lenalidomid? or IMiD3 cpd or Revlimid or Revimid or CC-5013 or CC5013).mp.	868
18	(Pomalidomid? or actimid or imnovid or pomalyst or cc 4047 or cc4047).mp.	147
19	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	3.780
20	Proteasome Inhibitors/	6
21	(proteasome adj3 inhibitor?).mp. or PI.ti,ab.	2.929
22	Bortezomib/	150
23	(Bortezomib or velcade or ldp 341 or ldp341 or mg 341 or mg341 or ps 341 or ps341).mp.	985
24	(Carfilzomib or kyprolis or CFZ or carfilzomibum or PR-171 or PR171 or PX-171-007 or PX171007).mp.	157
25	(Ixazomib or ninlaro or mln 2238 or mln2238).mp.	51
26	20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	3.814
27	Quality of Health Care/	703
28	Palliative Care/	1.293
29	((individual* adj2 therap*) or (individual* adj2 care) or (individual* adj2 treatment*)).mp.	5.252
30	((physician? adj2 choice) or (investigator? adj2 choice) or (treatment? adj2 choice) or (health care adj2 quality) or (standard adj2 care)).mp.	14.872
31	((adjusted adj2 treatment?) or (case adj2 adjusted) or (physician? adj2 discretion) or tpc).mp.	1.269
32	((supportive or palliative or rescu* or symptomat* or optim*) adj2 care).mp.	4.172
33	(Pomalidomid? or actimid or imnovid or pomalyst or cc 4047 or cc4047).ti,ab.	138
34	Bortezomib/	150
35	(Bortezomib or velcade or ldp 341 or ldp341 or mg 341 or mg341 or ps 341 or ps341).mp.	985
36	Carmustine/	280
37	(Carmustin? or carmubris or gliadel or nitrumon or BCNU).mp.	642
38	Cyclophosphamide/	3.703
39	(Cyclophosphamid? or Cytophosphan? or Cyclophosphane or Endoxan or Neosar or Procytox or Sendoxan or Cytoxan or NSC-26271 or NSC26271 or B-518 or B518).mp.	8.752
40	Dexamethasone/	2.596
41	(Dexamethason? or Methylfluorprednisolone or Hexadecadrol or Decameth or Decaspray or Dexasone or Dexpak or Maxidex or Millicorten or Oradexon or Decaject or Hexadrol).mp.	6.722
42	Doxorubicin/	2.816
43	(Doxorubicin? or Farmiblastina or Ribodoxo or Rubex or Adriamycin or Adriblastin? or Adrimedac or DOXO-cell or DOXOcell or Doxolem or Doxotec or Myocet or Onkodox).mp.	6.319
44	(Interferon al#?a-2b or Interferon al#?a2b or IFN al#?a-2b or IFN al#?a2b or IFNal#?a-2b or IFNal#?a2b or Viferon or Intron A or reaferon or Sch-30500 or Sch30500).mp.	1.673

45	(Lenalidomid? or IMiD3 cpd or Revlimid or Revimid or CC-5013 or CC5013).mp.	868
46	Melphalan/	480
47	(Melphalan or Medphalan or Sar#olysin? or Merphalan or Alkeran or Phenylalanine Mustard or L-PAM or LPAM).mp.	1.488
48	Vincristine/	1.855
49	(Vincristin? or Leurocristine or cellcristin or Citomid or Oncovin? or Onkocristin or Vincasar or Farmistin or Vintec or Vincrisul).mp.	3.473
50	Prednisolone/	1.963
51	(Prednisolon? or Predate or Predonine or Di-Adreson-F or DiAdresonF).mp.	4.608
52	Prednisone/	2.937
53	(Prednison? or Dehydrocortisone or delta-Cortisone or Rectodelt or Sterapred or Ultracorten or Winpred or Cortan or Cortancyl or Panafcort or Cutason or Decortin or Dacortin or Decortisyl or Deltasone or Encorton? or Enkortolon or Kortancyl or Liquid Pred or Meticorten or Orasone or Panasol or Predni Tablinen or Prednidib or Predniment or Pronisone or Sone).mp.	6.737
54	(Elotuzumab or HuLuc63 or Empliciti).mp.	57
55	(Carfilzomib or kyprolis or CFZ or carfilzomibum or PR-171 or PR171 or PX-171-007 or PX171007).mp.	157
56	(Panobinostat or Farydak or LBH-589 or LBH589).mp.	78
57	(Ixazomib or ninlaro or mln 2238 or mln2238).mp.	51
58	27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57	52.439
59	12 and 19 and 26 and 58	328
60	limit 59 to yr=2007-2017	324
61	remove duplicates from 60	**271**

Datenbankname	Medline (ME60)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	19.06.2017	
Zeitsegment	2007 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane (8)	
	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong (9)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Multiple Myeloma/	37.128
2	exp Plasmacytoma/	8.476
3	(multiple* adj1 myelom*).mp.	45.578
4	((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.	2.176
5	myelomatos#s.mp.	766
6	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	222

7	plasm##ytom*.mp.	10.924
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	54.048
9	8 and (relaps* or recurren* or refract*).mp.	6.413
10	((relaps* or recurren*) and refract* and myelom*).mp.	2.070
11	(RRMM or RR MM or R#RMM or R#R MM).ti,ab.	138
12	9 or 10 or 11	6.596
13	Immunomodulation/	4.058
14	(immunomodulat* agent? or immunomodulat* drug? or immunomodulator?).mp. or IMiD?.ti,ab.	41.687
15	Thalidomide/	8.133
16	(Thalidomid? or Sedoval or Thalomid).mp.	10.489
17	(Lenalidomid? or IMiD3 cpd or Revlimid or Revimid or CC-5013 or CC5013).mp.	3.610
18	(Pomalidomid? or actimid or imnovid or pomalyst or cc 4047 or cc4047).mp.	507
19	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	54.298
20	Proteasome Inhibitors/	3.756
21	(proteasome adj3 inhibitor?).mp. or PI.ti,ab.	124.813
22	Bortezomib/	4.736
23	(Bortezomib or velcade or ldp 341 or ldp341 or mg 341 or mg341 or ps 341 or ps341).mp.	7.528
24	(Carfilzomib or kyprolis or CFZ or carfilzomibum or PR-171 or PR171 or PX-171-007 or PX171007).mp.	783
25	(Ixazomib or ninlaro or mln 2238 or mln2238).mp.	172
26	20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	129.612
27	Quality of Health Care/	66.378
28	Palliative Care/	49.374
29	((individual* adj2 therap*) or (individual* adj2 care) or (individual* adj2 treatment*)).mp.	32.670
30	((physician? adj2 choice) or (investigator? adj2 choice) or (treatment? adj2 choice) or (health care adj2 quality) or (standard adj2 care)).mp.	201.853
31	((adjusted adj2 treatment?) or (case adj2 adjusted) or (physician? adj2 discretion) or tpc).mp.	4.637
32	((supportive or palliative or rescu* or symptomat* or optim*) adj2 care).mp.	79.056
33	(Pomalidomid? or actimid or imnovid or pomalyst or cc 4047 or cc4047).ti,ab.	465
34	Bortezomib/	4.736
35	(Bortezomib or velcade or ldp 341 or ldp341 or mg 341 or mg341 or ps 341 or ps341).mp.	7.528
36	Carmustine/	4.025
37	(Carmustin? or carmubris or gliadel or nitrumon or BCNU).mp.	5.383
38	Cyclophosphamide/	48.498

39	(Cyclophosphamid? or Cytophosphan? or Cyclophosphane or Endoxan or Neosar or Procytox or Sendoxan or Cytoxan or NSC-26271 or NSC26271 or B-518 or B518).mp.	67.676
40	Dexamethasone/	48.411
41	(Dexamethason? or Methylfluorprednisolone or Hexadecadrol or Decameth or Decaspray or Dexasone or Dexpak or Maxidex or Millicorten or Oradexon or Decaject or Hexadrol).mp.	66.220
42	Doxorubicin/	47.155
43	(Doxorubicin? or Farmiblastina or Ribodoxo or Rubex or Adriamycin or Adriblastin? or Adrimedac or DOXO-cell or DOXOcell or Doxolem or Doxotec or Myocet or Onkodox).mp.	65.409
44	(Interferon al#?a-2b or Interferon al#?a2b or IFN al#?a-2b or IFN al#?a2b or IFNal#?a-2b or IFNal#?a2b or Viferon or Intron A or reaferon or Sch-30500 or Sch30500).mp.	7.909
45	(Lenalidomid? or IMiD3 cpd or Revlimid or Revimid or CC-5013 or CC5013).mp.	3.610
46	Melphalan/	7.358
47	(Melphalan or Medphalan or Sar#olysin? or Merphalan or Alkeran or Phenylalanine Mustard or L-PAM or LPAM).mp.	10.594
48	Vincristine/	22.652
49	(Vincristin? or Leurocristine or cellcristin or Citomid or Oncovin? or Onkocristin or Vincasar or Farmistin or Vintec or Vincrisul).mp.	30.512
50	Prednisolone/	31.587
51	(Prednisolon? or Predate or Predonine or Di-Adreson-F or DiAdresonF).mp.	44.298
52	Prednisone/	38.329
53	(Prednison? or Dehydrocortisone or delta-Cortisone or Rectodelt or Sterapred or Ultracorten or Winpred or Cortan or Cortancyl or Panafcort or Cutason or Decortin or Dacortin or Decortisyl or Deltasone or Encorton? or Enkortolon or Kortancyl or Liquid Pred or Meticorten or Orasone or Panasol or Predni Tablinen or Prednidib or Predniment or Pronisone or Sone).mp.	51.141
54	(Elotuzumab or HuLuc63 or Empliciti).mp.	155
55	(Carfilzomib or kyprolis or CFZ or carfilzomibum or PR-171 or PR171 or PX-171-007 or PX171007).mp.	783
56	(Panobinostat or Farydak or LBH-589 or LBH589).mp.	684
57	(Ixazomib or ninlaro or mln 2238 or mln2238).mp.	172
58	27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57	590.628
59	12 and 19 and 26 and 58	841
60	limit 59 to (english or german)	787
61	limit 60 to yr=2007-2017	715
62	randomized controlled trial.pt.	466.472
63	controlled clinical trial.pt.	94.220
64	randomized.ab.	408.606
65	placebo.ab.	190.510

66	clinical trials as topic.sh.	186.911
67	randomly.ab.	283.415
68	trial.ti.	183.239
69	62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68	1.146.270
70	exp animals/ not humans.sh.	4.419.365
71	69 not 70	1.057.311
72	randomized controlled trial.pt.	466.472
73	randomized.mp.	737.303
74	placebo:.mp.	210.993
75	72 or 73 or 74	806.558
76	61 and 71	166
77	61 and 75	93
78	76 or 77	178
79	exp humans/ or human?.mp.	1.7481.755
80	exp animals/ or (animal? or non-human? or nonhuman? or mouse or mice or rat? or rabbit? or guinea pig?).mp.	21.991.302
81	(61 and 79) or (61 not 80)	689
82	Clinical Trial.pt.	522.359
83	exp Clinical Trial/ or exp Clinical Trials as Topic/	1.042.873
84	exp Clinical Study/	847.880
85	(trial? or stud*3).sh,pt,ti.	1.839.816
86	((clinical adj10 trial?) or (clinical adj10 stud*3)).mp.	1.347.998
87	82 or 83 or 84 or 85 or 86	3.026.134
88	81 and 87	370
89	78 or 88	386
90	remove duplicates from 89	**350**

Datenbankname	Embase (EM74)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	19.06.2017
Zeitsegment	2007 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong (9)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	**exp multiple myeloma/**	**64.410**
2	exp plasmacytoma/	10.048
3	(multiple* adj1 myelom*).mp.	69.967
4	((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.	1473
5	myelomatos#s.mp.	693
6	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	191
7	plasm##ytom*.mp.	12.604
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	78.248
9	8 and (relaps* or recurren* or refract*).mp.	13.999
10	((relaps* or recurren*) and refract* and myelom*).mp.	5.002
11	(RRMM or RR MM or R#RMM or R#R MM).ti,ab.	699
12	9 or 10 or 11	14.619
13	immunomodulating agent/	19.036
14	(immunomodulat* agent? or immunomodulat* drug? or immunomodulator?).mp. or IMiD?.ti,ab.	68.284
15	*thalidomide/	6.784
16	(Thalidomid? or Sedoval or Thalomid).ti,ab.	11.342
17	*lenalidomide/	3.918
18	(Lenalidomid? or IMiD3 cpd or Revlimid or Revimid or CC-5013 or CC5013).ti,ab.	8.496
19	*pomalidomide/	568
20	(Pomalidomid? or actimid or imnovid or pomalyst or cc 4047 or cc4047).ti,ab.	1.183
21	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	83.861
22	proteasome inhibitor/	8.615
23	proteasome inhibitor?.mp. or PI.ti,ab.	129.234
24	*bortezomib/	6.274
25	(Bortezomib or velcade or ldp 341 or ldp341 or mg 341 or mg341 or ps 341 or ps341).ti,ab.	14.345
26	*carfilzomib/	728
27	(Carfilzomib or kyprolis or CFZ or carfilzomibum or PR-171 or PR171 or PX-171-007 or PX171007).ti,ab.	1.642
28	*ixazomib/	140
29	(Ixazomib or ninlaro or mln 2238 or mln2238).ti,ab.	341

30	proteasome inhibitor?.mp. or PI.ti,ab.	129.234
31	(Bortezomib or Carfilzomib or Ixazomib).ti,ab.	14.541
32	22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29	139.235
33	health care quality/	216.460
34	palliative care/	52.005
35	((individual* adj2 therap*) or (individual* adj2 care) or (individual* adj2 treatment*)).ti,ab.	45.279
36	((physician? adj2 choice) or (investigator? adj2 choice) or (treatment? adj2 choice) or (health care adj2 quality) or (standard adj2 care)).ti,ab.	109.964
37	((adjusted adj2 treatment?) or (case adj2 adjusted) or (physician? adj2 discretion) or tpc).ti,ab.	7.043
38	((supportive or palliative or rescu* or symptomat* or optim*) adj2 care).ti,ab.	65.601
39	*pomalidomide/	568
40	(Pomalidomid? or actimid or imnovid or pomalyst or cc 4047 or cc4047).ti,ab.	1.183
41	*bortezomib/	6.274
42	(Bortezomib or velcade or ldp 341 or ldp341 or mg 341 or mg341 or ps 341 or ps341).ti,ab.	14.345
43	*carmustine/	6.882
44	(Carmustin? or carmubris or gliadel or nitrumon or BCNU).ti,ab.	4.914
45	*cyclophosphamide/	58.090
46	(Cyclophosphamid? or Cytophosphan? or Cyclophosphane or Endoxan or Neosar or Procytox or Sendoxan or Cytoxan or NSC-26271 or NSC26271 or B-518 or B518).ti,ab.	64.690
47	*dexamethasone/	43.479
48	(Dexamethason? or Methylfluorprednisolone or Hexadecadrol or Decameth or Decaspray or Dexasone or Dexpak or Maxidex or Millicorten or Oradexon or Decaject or Hexadrol).ti,ab.	66.198
49	*doxorubicin/	53.319
50	(Doxorubicin? or Farmiblastina or Ribodoxo or Rubex or Adriamycin or Adriblastin? or Adrimedac or DOXO-cell or DOXOcell or Doxolem or Doxotec or Myocet or Onkodox).ti,ab.	64.581
51	*alpha2b interferon/	3.636
52	(Interferon al#?a-2b or Interferon al#?a2b or IFN al#?a-2b or IFN al#?a2b or IFNal#?a-2b or IFNal#?a2b or Viferon or Intron A or reaferon or Sch-30500 or Sch30500).ti,ab.	6.267
53	*lenalidomide/	3.918
54	(Lenalidomid? or IMiD3 cpd or Revlimid or Revimid or CC-5013 or CC5013).ti,ab.	8.496
55	*melphalan/	9.853
56	(Melphalan or Medphalan or Sar#olysin? or Merphalan or Alkeran or Phenylalanine Mustard or L-PAM or LPAM).ti,ab.	12.621
57	*vincristine/	29.037
58	(Vincristin? or Leurocristine or cellcristin or Citomid or Oncovin? or Onkocristin or Vincasar or Farmistin or Vintec or Vincrisul).ti,ab.	23.653

59	*prednisolone/	28.606
60	(Prednisolon? or Predate or Predonine or Di-Adreson-F or DiAdresonF).ti,ab.	34.122
61	*prednisone/	40.262
62	(Prednison? or Dehydrocortisone or delta-Cortisone or Rectodelt or Sterapred or Ultracorten or Winpred or Cortan or Cortancyl or Panafcort or Cutason or Decortin or Dacortin or Decortisyl or Deltasone or Encorton? or Enkortolon or Kortancyl or Liquid Pred or Meticorten or Orasone or Panasol or Predni Tablinen or Prednidib or Predniment or Pronisone or Sone).ti,ab.	38.967
63	*elotuzumab/	142
64	(Elotuzumab or HuLuc63 or Empliciti).ti,ab.	276
65	*carfilzomib/	728
66	(Carfilzomib or kyprolis or CFZ or carfilzomibum or PR-171 or PR171 or PX-171-007 or PX171007).ti,ab.	1.642
67	*panobinostat/	724
68	(Panobinostat or Farydak or LBH-589 or LBH589).ti,ab.	1.321
69	*ixazomib/	140
70	(Ixazomib or ninlaro or mln 2238 or mln2238).ti,ab.	341
71	33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59 or 60 or 61 or 62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70	803.691
72	12 and 21 and 32 and 71	2.777
73	72 not Medline.cr.	2.696
74	limit 73 to (english or german)	2.642
75	limit 74 to yr=2007-2017	2.568
76	random*.tw.	1.205.707
77	placebo*.mp.	398.613
78	double-blind*.tw.	179.580
79	76 or 77 or 78	1.445.250
80	75 and 79	486
81	exp human/ or human?.mp.	19.309.571
82	exp animal/ or (animal? or non-human? or nonhuman? or mouse or mice or rat? or rabbit? or guinea pig?).mp.	25.267.622
83	(75 and 81) or (75 not 82)	2.452
84	exp clinical trial/ or exp "clinical trial (topic)"/	1.444.316
85	exp clinical study/	8.173.370
86	(trial? or stud*3).sh,pt,ti.	2.183.065
87	((clinical adj10 trial?) or (clinical adj10 stud*3)).mp.	4.939.503
88	84 or 85 or 86 or 87	9.779.272
89	83 and 88	1.826
90	80 or 89	1.893

91	remove duplicates from 90	**1.451**

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), 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	12.06.2017
Suchstrategie	DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 [Search Terms] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	41

Studienregister	EU clinical trials register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	12.06.2017
Suchstrategie	DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 [Search Terms] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	26

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	12.06.2017
Suchstrategie	DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 [Search Terms] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	34

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	www.pharmnet-bund.de
Datum der Suche	12.06.2017
Suchstrategie	DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 [Textfelder] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE] DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 [Title] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE] DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 [Active substance] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE] DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 [Product name/code] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	7

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Daratumumab

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	12.06.2017
Suchstrategie	DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 [Search Terms] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	41

Studienregister	EU clinical trials register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	12.06.2017
Suchstrategie	DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 [Search Terms] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	26

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	12.06.2017
Suchstrategie	DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 [Search Terms] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	34

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	www.pharmnet-bund.de
Datum der Suche	12.06.2017
Suchstrategie	DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 [Textfelder] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE] DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 [Title] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE] DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 [Active substance] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE] DARATUMUMAB OR DARZALEX OR HUMAX-CD38 OR HUMAXCD38 [Product name/code] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	7

Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	12.06.2017
Suchstrategie	RRMM OR (MULTIPLE MYELOMA AND (REFRACTORY OR RELAPSED OR RECURRENT OR RELAPSING OR PRETREATED OR PREVIOUSLY TREATED)) [SearchTerm Advanced Search] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	860

Studienregister	EU clinical trials register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	12.06.2017
Suchstrategie	RRMM OR (MULTIPLE MYELOMA AND (REFRACTORY OR RELAPSED OR RECURRENT OR RELAPSING OR PRETREATED OR PREVIOUSLY TREATED)) [Search Terms] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	134

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	12.06.2017
Suchstrategie	REFRACTORY AND MULTIPLE MYELOMA OR RELAPSED AND MULTIPLE MYELOMA OR RECURRENT AND MULTIPLE MYELOMA OR RELAPSING AND MULTIPLE MYELOMA OR PRETREATED AND MULTIPLE MYELOMA OR PREVIOUSLY TREATED AND MULTIPLE MYELOMA OR RRMM [Search Terms] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	484

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	www.pharmnet-bund.de
Datum der Suche	12.06.2017
Suchstrategie	RRMM OR REFRACTORY OR RELAPSED OR RECURRENT OR RELAPSING OR PRETREATED OR PREVIOUSLY TREATED AND MULTIPLE MYELOMA [Textfelder] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE] RRMM OR REFRACTORY OR RELAPSED OR RECURRENT OR RELAPSING OR PRETREATED OR PREVIOUSLY TREATED AND MULTIPLE MYELOMA [Title] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	69

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

Es wurden keine Publikationen im Volltext gesichtet.

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

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Daratumumab

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Usmani S, Weiss B, Bahlis NJ, Belch A, Lonial S, Lokhorst H, et al. *Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma*. Blood. 2015;126(23):29.	Intervention

Suche nach RCT bzw. weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Anonymous. *Multiple myeloma: too toxic!* Prescrire international. 2016;25(176):257.	Studientyp
2	Castelli R, Pantaleo G, Gallipoli P, Gidaro A, Arquati M, Wu MA, et al. *Salvage therapy with bortezomib and dexamethasone in elderly patients with relapsed/refractory multiple myeloma*. Anti-cancer drugs. 2015;26(10):1078-82.	Intervention [a]
3	Danhof S, Schreder M, Rasche L, Strifler S, Einsele H, Knop S. *'Real-life' experience of preapproval carfilzomib-based therapy in myeloma - analysis of cardiac toxicity and predisposing factors*. European journal of haematology. 2016;97(1):25-32.	Intervention [a]
4	Delforge M, Michiels A, Doyen C, Kentos A, Van Droogenbroeck J, Offner F, et al. *Lenalidomide in relapsed refractory myeloma patients: Impact of previous response to bortezomib and thalidomide on treatment efficacy. Results of a medical need program in Belgium*. Acta Clinica Belgica. 2011;66(5):371-5.	Intervention [a]
5	Dimopoulos MA, Palumbo A, Corradini P, Cavo M, Delforge M, Di Raimondo F, et al. *Safety and efficacy of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in STRATUS (MM-010): A phase 3b study in refractory multiple myeloma*. Blood. 2016;128(4):497-503.	Intervention [a]
6	Dimopoulos MA, Weisel KC, Song KW, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, et al. *Cytogenetics and long-term survival of patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma treated with pomalidomide and low-dose dexamethasone*. Haematologica. 2015;100(10):1327-33.	Intervention [a]
7	Hou J, Du X, Jin J, Cai Z, Chen F, Zhou DB, et al. *A multicenter, open-label, phase 2 study of lenalidomide plus low-dose dexamethasone in Chinese patients with relapsed/refractory multiple myeloma: The MM-021 trial*. Journal of Hematology and Oncology. 2013;6(1):41.	Intervention [a]
8	Katodritou E, Vadikolia C, Lalagianni C, Kotsopoulou M, Papageorgiou G, Kyrtsonis M-C, et al. *"Real-world" data on the efficacy and safety of lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma who were treated according to the standard clinical practice: a study of the Greek Myeloma Study Group*. Annals of hematology. 2014;93(1):129-39.	Population
9	Kim K, Kim SJ, Voelter V, Suh C, Yoon SS, Lee JJ, et al. *Lenalidomide with dexamethasone treatment for relapsed/refractory myeloma patients in Korea - Experience from 110 patients*. Annals of Hematology. 2014;93(1):113-21.	Intervention [a]
10	Kistler KD, Kalman J, Sahni G, Murphy B, Werther W, Rajangam K, et al. *Incidence and Risk of Cardiac Events in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma Versus Matched Patients Without Multiple Myeloma: An Observational, Retrospective, Cohort Study*. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. 2017;17(2):89-96.e3.	Publikationstyp
11	Kumar S, Moreau P, Hari P, Mateos MV, Ludwig H, Shustik C, et al. *Management of adverse events associated with ixazomib plus lenalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma*. British Journal of Haematology. 2017.	Intervention [a]
12	Lacy MQ, Allred JB, Gertz MA, Hayman SR, Short KD, Buadi F, et al. *Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in myeloma refractory to both bortezomib and lenalidomide: comparison of 2 dosing strategies in dual-refractory disease*. Blood. 2011;118(11):2970-5.	Intervention [a]

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
13	Leleu X, Attal M, Arnulf B, Moreau P, Traulle C, Marit G, et al. *Pomalidomide plus low-dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide-refractory multiple myeloma: Intergroupe Francophone du Myelome 2009-02*. Blood. 2013;121(11):1968-75.	Intervention [a]
14	Leleu X, Kyriakou C, Vande Broek I, Murphy P, Bacon P, Lewis P, et al. *Prospective longitudinal study on quality of life in relapsed/refractory multiple myeloma patients receiving second- or third-line lenalidomide or bortezomib treatment*. Blood cancer journal. 2017;7(3):e543.	Intervention [a]
15	Miguel JS, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. *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. 2013;14(11):1055-66.	Intervention [a]
16	Moreau P, Joshua D, Chng WJ, Palumbo A, Goldschmidt H, Hajek R, et al. *Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study*. Leukemia. 2017;31(1):115-22.	Intervention [a]
17	Moreau P, Weisel KC, Song KW, Gibson CJ, Saunders O, Sternas LA, et al. *Relationship of response and survival in patients with relapsed and refractory multiple myeloma treated with pomalidomide plus low-dose dexamethasone in the MM-003 trial randomized phase III trial (NIMBUS)*. Leukemia & lymphoma. 2016;57(12):2839-47.	Intervention [a]
18	Morgan G, Palumbo A, Dhanasiri S, Lee D, Weisel K, Facon T, et al. *Overall survival of relapsed and refractory multiple myeloma patients after adjusting for crossover in the MM-003 trial for pomalidomide plus low-dose dexamethasone*. British journal of haematology. 2015;168(6):820-3.	Intervention [a]
19	Muchtar E, Gatt ME, Rouvio O, Ganzel C, Chubar E, Suriu C, et al. *Efficacy and safety of salvage therapy using Carfilzomib for relapsed or refractory multiple myeloma patients: a multicentre retrospective observational study*. British journal of haematology. 2016;172(1):89-96.	Population
20	Orlowski RZ. *Final overall survival results of a randomized trial comparing bortezomib plus pegylated liposomal doxorubicin with bortezomib alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma*. Cancer. 2016;122(13):2050.	Intervention [a]
21	Richardson PG, Hungria VTM, Yoon S-S, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. *Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: outcomes by prior treatment*. Blood. 2016;127(6):713-21.	Intervention [a]
22	Richardson PG, Schlossman RL, Alsina M, Weber DM, Coutre SE, Gasparetto C, et al. *PANORAMA 2: panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and bortezomib-refractory myeloma*. Blood. 2013;122(14):2331-7.	Intervention [a]
23	Richardson PG, Siegel DS, Vij R, Hofmeister CC, Baz R, Jagannath S, et al. *Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study*. Blood. 2014;123(12):1826-32.	Intervention [a]
24	San Miguel J, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. *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. 2013;14(11):1055-66.	Intervention [a]
25	San Miguel JF, Weisel KC, Song KW, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, et al.	Intervention [a]

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
	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. 2015;100(10):1334-9.	
26	San-Miguel JF, Hungria VTM, Yoon S-S, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. *Overall survival of patients with relapsed multiple myeloma treated with panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone (the PANORAMA 1 trial): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial*. The Lancet Haematology. 2016;3(11):e506-e15.	Intervention [a]
27	Sheng Z, Liu G. *Pooled analysis of the reports of pomalidomide after failure of lenalidomide and (or) bortezomib for multiple myeloma*. Hematological Oncology. 2015.	Intervention [a]
28	Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Spicka I, Oriol A, et al. *Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma*. The New England journal of medicine. 2015;372(2):142-52.	Intervention [a]
29	Usmani S, Ahmadi T, Ng Y, Lam A, Desai A, Potluri R, et al. *Analysis of real-world data on overall survival in multiple myeloma patients with 33 prior lines of therapy including a proteasome inhibitor (PI) and an immunomodulatory drug (IMiD), or double refractory to a PI and an IMiD*. Oncologist. 2016;21(11):1355-61.	Population
30	Usnarska-Zubkiewicz L, Debski J, Butrym A, Legiec W, Hus M, Dmoszynska A, et al. *Efficacy and safety of lenalidomide treatment in multiple myeloma (MM) patients-Report of the Polish Myeloma Group*. Leukemia Research. 2016;40:90-9.	Population
31	Wang M, Martin T, Bensinger W, Alsina M, Siegel DS, Kavalerchik E, et al. *Phase 2 dose-expansion study (PX-171-006) of carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone in relapsed or progressive multiple myeloma*. Blood. 2013;122(18):3122-8.	Intervention [a]
32	Wang T-F, Ahluwalia R, Fiala MA, Trinkaus KM, Cox DP, Jaenicke M, et al. *The characteristics and outcomes of patients with multiple myeloma dual refractory or intolerant to bortezomib and lenalidomide in the era of carfilzomib and pomalidomide*. Leukemia & lymphoma. 2014;55(2):337-41.	Population
33	Weisel K, Dimopoulos M, Song KW, Moreau P, Palumbo A, Belch A, et al. *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. 2015;15(9):519-30.	Intervention [a]
34	Weisel KC, Dimopoulos MA, Moreau P, Lacy MQ, Song KW, Delforge M, et al. *Analysis of renal impairment in MM-003, a phase III study of pomalidomide + low - dose dexamethasone versus high - dose dexamethasone in refractory or relapsed and refractory multiple myeloma*. Haematologica. 2016;101(7):872-8.	Intervention [a]

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

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

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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Clinical Trials.GOV [a]		
1	MD Anderson Cancer Center. 2017 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Subjects With Relapsed/Refractory Acute Myelogenous Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03067571	Studientyp
2	MD Anderson Cancer Center Janssen-Cilag div.of Johnson & Johnson. 2017 Apr 20. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Listeria or Daratumumab in Prostate Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03035357	Studientyp
3	Amgen. 2017 Jun 1. ClinicalTrials.gov: Study of Carfilzomib, Daratumumab and Dexamethasone for Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03158688	Intervention
4	Bristol-Myers Squibb. 2017 Jun 1. ClinicalTrials.gov: An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab, and Nivolumab in Combination With Other Anti-cancer Drugs, in Colon Cancer That Has Come Back or Has Spread. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02060188	Studientyp
5	Bristol-Myers Squibb. 2017 Jun 1. ClinicalTrials.gov: An Investigational Immuno-therapy Study to Investigate the Safety and Effectiveness of Nivolumab, and Nivolumab Combination Therapy in Virus-associated Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02488759	Intervention
6	Bristol-Myers Squibb Janssen Biotech I. 2017 May 2. ClinicalTrials.gov: A Study to Test the Safety and Effectiveness of Nivolumab Combined With Daratumumab in Patients With Advanced Solid Tumors or Tumors That Have Spread. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03098550	Studientyp
7	Celgene. 2017 Mar 31. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine the Safety and Efficacy for the Combination of Durvalumab and Daratumumab in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807454	Intervention
8	Celgene. 2017 May 31. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine the Efficacy of the Combination of Daratumumab (DARA) Plus Durvalumab (DURVA) (D2) in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03000452	Studientyp
9	Celgene. 2017 May 31. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide in Combination With Low-dose Dexamethasone or Pomalidomide in Combination With Low-dose Dexamethasone and Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Following Lenalidomide-based Therapy in the First or Second Line Setting. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946477	Studientyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
10	European Myeloma Network Janssen Research & Development LLC. 2017 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Compare Progression Free Survival Btw Daratumumab/Pomalidomide/Dexamethasone vs Pomalidomide/Dexamethasone. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03180736	Intervention
11	Fernando Fervenza MC. 2017 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Treatment of PGNIMD and C3 GN. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03095118	Studientyp
12	Intergroupe Francophone du Myelome HOVON - Dutch Haemato-Oncology Association Janssen Research & Development LLC. 2016 May 31. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Daratumumab in Transplant Eligible Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02541383	Patientenpopulation
13	Janssen Research & Development LLC. 2017 Apr 28. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Proof of Concept Study of Daratumumab in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Diffuse Large B-Cell Lymphoma, and Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02413489	Studientyp
14	Janssen Research & Development LLC. 2017 Apr 4. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02076009	Intervention
15	Janssen Research & Development LLC. 2017 Apr 7. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of Daratumumab in Participants With Relapsed or Refractory Natural Killer/T-Cell Lymphoma (NKTCL), Nasal Type. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02927925	Studientyp
16	Janssen Research & Development LLC. 2017 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Daratumumab (HuMax®-CD38) Safety Study in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00574288	Studientyp
17	Janssen Research & Development LLC. 2017 Jun 1. ClinicalTrials.gov: A Study of Combination of Daratumumab and Velcade (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (DVMP) Compared to Velcade Melphalan-Prednisone (VMP) in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02195479	Patientenpopulation
18	Janssen Research & Development LLC. 2017 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Study to Separately Evaluate the Activity of Talacotuzumab (JNJ-56022473) or Daratumumab in Transfusion-Dependent Participants With Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) Who Are Relapsed or Refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA) Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03011034	Patientenpopulation
19	Janssen Research & Development LLC. 2017 Mar 2. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed and Relapsed-refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01615029	Studientyp
20	Janssen Research & Development LLC. 2017 Mar 24. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01985126	Studientyp
21	Janssen Research & Development LLC. 2017 May 26. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate 3 Dose Schedules of Daratumumab in Participants With Smoldering Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02316106	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
22	Janssen Research & Development LLC. 2017 May 26. ClinicalTrials.gov: Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (D-RVd) Versus Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (RVd) in Subjects With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02874742	Intervention
23	Janssen Research & Development LLC. 2017 May 4. ClinicalTrials.gov: Addition of Daratumumab to Combination of Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02136134	Intervention
24	Janssen Research & Development LLC. 2017 May 4. ClinicalTrials.gov: Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone With Lenalidomide and Dexamethasone in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02252172	Patientenpopulation
25	Janssen Research & Development LLC. 2017 May 26. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab in Combination With Atezolizumab Compared With Atezolizumab Alone in Participants With Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03023423	Patientenpopulation
26	Janssen Scientific Affairs LLC. 2017 May 26. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Dara-CyBorD in Previously Untreated and Relapsed Subjects With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951819	Studientyp
27	Karyopharm Therapeutics Inc. 2017 May 25. ClinicalTrials.gov: Selinexor and Backbone Treatments of Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343042	Intervention
28	Karyopharm Therapeutics Inc. 2017 May 30. ClinicalTrials.gov: Selinexor Treatment of Refractory Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336815	Studientyp
29	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2017 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Ixazomib Citrate, Lenalidomide, Dexamethasone, and Daratumumab in Treating Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03012880	Studientyp
30	National University Hospital SJLIMFI. 2017 May 3. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Thalidomide and Dexamethasone in Relapse and/or Refractory Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03143036	Studientyp
31	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2017 Apr 18. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02944565	Studientyp
32	Oncopeptides AB PO. 2017 Mar 13. ClinicalTrials.gov: A Study of Melflufen in Combination With Dexamethasone in Relapsed Refractory Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02963493	Studientyp
33	Sanofi. 2017 May 11. ClinicalTrials.gov: Phase ½ Dose Escalation and Efficacy Study of Anti-CD38 Monoclonal Antibody in Patients With Selected CD38+ Hematological Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01084252	Intervention
34	Sanofi. 2017 May 11. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Isatuximab in Lymphoblastic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999633	Studientyp
35	University Hospital Limoges. 2016 Sep 13. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Therapy for Patients With Refractory or Relapsed AL Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02816476	Studientyp
36	University Hospital Lille. 2016 Jul 20. ClinicalTrials.gov: Study of Daratumumab in Combination With Dexamethasone in Resistant or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626481	Studientyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
37	University Hospital Tuebingen. 2017 Mar 24. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and Severe Renal Impairment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02977494	Studientyp
38	University of Arkansas Janssen L. 2017 May 15. ClinicalTrials.gov: 2015-12: A Study Exploring the Use of Early and Late Consolidation/Maintenance Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03004287	Studientyp
39	Vaishali Sanchorawala Janssen Pharmaceuticals Boston Medical Center. 2017 Mar 28. ClinicalTrials.gov: Daratumumab for the Treatment of Patients With AL Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02841033	Studientyp
40	Vejle H. 2016 Oct 13. ClinicalTrials.gov: ‚Monoclonal Antibodies for Treatment of Multiple Myeloma. Emphasis on the CD38 Antibody Daratumumab ‚. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419118	Intervention
41	VU University Medical Center EMC Rotterdam UMC Utrecht Vejle Hospital and University of Southern Denmark Department of Medical Sciences UoT. 2016 Oct 31 . ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Combination With ATRA. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02751255	Studientyp
EU Clinical Trials Register [a]		
42	Genmab A/S. 2012 Aug 1. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005692-16	Studientyp
43	Janssen-Cilag International NV. 2008 Dec 3. ClinicalTrialsRegister.eu: Daratumumab (HuMax-CD38) safety study in multiple myeloma - Open label, dose-escalation followed by open label, single-arm study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003783-22	Studientyp
44	Janssen-Cilag International NV. 2012 Aug 1. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open label, International, Multicenter, Dose Escalating Phase ½ Trial Investigating the Safety of Daratumumab in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Patients with Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005709-62	Studientyp
45	Janssen-Cilag International NV. 2016 Jan 11. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label Treatment Use Protocol for Daratumumab in Subjects with Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent) or are Double Refractory to a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002993-19	Studientyp
46	VU University Medical Center. 2017 May 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase 2 study of nivolumab combined with daratumumab with or without lenalidomide-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000169-60	Studientyp
International Clinical Trials Registry Platform (WHO) [a]		
47	Alfred Health 2017 Feb 13 . WHO ICTRP: A randomized phase 2 study of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone induction (VCD) compared with VCD and daratumumab induction followed by daratumumab maintenance (VCDD) for the initial treatment of transplant ineligible patients with multiple myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000202369	Intervention
48	University of Leeds. 2017 Jun 5 . WHO ICTRP: MUK Nine b: Optimum. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN16847817	Studientyp

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
PharmNet.Bund [a]		
-	-	-
a: Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt. Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: *Clinical Trials.GOV*: Last updated *EU Clinical Trials Register:* Start Date *International Clincial Trials Registry Platform WHO*: Last refreshed on *PharmNet.Bund:* Bescheiddatum Bundesbehörde		

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

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Daratumumab

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Clinical Trials.GOV [a]		
1	MD Anderson Cancer Center. 2017 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Subjects With Relapsed/Refractory Acute Myelogenous Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03067571	Patientenpopulation
2	MD Anderson Cancer Center Janssen-Cilag div.of Johnson. 2017 Apr 20. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Listeria or Daratumumab in Prostate Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03035357	Patientenpopulation
3	Amgen. 2017 Jun 1. ClinicalTrials.gov: Study of Carfilzomib, Daratumumab and Dexamethasone for Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03158688	Intervention
4	Bristol-Myers Sqiubb. 2017 Jun 1. ClinicalTrials.gov: An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab, and Nivolumab in Combination With Other Anti-cancer Drugs, in Colon Cancer That Has Come Back or Has Spread. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02060188	Intervention
5	Bristol-Myers S. 2017 Jun 1. ClinicalTrials.gov: An Investigational Immuno-therapy Study to Investigate the Safety and Effectiveness of Nivolumab, and Nivolumab Combination Therapy in Virus-associated Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02488759	Intervention
6	Bristol-Myers Squibb. 2017 May 2. ClinicalTrials.gov: A Study to Test the Safety and Effectiveness of Nivolumab Combined With Daratumumab in Patients With Advanced Solid Tumors or Tumors That Have Spread. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03098550	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
7	Celgene. 2017 Mar 31. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine the Safety and Efficacy for the Combination of Durvalumab and Daratumumab in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807454	Intervention
8	Celgene. 2017 May 31. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine the Efficacy of the Combination of Daratumumab (DARA) Plus Durvalumab (DURVA) (D2) in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03000452	Intervention
9	Celgene. 2017 May 31. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide in Combination With Low-dose Dexamethasone or Pomalidomide in Combination With Low-dose Dexamethasone and Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Following Lenalidomide-based Therapy in the First or Second Line Setting. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946477	Intervention
10	European Myeloma Network Janssen Research & Development LLC. 2017 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Compare Progression Free Survival Btw Daratumumab/Pomalidomide/Dexamethasone vs Pomalidomide/Dexamethasone. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03180736	Intervention
11	Fernando Fervenza MC. 2017 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Treatment of PGNIMD and C3 GN. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03095118	Patientenpopulation
12	Intergroupe Francophone du Myelome HOVON - Dutch Haemato-Oncology Association Janssen Research & Development LLC. 2016 May 31. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Daratumumab in Transplant Eligible Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02541383	Patientenpopulation
13	Janssen Research & Development LLC. 2017 Apr 28. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Proof of Concept Study of Daratumumab in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Diffuse Large B-Cell Lymphoma, and Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02413489	Patientenpopulation
14	Janssen Research & Development LLC. 2017 Apr 4. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02076009	Intervention
15	Janssen Research & Development LLC. 2017 Apr 7. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Clinical Efficacy and Safety of Daratumumab in Participants With Relapsed or Refractory Natural Killer/T-Cell Lymphoma (NKTCL), Nasal Type. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02927925	Patientenpopulation
16	Janssen Research & Development LLC. 2017 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Daratumumab (HuMax®-CD38) Safety Study in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00574288	Intervention
17	Janssen Research & Development LLC. 2017 Jun 1 . ClinicalTrials.gov: A Study of Combination of Daratumumab and Velcade (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (DVMP) Compared to Velcade Melphalan-Prednisone (VMP) in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02195479	Patientenpopulation
18	Janssen Research & Development LLC. 2017 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Study to Separately Evaluate the Activity of Talacotuzumab (JNJ-56022473) or Daratumumab in Transfusion-Dependent Participants With Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS) Who Are Relapsed or Refractory to Erythropoiesis-Stimulating Agent (ESA) Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03011034	Patientenpopulation
19	Janssen Research & Development LLC. 2017 Mar 2. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed and Relapsed-refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01615029	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
20	Janssen Research & Development LLC. 2017 May 26. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate 3 Dose Schedules of Daratumumab in Participants With Smoldering Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02316106	Patientenpopulation
21	Janssen Research & Development LLC. 2017 May 26. ClinicalTrials.gov: Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (D-RVd) Versus Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (RVd) in Subjects With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02874742	Intervention
22	Janssen Research & Development LLC. 2017 May 4. ClinicalTrials.gov: Addition of Daratumumab to Combination of Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02136134	Intervention
23	Janssen Research & Development LLC. 2017 May 4. ClinicalTrials.gov: Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone With Lenalidomide and Dexamethasone in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02252172	Patientenpopulation
24	Janssen Research & Development LGI. 2017 May 26. ClinicalTrials.gov: A Study of Daratumumab in Combination With Atezolizumab Compared With Atezolizumab Alone in Participants With Previously Treated Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03023423	Patientenpopulation
25	Janssen Scientific Affairs LLC. 2017 May 26. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Dara-CyBorD in Previously Untreated and Relapsed Subjects With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951819	Intervention
26	Karyopharm Therapeutics Inc. 2017 May 25. ClinicalTrials.gov: Selinexor and Backbone Treatments of Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343042	Intervention
27	Karyopharm Therapeutics Inc. 2017 May 30. ClinicalTrials.gov: Selinexor Treatment of Refractory Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336815	Intervention
28	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2017 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Ixazomib Citrate, Lenalidomide, Dexamethasone, and Daratumumab in Treating Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03012880	Patientenpopulation
29	National University Hospital Singapore. 2017 May 3. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Thalidomide and Dexamethasone in Relapse and/or Refractory Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03143036	Intervention
30	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2017 Apr 18. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02944565	Patientenpopulation
31	Oncopeptides AB PO. 2017 Mar 13. ClinicalTrials.gov: A Study of Melflufen in Combination With Dexamethasone in Relapsed Refractory Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02963493	Intervention
32	Sanofi. 2017 May 11. ClinicalTrials.gov: Phase ½ Dose Escalation and Efficacy Study of Anti-CD38 Monoclonal Antibody in Patients With Selected CD38+ Hematological Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01084252	Intervention
33	Sanofi. 2017 May 11. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Isatuximab in Lymphoblastic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999633	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
34	University Hospital Lille. 2016 Sep 13. ClinicalTrials.gov: Daratumumab Therapy for Patients With Refractory or Relapsed AL Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02816476	Patientenpopulation
35	University Hospital Lille. 2016 Jul 20. ClinicalTrials.gov: Study of Daratumumab in Combination With Dexamethasone in Resistant or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626481	Intervention
36	University Hospital Tuebingen. 2017 Mar 24. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and Severe Renal Impairment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02977494	Intervention
37	University of Arkansas. 2017 May 15. ClinicalTrials.gov: 2015-12: A Study Exploring the Use of Early and Late Consolidation/Maintenance Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03004287	Patientenpopulation
38	Vaishali Sanchorawala Janssen Pharmaceuticals Boston Medical Center. 2017 Mar 28. ClinicalTrials.gov: Daratumumab for the Treatment of Patients With AL Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02841033	Patientenpopulation
39	Vejle H. 2016 Oct 13. ClinicalTrials.gov: ‚Monoclonal Antibodies for Treatment of Multiple Myeloma. Emphasis on the CD38 Antibody Daratumumab ‚. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419118	Intervention
40	VU University Medical Center EMC Rotterdam UMC Utrecht Vejle Hospital and University of Southern Denmark Department of Medical Sciences UoT. 2016 Oct 31. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Combination With ATRA. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02751255	Intervention
EU Clinical Trials Register [a]		
41	Genmab A/S. 2012 Aug 1. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005692-16	Intervention
42	Janssen-Cilag International NV. 2008 Dec 3. ClinicalTrialsRegister.eu: Daratumumab (HuMax-CD38) safety study in multiple myeloma Ô_‘ Open label, dose-escalation followed by open label, single-arm study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003783-22	Intervention
43	Janssen-Cilag International NV. 2012 Aug 1. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open label, International, Multicenter, Dose Escalating Phase ½ Trial Investigating the Safety of Daratumumab in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Patients with Relapsed or Re.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005709-62	Intervention
44	VU University Medical Center. 2017 May 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase 2 study of nivolumab combined with daratumumab with or without lenalidomide-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000169-60	Intervention
International Clinical Trials Registry Platform (WHO) [a]		
45	Alfred H. 2017 Feb 13. WHO ICTRP: A randomized phase 2 study of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone induction (VCD) compared with VCD and daratumumab induction followed by daratumumab maintenance (VCDD) for the initial treatment of transplant ineligible patients with multiple myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000202369	Intervention
46	University of Leeds. 2017 Jun 5. WHO ICTRP: MUK Nine b: Optimum. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN16847817	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
PharmNet.Bund [a]		
-	-	-
a: Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt. Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: *Clinical Trials.GOV*: Last updated *EU Clinical Trials Register:* Start Date *International Clincial Trials Registry Platform WHO*: Last refreshed on *PharmNet.Bund:* Bescheiddatum Bundesbehörde		

Suche nach RCT und weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie – patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Clinical Trials.GOV [a]		
1	AB Science. 2012 Dez 12. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Masitinib in Patients With Relapse or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01470131	Intervention
2	AB Science. 2013 Aug 13. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Masitinib in Patients With Relapse or Refractory Multiple Myeloma With t(4/14) Translocation Expressing or Not FGFR3. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00866138	Intervention
3	AbbVie (prior sponsor ABSA. 2017 Apr 26. ClinicalTrials.gov: A Phase 1b/2, Dose-Escalation Study of Elotuzumab (Humanized Anti-CS1 Monoclonal IgG1 Antibody) in Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00742560	Patientenpopulation
4	AbbVie Genentech I. 2017 Apr 17. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating Venetoclax (ABT-199) in Multiple Myeloma Subjects Who Are Receiving Bortezomib and Dexamethasone as Standard Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02755597	Patientenpopulation
5	AbbVie Genentech IOTI. 2017 Mai 31. ClinicalTrials.gov: Study of Venetoclax in Combination With Carfilzomib and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02899052	Patientenpopulation
6	Academic Myeloma Consortium Criterium IACC. 2016 Jul 12. ClinicalTrials.gov: A Safety and Efficacy Study of Carfilzomib and Pomalidomide With Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01464034	Patientenpopulation
7	Accelerated Community Oncology Research Network Millennium Pharmaceuticals I. 2012 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Alternative Schedule of Velcade/Dexamethasone Plus Doxil for Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00366106	Patientenpopulation
8	Adaptimmune. 2017 Mrz 9. ClinicalTrials.gov: CT Antigen TCR-Engineered T Cells for Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01892293	Intervention
9	Adaptimmune. 2017 Mrz 9. ClinicalTrials.gov: Redirected Auto T Cells for Advanced Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01352286	Intervention
10	AEterna Zentaris. 2013 Feb 27. ClinicalTrials.gov: AE-941 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00022282	Intervention
11	AEterna Zentaris. 2014 Feb 11. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Perifosine Alone and in Combination With Dexamethasone for Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00375791	Intervention
12	AEterna Zentaris Dana-Farber Cancer Institute. 2014 Feb 14. ClinicalTrials.gov: Assessment of Efficacy and Safety of Perifosine, Bortezomib and Dexamethasone in Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01002248	Patientenpopulation
13	Ajai Chari Amgen Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2016 Sep 16. ClinicalTrials.gov: Study of High Dose Carfilzomib in Multiple Myeloma Patients Who Have Progressed On Standard Dose Carfilzomib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01775553	keine Ergebnisse

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
14	Ajai Chari Celgene Corporation Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2017 Jan 5. ClinicalTrials.gov: Study of Pomalidomide, Cyclophosphamide, Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02176213	Intervention
15	Albert Einstein College of Medicine INCIN. 2016 Jan 11. ClinicalTrials.gov: Busulfan, Melphalan, and Bortezomib Before First-Line Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01605032	Patientenpopulation
16	Alexion Pharmaceuticals. 2017 Jan 27. ClinicalTrials.gov: Safety and Dose Ranging Study of ALXN6000 to Treat Relapsing or Refractory CLL or MM. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00648739	Intervention
17	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI). 2016 Jun 30. ClinicalTrials.gov: Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00053196	Patientenpopulation
18	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI). 2016 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Alemtuzumab Plus Fludarabine and Melphalan With or Without Cyclosporine, Mycophenolate Mofetil, and Low-Dose Total-Body Irradiation Therapy Followed by Donor Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085449	Intervention
19	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI). 2016 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Ondansetron in Treating Patients With Advanced Cancer and Chronic Nausea and Vomiting Not Caused by Cancer Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006348	Patientenpopulation
20	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI). 2016 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00028600	Patientenpopulation
21	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI). 2016 Okt 4. ClinicalTrials.gov: Zoledronic Acid in Treating Patients With Metastatic Breast Cancer, Metastatic Prostate Cancer, or Multiple Myeloma With Bone Involvement. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00869206	Patientenpopulation
22	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI). 2016 Dez 19. ClinicalTrials.gov: American Ginseng in Treating Patients With Fatigue Caused by Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00719563	Intervention
23	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI). 2017 Feb 6. ClinicalTrials.gov: Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed Hematologic Malignancies or Secondary Myelodysplasia Previously Treated With High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01118013	Intervention
24	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI) Celgene Corporation Millennium Pharmaceuticals I. 2017 Apr 19. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide and Dexamethasone With or Without Ixazomib in Treating Patients With Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02004275	keine Ergebnisse
25	Altor Bioscience Corporation National Cancer Institute (NCI). 2016 Okt 26. ClinicalTrials.gov: QUILT-3.020: A Study of ALT-801 in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01670994	Intervention
26	Altor Bioscience Corporation National Cancer Institute (NCI). 2017 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: QUILT-3.005: A Study of ALT-803 in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02099539	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
27	Amgen. 2011 Jan 20. ClinicalTrials.gov: Study of AMG 162 in Subjects With Advanced Cancer Currently Being Treated With Intravenous (IV) Bisphosphonates. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00104650	Intervention
28	Amgen. 2013 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Open Label Extension to SRE Studies in United Kingdom and Czech Republic Only. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950911	Intervention
29	Amgen. 2016 Feb 18. ClinicalTrials.gov: Study of Denosumab in the Treatment of Hypercalcemia of Malignancy in Subjects With Elevated Serum Calcium. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00896454	Patientenpopulation
30	Amgen. 2017 Feb 7. ClinicalTrials.gov: Open-Label, Phase 2, Proof of Concept Study in Multiple Myeloma - Denosumab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00259740	Intervention
31	Amgen. 2017 Apr 18. ClinicalTrials.gov: A Study in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Receiving Carfilzomib in Combination With Dexamethasone, Comparing Once-weekly Versus Twice-weekly Carfilzomib Dosing (ARROW). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412878	Intervention
32	Amgen. 2017 Apr 18. ClinicalTrials.gov: A Study of Extended Carfilzomib Therapy in Subjects Previously Enrolled in Carfilzomib Treatment Protocols. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00884312	Patientenpopulation
33	Amgen. 2017 Apr 18. ClinicalTrials.gov: Phase 1b/2 Study of Carfilzomib in Relapsed Solid Tumors, Multiple Myeloma, or Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00531284	Patientenpopulation
34	Amgen. 2017 Apr 18. ClinicalTrials.gov: Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (CRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01080391	Patientenpopulation
35	Amgen. 2017 Apr 18. ClinicalTrials.gov: Phase 3 Study With Carfilzomib and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568866	Patientenpopulation
36	Amgen. 2017 Apr 28. ClinicalTrials.gov: A Study of Carfilzomib vs Best Supportive Care in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01302392	Intervention
37	Amgen. 2017 Apr 28. ClinicalTrials.gov: A Study of Oprozomib, Pomalidomide, and Dexamethasone in Subjects With Primary Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01999335	Patientenpopulation
38	Amgen. 2017 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Study of Oprozomib and Dexamethasone in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01832727	Intervention
39	Amgen. 2017 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study of Carfilzomib in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00511238	Patientenpopulation
40	Amgen. 2017 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study of Carfilzomib in Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00530816	Patientenpopulation
41	Amgen. 2017 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Study of the Safety and Pharmacokinetics of Carfilzomib in Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and Varying Degrees of Renal Function. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00721734	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
42	Amgen. 2017 Jun 1. ClinicalTrials.gov: Study of Carfilzomib, Daratumumab and Dexamethasone for Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03158688	Patientenpopulation
43	Amgen Onyx Therapeutics I. 2017 Mai 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Carfilzomib in Combination With Dexamethasone (Kd) in Chinese Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029234	Intervention
44	AmpliMed Corporation. 2009 Aug 7. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of Imexon for Treatment of Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00327249	Patientenpopulation
45	Aptium Oncology Research Network Millennium Pharmaceuticals I. 2010 Jan 14. ClinicalTrials.gov: Bortezomib (Velcade) + Pemetrexed (Alimta) in Advanced NSCLC. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00516100	Patientenpopulation
46	Arbeitsgemeinschaft medikamentoese Tumortherapie. 2017 Jun 1. ClinicalTrials.gov: Ixazomib in Combination With Thalidomide - Dexamethasone in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02410694	Intervention
47	Aronex Pharmaceuticals National Cancer Institute (NCI). 2013 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: Antifungal Therapy for Fever and Neutropenia in Patients Receiving Treatment for Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002742	Intervention
48	Array BioPharma. 2016 Apr 21. ClinicalTrials.gov: A Study of ARRY-520 in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00821249	Intervention
49	Array BioPharma. 2017 Feb 17. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Trial of Filanesib in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (AfFIRM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02092922	Intervention
50	Asan Medical Center Korea Research Institute of Bioscience & Biotechnology. 2013 Feb 18. ClinicalTrials.gov: Donor Natural Killer Cells After Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Advanced Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00823524	Intervention
51	Asana BioSciences. 2017 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: A Phase 1/2, Dose Escalation, Cohort Expansion Study To Evaluate The Safety, Tolerability, Pharmacokinetics And Preliminary Efficacy Of ASN002 In Relapsed/Refractory Lymphoma And Advanced Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02440685	Intervention
52	Ashraf Badros Merck Sharp & Dohme Corp.University of Maryland. 2016 Nov 3. ClinicalTrials.gov: 1454GCC: Anti-PD-1 (MK-3475) and IMiD (Pomalidomide) Combination Immunotherapy in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02289222	Intervention
53	Astex Pharmaceuticals Multiple Myeloma Research Consortium. 2016 Sep 9. ClinicalTrials.gov: Effect of AT7519M Alone and AT7519M Plus Bortezomib in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01183949	Intervention
54	Attaya Suvannasankha Celgene Indiana University. 2017 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide and High Dose Melphalan Followed by Autologous Stem Cell Transplant in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01142232	Patientenpopulation
55	Attaya Suvannasankha National Cancer Institute (NCI) Indiana University. 2016 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib in Treating Patients With Multiple Myeloma in First Relapse or Refractory to First-Line Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02020941	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
56	Attenuon. 2008 Okt 27. ClinicalTrials.gov: A Study of ATN-224 and Bortezomib in Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00352742	Intervention
57	Austrian Forum Against Cancer. 2013 Nov 21. ClinicalTrials.gov: Bendamustine Plus Bortezomib Plus Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01168804	Intervention
58	Azienda Ospedaliera di Bolzano Mundipharma Pte Ltd.. 2016 Jul 14. ClinicalTrials.gov: Multicenter Clinical Trial to Investigate the Efficacy and Safety of Bendamustine, Dexamethasone and Thalidomide in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Patients After Treatment With Lenalidomide and Bortezomib or Which Are Ineligible to One of These Drugs. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01526694	Intervention
59	Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista. 2009 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Melphalan 200 mg/m2 Versus Melphalan 100 mg/m2 in Newly Diagnosed Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950768	Patientenpopulation
60	Azienda Ospedaliera Universitaria di Bologna Policlinico S.Orsola Malpighi. 2011 Apr 22. ClinicalTrials.gov: THAL-DEX Incorporated Into Double PBSC Autotransplantation for Untreated Multiple Myeloma (MM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01341262	Patientenpopulation
61	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2012 Aug 6. ClinicalTrials.gov: Sirolimus, Tacrolimus, and Antithymocyte Globulin in Preventing Graft-Versus-Host Disease in Patients With Hematologic Cancer Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00691015	Patientenpopulation
62	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2013 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Bryostatin 1 in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002907	Intervention
63	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2013 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Chemotherapy Plus Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma, Hodgkin's Disease, or Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002552	Patientenpopulation
64	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2015 Dez 9. ClinicalTrials.gov: Sirolimus, Tacrolimus, Thymoglobulin and Rituximab as Graft-versus-Host-Disease Prophylaxis in Patients Undergoing Haploidentical and HLA Partially Matched Donor Hematopoietic Cell Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01116232	Intervention
65	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2016 Jul 13. ClinicalTrials.gov: Dasatinib for Modulating Immune System After Autologous Stem Cell Transplants for Multiple Myeloma, Non-Hodgkin, or Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01609816	Intervention
66	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2017 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: High Dose Busulfan and Bortezomib in Treating Patients With High Risk Multiple Myeloma Undergoing Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01534143	Patientenpopulation
67	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2017 Apr 9. ClinicalTrials.gov: Dasatinib for Immune Modulation After Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01643603	Intervention
68	Bayer. 2016 Okt 6. ClinicalTrials.gov: Phase 1b/2 Study Testing Radium-223 Dichloride/Bortezomib/Dexamethasone Combination in Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605356	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
69	Bayer. 2017 Mai 19. ClinicalTrials.gov: Study Testing Radium-223 Dichloride in Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02928029	Patientenpopulation
70	Bayside Health. 2013 Dez 12. ClinicalTrials.gov: Study of Azacitidine to Treat Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00412919	Patientenpopulation
71	Beijing Chao Yang Hospital Peking University People's Hospital. 2015 Jan 12. ClinicalTrials.gov: CDD Plus Bortezomib or CDDin Relapsed or Refractory Multiple Myeloma With Extramedullary Plasmacytoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336386	Patientenpopulation
72	Beth Israel Deaconess Medical Center Amgen. 2017 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Nonmyeloablative Allo SCT for the Treatment of Hematologic Disorders. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00636909	Intervention
73	Beth Israel Deaconess Medical Center Bayer. 2016 Jul 14. ClinicalTrials.gov: Nonmyeloablative Allogeneic Stem Cell Transplantation From HLA-Matched Unrelated Donor for the Treatment of Hematologic Disorders. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00533923	Intervention
74	Biogen. 2014 Sep 15. ClinicalTrials.gov: Study of Natalizumab in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00675428	Intervention
75	Biotest Pharmaceuticals Corporation Biotest. 2017 Jan 30. ClinicalTrials.gov: BT062 in Combination With Lenalidomide or Pomalidomide and Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01638936	Intervention
76	Biotest Pharmaceuticals Corporation Biotest. 2017 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Safety and Dose Determining Multi-dose Study of BT062 in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. ttps://ClinicalTrials.gov/show/NCT01001442	Intervention
77	Boston Medical Center. 2016 Dez 2. ClinicalTrials.gov: 2nd Autologous Stem Cell Transplant in Patients With Persistent/Recurrent (AL) Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00075608	Patientenpopulation
78	Boston Medical Center. 2016 Dez 13. ClinicalTrials.gov: Melphalan, Bortezomib, and Stem Cell Transplant in Treating Patients With Primary Systemic Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00790647	Patientenpopulation
79	Boston Medical Center. 2017 Feb 14. ClinicalTrials.gov: A Open-label Study of Ultra-High Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02402725	Patientenpopulation
80	Boston Medical Center. 2017 Mrz 28. ClinicalTrials.gov: HD Melphalan and SCT in Patients With IGDD or LCDD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00681044	Patientenpopulation
81	Boston VA Research Institute ICCKCVAMCVPHSVGLAHSMDVAMCEH Jr. VH. 2016 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Two Lenalidomide Dose Regimens With Low Dose Dexamethasone for the Treatment Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01380106	Patientenpopulation
82	Brigham and Women's Hospital Bristol-Myers Squibb. 2016 Nov 5. ClinicalTrials.gov: Apixaban for Primary Prevention of Venous Thromboembolism in Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02958969	Intervention
83	Bristol-Myers Squibb. 2011 Jun 21. ClinicalTrials.gov: A Study of Tanespimycin (KOS-953) in Patients With Multiple Myeloma in First Relapse. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00546780	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
84	Bristol-Myers Squibb. 2015 Nov 6. ClinicalTrials.gov: A Study of Tanespimycin (KOS-953) in Patients With Relapsed-refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00514371	Intervention
85	Bristol-Myers Squibb. 2017 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Study of Safety of Elotuzumab Administered Over Approximately 60 Minutes in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone for Newly Diagnosed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02159365	Patientenpopulation
86	Bristol-Myers Squibb. 2017 Apr 17. ClinicalTrials.gov: A Study of Elotuzumab in Combination With Pomalidomide and Low Dose Dexamethasone and Elotuzumab in Combination With Nivolumab in Patients With Multiple Myeloma Relapsed or Refractory to Prior Treatment With Lenalidomide. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02612779	Intervention
87	Bristol-Myers Squibb Abbott. 2017 Mai 8. ClinicalTrials.gov: PH III Study of Lenalidomide and Dexamethasone With or Without Elotuzumab to Treat Previously Untreated Multiple Myeloma (ELO 1 Substudy). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01891643	Patientenpopulation
88	Bristol-Myers Squibb AbbVie. 2016 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Study of Bortezomib and Dexamethasone With or Without Elotuzumab to Treat Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01478048	Patientenpopulation
89	Bristol-Myers Squibb AbbVie. 2017 Feb 2. ClinicalTrials.gov: Phase III Study of Lenalidomide and Dexamethasone With or Without Elotuzumab to Treat Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01239797	Patientenpopulation
90	Bristol-Myers Squibb AbbVie. 2017 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: Safety Study of Elotuzumab in Combination With Thalidomide and Dexamethasone in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01632150	Patientenpopulation
91	Bristol-Myers Squibb AbbVie. 2017 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Lenalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab for Newly Diagnosed MM Patients in Japan. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02272803	Patientenpopulation
92	Bristol-Myers Squibb AbbVie. 2017 Mai 31. ClinicalTrials.gov: Phase III Study of Lenalidomide and Dexamethasone With or Without Elotuzumab to Treat Newly Diagnosed, Previously Untreated Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01335399	Patientenpopulation
93	Bristol-Myers Squibb AbbVie. 2017 Jun 1. ClinicalTrials.gov: An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab, Elotuzumab, Pomalidomide and Dexamethasone Combinations in Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02726581	keine Ergebnisse
94	Bristol-Myers Squibb Celgene AbbVie. 2017 Mai 11. ClinicalTrials.gov: An Investigational Immuno-therapy Trial of Pomalidomide and Low-dose Dexamethasone With or Without Elotuzumab to Treat Refractory and Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (ELOQUENT-3). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02654132	keine Ergebnisse
95	Burzynski Research Institute National Cancer Institute (NCI). 2008 Nov 16. ClinicalTrials.gov: Antineoplaston Therapy in Treating Patients With Recurrent or Refractory Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003512	Patientenpopulation
96	Burzynski Research Institute National Cancer Institute (NCI). 2009 Jan 21. ClinicalTrials.gov: Antineoplaston Therapy in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003511	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
97	California Cancer Consortium National Cancer Institute (NCI). 2013 Jun 20. ClinicalTrials.gov: Bevacizumab With or Without Thalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00022607	Patientenpopulation
98	Callisto Pharmaceuticals. 2007 Dez 20. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Atiprimod for Patients With Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00086216	Patientenpopulation
99	Canadian Cancer Trials Group Amgen Myeloma Canada Research Network. 2017 Mai 8. ClinicalTrials.gov: High-Dose Weekly Carfilzomib Plus Cyclophosphamide and Dexamethasone in the Treatment of Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02597062	Patientenpopulation
100	Cancer Treatment Centers of America National Cancer Institute (NCI). 2013 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: Biological Therapy Following Chemotherapy and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003408	Patientenpopulation
101	Cancer Treatment Centers of America National Cancer Institute (NCI). 2013 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy Followed by Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Refractory Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003406	Intervention
102	Cancer Trials Ireland. 2014 Dez 30. ClinicalTrials.gov: PAD. ICORG 05-01, V11. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00814541	Patientenpopulation
103	Cantonal Hospital of St.Gallen Celgene Corporation Mundipharma Research GmbH & Co KG Mundipharma Medical Company Amgen. 2016 Aug 23. ClinicalTrials.gov: Bendamustine, Lenalidomide (Revlimid┬«) and Dexamethasone (BRd) as 2nd-line Therapy for Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701076	Patientenpopulation
104	Case Comprehensive Cancer Center. 2010 Aug 5. ClinicalTrials.gov: High-Dose Busulfan and High-Dose Cyclophosphamide Followed By Donor Bone Marrow Transplant in Treating Patients With Leukemia, Myelodysplastic Syndrome, Multiple Myeloma, or Recurrent Hodgkin or Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177371	Intervention
105	Case Comprehensive Cancer Center. 2017 Mai 23. ClinicalTrials.gov: MLN9708 (Ixazomib) in Combination With Panobinostat and Dexamethasone in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057640	Intervention
106	Case Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2010 Jun 9. ClinicalTrials.gov: High-Dose Chemotherapy Plus Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003116	Patientenpopulation
107	Case Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2010 Jun 9. ClinicalTrials.gov: O6-benzylguanine And Carmustine in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004072	Intervention
108	Case Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2010 Jun 10. ClinicalTrials.gov: Campath-1H + FK506 and Methylprednisolone for GVHD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00109993	Patientenpopulation
109	Case Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2011 Dez 7. ClinicalTrials.gov: Non-Ablative Allo HSCT For Hematologic Malignancies or SAA. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006379	Intervention
110	Case Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2013 Aug 20. ClinicalTrials.gov: Personalized Information or Basic Information in Helping Patients Make Decisions About Participating in a Clinical Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00750009	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
111	Case Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2014 Jan 14. ClinicalTrials.gov: Brostallicin in Treating Patients With Recurrent or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060203	Intervention
112	Case Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2014 Jul 7. ClinicalTrials.gov: Filgrastim With or Without Plerixafor in Treating Patients With Multiple Myeloma Previously Treated With Lenalidomide. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01301963	Intervention
113	Case Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2016 Okt 28. ClinicalTrials.gov: Low-Dose Azacitidine, Lenalidomide, and Low-Dose Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01155583	Intervention
114	Case Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Apr 13. ClinicalTrials.gov: Busulfan, Cyclophosphamide, and Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00941720	Patientenpopulation
115	CASI Pharmaceuticals I. 2009 Feb 25. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study With Panzem in Patients With Relapsed or Plateau Phase Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00592579	Intervention
116	Celgene. 2017 Jan 17. ClinicalTrials.gov: CC-5013 Plus Dexamethasone Versus Dexamethasone Alone in Previously Treated Subjects With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00056160	Patientenpopulation
117	Celgene. 2017 Jan 19. ClinicalTrials.gov: 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01311687	Intervention [b]
118	Celgene. 2017 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine the Safety and Efficacy for the Combination of Durvalumab and Daratumumab in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807454	Patientenpopulation
119	Celgene. 2017 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Safety of Pomalidomide in Combination With Dexamethasone (Low Dose) in Patients With Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01712789	keine Ergebnisse
120	Celgene. 2017 Mai 11. ClinicalTrials.gov: Study to Assess Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Oral CC-223 for Patients With Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphoma or Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177397	Patientenpopulation
121	Celgene. 2017 Mai 17. ClinicalTrials.gov: A Safety Study to Determine Dose and Tolerability of CC-220 Monotherapy and in Combination With Dexamethasone in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02773030	Intervention
122	Celgene. 2017 Mai 19. ClinicalTrials.gov: ACY-1215 (Ricolinostat) in Combination With Pomalidomide and Low-dose Dex in Relapsed-and-Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01997840	Intervention
123	Celgene. 2017 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Pomalidomide, Bortezomib and Low-dose Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01734928	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
124	Celgene. 2017 Mai 31. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine the Efficacy of the Combination of Daratumumab (DARA) Plus Durvalumab (DURVA) (D2) in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03000452	Intervention
125	Celgene. 2017 Mai 31. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide in Combination With Low-dose Dexamethasone or Pomalidomide in Combination With Low-dose Dexamethasone and Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Following Lenalidomide-based Therapy in the First or Second Line Setting. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946477	Patientenpopulation
126	Celgene Corporation. 2016 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: MTD, Safety, and Efficacy of Pomalidomide (CC-4047) Alone or With Low-dose Dexamethasone in Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00833833	Intervention [b]
127	Celgene Corporation. 2016 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: Trial of Romidepsin and Bortezomib for Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00765102	Patientenpopulation
128	Celgene Corporation. 2016 Mai 6. ClinicalTrials.gov: A Safety Confirmation Study on Lenalidomide With Dexamethasone In Japanese Patients With Previously Treated Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00928486	Patientenpopulation
129	Celgene Corporation. 2016 Sep 12. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Pomalidomide and Dexamethasone in RRMM Patients With Renal Insufficiency. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02045017	Patientenpopulation
130	Celgene Corporation. 2016 Sep 12. ClinicalTrials.gov: Japanese Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pomalidomide in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02011113	Intervention [b]
131	Celgene Corporation. 2016 Okt 28. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study of Lenalidomide to Evaluate the Efficacy in Japanese Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01698801	Patientenpopulation
132	Celgene Corporation. 2016 Okt 28. ClinicalTrials.gov: Study of Lenalidomide and Low-Dose Dexamethasone in Chinese Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01593410	Patientenpopulation
133	Celgene Corporation. 2016 Okt 28. ClinicalTrials.gov: Study to Determine Efficacy and Safety of Lenalidomide Plus Low-dose Dexamethasone Versus Melphalan, Prednisone, Thalidomide in Patients With Previously Untreated Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00689936	Patientenpopulation
134	Celgene Corporation. 2016 Okt 28. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pomalidomide Monotherapy in Subjects With Refractory or Relapsed Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01324947	Intervention
135	Celgene Corporation. 2016 Nov 3. ClinicalTrials.gov: Open-label Extended Access Program on Lenalidomide Plus Dexamethasone in Chinese Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Who Participated in CC-5013-MM021 for at Least 1 Year. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02348528	Patientenpopulation
136	Celgene Corporation. 2016 Nov 21. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Single-agent CC-5013 in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00065351	Intervention
137	Celgene Corporation. 2016 Nov 22. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of 3 Thalidomide Doses for the Treatment of Relapsed Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00452569	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
138	Celgene Corporation. 2016 Nov 29. ClinicalTrials.gov: Thalidomide 100 mg/Day Versus Thalidomide 400 mg/Day in Relapse Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00657488	Patientenpopulation
139	Celgene Corporation Celgene. 2009 Sep 22. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Continuous Versus Syncopated Dosing of CC-5013 for the Treatment of Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00051116	Patientenpopulation
140	Celgene Corporation Celgene. 2009 Sep 22. ClinicalTrials.gov: CDC-501 Therapy in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00044018	Patientenpopulation
141	Celgene Corporation Celgene. 2011 Sep 26. ClinicalTrials.gov: A Multicenter, Single-Arm, Open-Label Expanded Access Program for Lenalidomide Plus Dexamethasone in Previously Treated Subjects With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00478777	Patientenpopulation
142	Celgene Corporation Celgene. 2012 Mai 15. ClinicalTrials.gov: A Multicentre, Single-arm, Open-label Safety Study of Lenalidomide Plus Dexamethasone in Previously Treated Subjects With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00420849	Patientenpopulation
143	Celgene Corporation Celgene. 2015 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: A Study of Lenalidomide Plus Dexamethasone Versus Dexamethasone Alone in Previously Treated Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00424047	Patientenpopulation
144	Celgene Corporation Celgene. 2015 Sep 9. ClinicalTrials.gov: A Study of Combination Thalidomide Plus Dexamethasone Therapy vs. Dexamethasone Therapy Alone in Previously Untreated Subjects With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00057564	Patientenpopulation
145	Celgene Corporation Prologue Research International Celgene. 2010 Mrz 10. ClinicalTrials.gov: Expanded Access Program:Lenalidomide With or Without Dexamethasone In Previously Treated Subjects With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00179647	Patientenpopulation
146	Celgene The Leukemia and Lymphoma Society. 2017 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Study of ACY-1215 Alone and in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01323751	Intervention
147	Celgene The Lymphoma Academic Research Organisation. 2017 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Combined Rituximab and Lenalidomide Treatment for Untreated Patients With Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01476787	Patientenpopulation
148	Cellectar Biosciences I. 2016 Nov 1. ClinicalTrials.gov: Study of CLR 131 in Relapsed or Refractory Select B-Cell Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952508	Intervention
149	Centocor I. 2013 Jan 25. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study of Siltuximab or Placebo in Combination With Velcade and Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01266811	Patientenpopulation
150	Centocor I. 2014 Mai 13. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Study of Siltuximab in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00402181	Patientenpopulation
151	Centre Hospitalier Universitaire A. 2016 Nov 30. ClinicalTrials.gov: Treatment of Primary Plasma Cell Leukaemia in Subjects Under the Age of 70. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858999	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
152	Centre National de Greffe de Moelle Osseuse. 2009 Jan 26. ClinicalTrials.gov: The Optimal Timing of a Second Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Patients (<61 Years) With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00207805	Intervention
153	Cephalon Teva Pharmaceutical Industries. 2012 Sep 20. ClinicalTrials.gov: Study of Bendamustine Combined With Bortezomib for Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00920855	Patientenpopulation
154	Cephalon Teva Pharmaceutical Industries. 2014 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of SDX-101 (R-Etodolac) in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (MM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00293111	Patientenpopulation
155	Cephalon Teva Pharmaceutical Industries. 2016 Mrz 10. ClinicalTrials.gov: Study to Determine the Maximum Tolerated Dose and Evaluate the Efficacy and Safety of CEP-18770 (Delanzomib) in Patients With Relapsed Multiple Myeloma Refractory to the Most Recent Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01023880	Intervention
156	Cephalon Teva Pharmaceutical Industries. 2016 Jul 19. ClinicalTrials.gov: Delanzomib (CEP-18770) in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01348919	Intervention
157	Charite University BGPDmFHCIMR. 2017 Jun 1. ClinicalTrials.gov: Therapy of Antibody-mediated Autoimmune Diseases by Bortezomib (TAVAB). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02102594	Intervention
158	Children's Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2013 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Palifermin in Preventing Oral Mucositis Caused by Chemotherapy and/or Radiation Therapy in Young Patients Undergoing Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00728585	Patientenpopulation
159	Chinese PLA General Hospital. 2016 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Treatment of Chemotherapy Refractory Multiple Myeloma by CART-138. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01886976	Intervention
160	Chonnam National University Hospital. 2014 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Autologous Dendritic Cell Therapy in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02248402	Intervention
161	Chroma Therapeutics. 2010 Okt 21. ClinicalTrials.gov: Safety and Anti-Disease Activity of CHR-2797 (Tosedostat) in Elderly and/or Treatment Refractory Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML) and Multiple Myeloma (MM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00689000	Intervention
162	Cigdem Sahinbas YILMAZ Turkish Society of Hematology Myeloma Study Group Erkim Ilac A.S.. 2013 Aug 14. ClinicalTrials.gov: Melphalan+Prednisolon With or Without Thalidomide in Previously Untreated Elderly Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00934154	Patientenpopulation
163	City of Hope Medical Center. 2017 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Melphalan and Radiation Therapy Followed By Lenalidomide in Treating Patients Who Are Undergoing Autologous Stem Cell Transplant for Stage I, Stage II, or Stage III Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00112827	Patientenpopulation
164	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2014 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: Ganciclovir by Infusion and by Mouth in Treating Patients With Cytomegalovirus After Donor Bone Marrow Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00530218	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
165	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2014 Sep 3. ClinicalTrials.gov: Sirolimus, Tacrolimus, and Antithymocyte Globulin in Preventing Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing a Donor Stem Cell Transplant For Hematological Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00589563	Patientenpopulation
166	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2016 Sep 16. ClinicalTrials.gov: Donor Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Advanced Hematologic Cancer or Other Disorders. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00544115	Intervention
167	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Mrz 10. ClinicalTrials.gov: Ixazomib Plus Pomalidomide and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02119468	Intervention
168	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Apr 20. ClinicalTrials.gov: High Dose Cyclophosphamide, Tacrolimus, and Mycophenolate Mofetil in Preventing Graft Versus Host Disease in Patients With Hematological Malignancies Undergoing Myeloablative or Reduced Intensity Donor Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03128359	Intervention
169	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Mai 31. ClinicalTrials.gov: Leflunomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02509052	Intervention
170	Columbia University Celgene Corporation. 2016 Apr 21. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide in HTLV-1 Adult T-Cell Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01274533	Patientenpopulation
171	Columbia University National Cancer Institute (NCI). 2014 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008216	Intervention
172	Cooperative Study Group A for Hematology. 2011 Jun 9. ClinicalTrials.gov: Two Cycles of PAD Combination by AHCT in MM. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01370434	Intervention
173	Cristina Gasparetto Celgene Duke University. 2017 Jan 5. ClinicalTrials.gov: Bendamustine + Pomalidomide + Dex in R/R Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01754402	Patientenpopulation
174	CTI BioPharma National Cancer Institute (NCI). 2008 Nov 16. ClinicalTrials.gov: Arsenic Trioxide and Dexamethasone in Treating Patients With Recurrent or Refractory Stage II or Stage III Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017069	Patientenpopulation
175	CTI BioPharma National Cancer Institute (NCI). 2008 Nov 16. ClinicalTrials.gov: Arsenic Trioxide in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017433	Patientenpopulation
176	Dana-Farber Cancer Institute. 2013 Okt 16. ClinicalTrials.gov: Perifosine in Patients With Relapsed/Refractory Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00422656	Patientenpopulation
177	Dana-Farber Cancer Institute. 2017 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Eltrombopag for Thrombocytopenia in Patients With Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01484314	Patientenpopulation
178	Dana-Farber Cancer Institute Beth Israel Deaconess Medical Center Massachusetts General Hospital Brigham and Women's Hospital Roswell Park Cancer Institute Emory University Memorial Sloan Kettering Cancer Center Millennium Pharmaceuticals I. 2016 Jan 21. ClinicalTrials.gov: Bortezomib (Velcade) in Patients With Untreated Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00153920	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
179	Dana-Farber Cancer Institute Brigham and Women's Hospital Genzyme aSCMPI. 2017 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Combination Plerixafor (AMD3100)and Bortezomib in Relapsed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00903968	Intervention
180	Dana-Farber Cancer Institute Brigham and Women's Hospital Massachusetts General Hospital Celgene Corporation Millennium Pharmaceuticals I. 2016 Okt 18. ClinicalTrials.gov: Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Combination Therapy for Patients With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00378209	Patientenpopulation
181	Dana-Farber Cancer Institute Brigham and Women's Hospital Novartis. 2007 Dez 20. ClinicalTrials.gov: Protein Tyrosine Kinases (PTK) in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00165347	Patientenpopulation
182	Dana-Farber Cancer Institute Brigham and Women's Hospital Novartis. 2016 Aug 15. ClinicalTrials.gov: LBH589 in Relapsed or Relapsed and Refractory Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936611	Intervention
183	Dana-Farber Cancer Institute Millennium Pharmaceuticals I. 2017 Mrz 16. ClinicalTrials.gov: Combination Bortezomib and Rituximab in Patients With Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00422799	Intervention
184	Dana-Farber Cancer Institute Novartis Millennium Pharmaceuticals I. 2016 Aug 15. ClinicalTrials.gov: Everolimus, Bortezomib and/or Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01125293	Intervention
185	Dana-Farber Cancer Institute Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer Millennium Pharmaceuticals I. 2013 Okt 16. ClinicalTrials.gov: Combination CCI-779 (Temsirolimus) and Bortezomib (Velcade) in Relapsed and/or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00483262	Patientenpopulation
186	Duke University. 2014 Jul 7. ClinicalTrials.gov: High Dose Sequential Therapy and Autologous Stem Cell Rescue for Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00586014	Intervention
187	Duke University. 2016 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Bortezomib With Melphalan and Prednisone for Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00734149	Patientenpopulation
188	Duke University Millennium Pharmaceuticals IDCI. 2017 Apr 26. ClinicalTrials.gov: Velcade + Cyclophosphamide in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01729338	Patientenpopulation
189	Eastern Cooperative Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2009 Feb 25. ClinicalTrials.gov: Biological Therapy in Treating Patients With Multiple Myeloma That Has Recurred Following Bone Marrow Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003153	Patientenpopulation
190	Eastern Cooperative Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2009 Feb 25. ClinicalTrials.gov: Chemotherapy and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014508	Patientenpopulation
191	Eastern Cooperative Oncology Group National Cancer Institute (NCI) Southwest Oncology Group Cancer and Leukemia Group B NCIC Clinical Trials Group European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. 2013 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy With or Without PSC 833 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002878	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
192	Eli Lilly and Company. 2012 Sep 7. ClinicalTrials.gov: A Study for Patients That Have Been Previously Been Treated in Waldenstrom's Macroglobulinemia or Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00718419	Patientenpopulation
193	Eli Lilly and Company. 2014 Nov 25. ClinicalTrials.gov: A Study of Tabalumab in Participants With Previously Treated Multiple Myeloma (MM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01602224	Patientenpopulation
194	Emory University Millennium Pharmaceuticals IMMRC. 2017 Feb 9. ClinicalTrials.gov: Ixazomib and Dexamethasone Versus Ixazomib, Dexamethasone and Lenalidomide, Randomized With NFKB2 Rearrangement. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02765854	Patientenpopulation
195	Enceladus Pharmaceuticals BV University Hospital AA. 2017 Jan 24. ClinicalTrials.gov: A Evaluation of the Safety of Oncocort IV Pegylated Liposomal Dexamethasone Phosphate in Patients With Progressive Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03033316	keine Ergebnisse
196	European Group for Blood and Marrow Transplantation Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLC. 2012 Aug 6. ClinicalTrials.gov: MMVAR - Velcade: Study of Velcade for the Treatment of Myeloma Patients After Autologous Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00256776	Patientenpopulation
197	European Myeloma Network. 2016 Nov 29. ClinicalTrials.gov: Sequential Trial on Reduced Intensity Conditioning (RIC) Allogeneic Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01460420	Intervention
198	European Myeloma Network Janssen Research & Development LLC. 2017 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Compare Progression Free Survival Btw Daratumumab/Pomalidomide/Dexamethasone vs Pomalidomide/Dexamethasone. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03180736	Patientenpopulation
199	European Myeloma Network University of Athens University of Roma La Sapienza Niguarda Hospital University of Turin IUoSHCoBHDHEMCUHTIP. 2015 Feb 16. ClinicalTrials.gov: Bortezomib, Dexamethasone, and Rituximab in Untreated Waldenstroms Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00832234	Patientenpopulation
200	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. 2012 Sep 20. ClinicalTrials.gov: Caspofungin Acetate in Treating Aspergillosis in Patients With Hematologic Cancer or in Patients Who Have Undergone a Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00110045	Patientenpopulation
201	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. 2012 Sep 20. ClinicalTrials.gov: Liposomal Amphotericin B in Treating Granulocytopenia and Persistent Unexplained Fever in Cancer Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003938	Intervention
202	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. 2012 Sep 20. ClinicalTrials.gov: Prevention of Infection in Patients With Hematologic Cancer and Persistent Fever Caused by a Low White Blood Cell Count. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003805	Intervention
203	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC National Cancer Institute (NCI). 2009 Feb 6. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy With or Without Idarubicin and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Leukemia or Myelodysplastic Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002989	Patientenpopulation
204	Fondazione Italiana Linfomi ONLUS. 2013 Nov 15. ClinicalTrials.gov: Rituximab Plus Bendamustine as Front Line Treatment in Frail Elderly (>70 Years) Patients With DLBCL: a Phase II Multicenter Study of the FIL. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01990144	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
205	Fondazione Neoplasie Sangue Onlus. 2011 Jun 13. ClinicalTrials.gov: Dasatinib in Combination With Melphalan and Prednisone to Treat Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01116128	Intervention
206	Fondazione Neoplasie Sangue Onlus. 2016 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Cyclophosphamide With Biochemical Progression During Lenalidomide-Dexamethasone Treatment for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (MM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02206503	Intervention
207	Fondazione Neoplasie Sangue Onlus. 2016 Feb 5. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide, Cyclophosphamide and Prednisone (PCP) in Patients With Multiple Myeloma (MM) Relapsed and/or Refractory to Lenalidomide. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01166113	Intervention
208	Fondazione Neoplasie Sangue Onlus. 2016 Mai 9. ClinicalTrials.gov: RMPT for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00961467	Patientenpopulation
209	Fox Chase Cancer Center Merck Sharp & Dohme Corp.Celgene. 2017 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Phase I/II Study of Lenalidomide Plus Pembrolizumab in Patients With Solid Tumors With Expansion in Non-small Cell Lung Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02963610	Patientenpopulation
210	Fox Chase Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2013 Jul 10. ClinicalTrials.gov: SU5416 in Treating Patients With Refractory or Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006013	Intervention
211	Fox Chase Cancer Center Oncoceutics I. 2017 Jun 6. ClinicalTrials.gov: Single Agent ONC201 in Recurrent or Metastatic Endometrial Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03099499	Patientenpopulation
212	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2010 Jun 15. ClinicalTrials.gov: Immunotherapy in Treating Patients Who Are Undergoing Bone Marrow or Peripheral Stem Cell Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002673	Patientenpopulation
213	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2010 Sep 20. ClinicalTrials.gov: Donor White Blood Cell Infusions and Interleukin-2 in Treating Patients Who Are Undergoing an Autologous Stem Cell Transplant for Relapsed Advanced Lymphoid Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00248430	Intervention
214	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2015 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Beclomethasone Dipropionate in Preventing Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing a Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00489203	Intervention
215	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2017 Apr 20. ClinicalTrials.gov: Ondansetron in Preventing Nausea and Vomiting in Patients Undergoing Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00795769	Patientenpopulation
216	Fred Hutchinson Cancer Research Center Millennium Pharmaceuticals INCIN. 2017 Apr 11. ClinicalTrials.gov: Autologous or Syngeneic Stem Cell Transplant Followed by Donor Stem Cell Transplant and Bortezomib in Treating Patients With Newly Diagnosed High-Risk, Relapsed, or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00793572	Patientenpopulation
217	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2009 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: Bortezomib, Cyclophosphamide, Dexamethasone, and Thalidomide in Treating Patients With Newly Diagnosed, Previously Untreated Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00438841	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
218	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2010 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: Beclomethasone in Treating Patients With Graft-Versus-Host Disease of the Esophagus, Stomach, Small Intestine, or Colon. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00010283	Patientenpopulation
219	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2010 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005804	Intervention
220	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2010 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: Itraconazole Compared With Fluconazole to Prevent Infections in Patients Undergoing Peripheral Stem Cell or Bone Marrow Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003883	Intervention
221	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2010 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: Ribavirin With or Without Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients Who Develop RSV Pneumonia Following Peripheral Stem Cell Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014391	Patientenpopulation
222	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2010 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Alemtuzumab and Glucocorticoids in Treating Newly Diagnosed Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients Who Have Undergone a Donor Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00410657	Patientenpopulation
223	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2010 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil in Preventing Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients With Advanced Hematologic Cancer Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00096096	Intervention
224	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2010 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Methotrexate and Glucocorticoids in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Graft-Versus-Host Disease After Donor Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357084	Patientenpopulation
225	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2010 Sep 17. ClinicalTrials.gov: Radiation Therapy Using Holmium Ho 166 DOTMP Plus Melphalan and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004158	Intervention
226	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2010 Sep 17. ClinicalTrials.gov: Valacyclovir in Preventing Cytomegalovirus Infection in Patients Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00045292	Intervention
227	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2010 Sep 20. ClinicalTrials.gov: Melphalan and Busulfan Followed By Donor Peripheral Stem Cell Transplant, Tacrolimus, and Methotrexate in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00313625	Intervention
228	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2011 Jul 13. ClinicalTrials.gov: Sirolimus, Tacrolimus, and Methotrexate in Preventing Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients With Hematologic Cancer Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089037	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
229	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2011 Nov 15. ClinicalTrials.gov: Total-Body Irradiation, Busulfan, and Interferon Alfa Followed by Peripheral Stem Cell or Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003195	Intervention
230	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2011 Nov 28. ClinicalTrials.gov: Antithymocyte Globulin in Treating Patients Undergoing Stem Cell Transplant for Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00378768	Intervention
231	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2011 Nov 28. ClinicalTrials.gov: Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005854	Intervention
232	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2011 Nov 28. ClinicalTrials.gov: Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Relapsed Cancer After Bone Marrow or Peripheral Stem Cell Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003887	Intervention
233	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2014 Feb 18. ClinicalTrials.gov: Donor Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With Advanced Hematological Cancer or Other Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00719849	Intervention
234	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2015 Aug 4. ClinicalTrials.gov: Melphalan and Amifostine Followed By One or Two Autologous or Syngeneic Stem Cell Transplants and Maintenance Therapy in Treating Patients With Stage II-III Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00217438	Patientenpopulation
235	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2016 Aug 1. ClinicalTrials.gov: Fludarabine Phosphate, Low-Dose Total-Body Irradiation, and Donor Stem Cell Transplant Followed by Cyclosporine, Mycophenolate Mofetil, Donor Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Hematopoietic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006251	Intervention
236	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2016 Okt 24. ClinicalTrials.gov: Thalidomide, Dexamethasone, and Clarithromycin in Treating Patients With Multiple Myeloma Previously Treated With Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00182663	Intervention
237	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2016 Nov 3. ClinicalTrials.gov: Sirolimus, Cyclosporine, and Mycophenolate Mofetil in Preventing Graft-versus-Host Disease in Treating Patients With Hematologic Malignancies Undergoing Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01251575	Intervention
238	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2016 Nov 23. ClinicalTrials.gov: Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil With or Without Sirolimus in Preventing Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00105001	Patientenpopulation
239	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2016 Dez 8. ClinicalTrials.gov: Graft-Versus-Host Disease Prophylaxis in Treating Patients With Hematologic Malignancies Undergoing Unrelated Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231412	Intervention
240	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2016 Dez 13. ClinicalTrials.gov: Reduced-Intensity Conditioning Followed By Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00054353	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
241	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Jan 6. ClinicalTrials.gov: Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplant Followed by Donor Bone Marrow Transplant in Treating Patients With High-Risk Hodgkin Lymphoma, Non-Hodgkin Lymphoma, Multiple Myeloma, or Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01008462	Intervention
242	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Jan 11. ClinicalTrials.gov: Umbilical Cord Blood Transplant, Cyclophosphamide, Fludarabine Phosphate, and Total-Body Irradiation in Treating Patients With Hematologic Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00719888	Intervention
243	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Feb 14. ClinicalTrials.gov: Donor Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00723099	Intervention
244	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Mrz 10. ClinicalTrials.gov: Donor Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Persistent, Relapsed, or Progressing Cancer After Donor Hematopoietic Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00068718	Patientenpopulation
245	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Mrz 24. ClinicalTrials.gov: Pentostatin and Lymphocyte Infusion in Preventing Graft Rejection in Patients Who Have Undergone Donor Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00096161	Patientenpopulation
246	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Apr 10. ClinicalTrials.gov: Haploidentical Donor Bone Marrow Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049504	Patientenpopulation
247	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Apr 12. ClinicalTrials.gov: Melphalan, Peripheral Stem Cell Transplantation, and Interleukin-2 Followed by Interferon Alfa in Treating Patients With Advanced Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006244	Patientenpopulation
248	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Apr 14. ClinicalTrials.gov: Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil in Preventing Graft-Versus-Host Disease in Patients Who Have Undergone Total-Body Irradiation With or Without Fludarabine Phosphate Followed by Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089011	Patientenpopulation
249	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Apr 19. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide in Treating Patients With Progressive or Recurrent Multiple Myeloma After a Donor Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00619684	Patientenpopulation
250	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Alemtuzumab, Fludarabine Phosphate, and Total-Body Irradiation Followed by Cyclosporine and Mycophenolate Mofetil in Treating Patients Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00118352	Patientenpopulation
251	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Cyclophosphamide for Prevention of Graft-Versus-Host Disease After Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Patients With Hematological Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01427881	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
252	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Melphalan and Stem Cell Transplant Before Total-Body Irradiation and Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Stage I-III Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003954	Intervention
253	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Mai 26. ClinicalTrials.gov: Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01028716	Intervention
254	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Jun 1. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide, Dexamethasone, and Clarithromycin in Treating Patients Who Have Undergone Stem Cell Transplant for Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00445692	Intervention
255	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI) National Heart LaBIN. 2017 Jan 13. ClinicalTrials.gov: Donor Atorvastatin Treatment in Preventing Severe Acute GVHD After Nonmyeloablative Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Patients With Hematological Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01527045	Intervention
256	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Cancer Institute (NCI) The Wayne D.Kuni and Joan E.Kuni Foundation. 2017 Jun 6. ClinicalTrials.gov: Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, Total-Body Irradiation, and Donor Bone Marrow Transplant Followed by Donor Natural Killer Cell Therapy, Mycophenolate Mofetil, and Tacrolimus in Treating Patients With Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00789776	Intervention
257	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Heart LaBINNCIN. 2016 Dez 13. ClinicalTrials.gov: Total-Body Irradiation and Fludarabine Phosphate Followed by Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies or Kidney Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00027820	Intervention
258	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Heart LaBINNCIN. 2017 Feb 27. ClinicalTrials.gov: Mycophenolate Mofetil and Cyclosporine in Reducing Graft-Versus-Host Disease in Patients With Hematologic Malignancies or Metastatic Kidney Cancer Undergoing Donor Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00078858	Intervention
259	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Heart LaBINNCIN. 2017 Mrz 24. ClinicalTrials.gov: Alemtuzumab, Fludarabine Phosphate, and Low-Dose Total Body Irradiation Before Donor Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematological Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00040846	Intervention
260	Fred Hutchinson Cancer Research Center National Heart LaBINNCIN. 2017 Apr 7. ClinicalTrials.gov: Total-Body Irradiation With or Without Fludarabine Phosphate Followed By Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00075478	Intervention
261	Fred Hutchinson Cancer Research Center/University of Washington Cancer Consortium National Cancer Institute (NCI) Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2012 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: Internet-Based Program With or Without Telephone-Based Problem-Solving Training in Helping Long-Term Survivors of Hematopoietic Stem Cell Transplant Cope With Late Complications. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00799461	Patientenpopulation
262	Fundaci├│n de Investigaci├│n Biom├®dica - Hospital Universitario de La Princesa Haematology Service. 2011 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: Maintenance Treatment of Multiple Myeloma (MM) After Autologous Peripheral Blood Transplant (PBSCT) Using Polyethylene Glycol alpha2B Interpheron (PEG-INTRON). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01325896	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
263	Genentech I. 2011 Dez 13. ClinicalTrials.gov: A Study of Bevacizumab in Combination With Bortezomib in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (AMBER). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00473590	Patientenpopulation
264	Genentech I. 2017 Apr 13. ClinicalTrials.gov: A Study of Obinutuzumab [RO5072759 (GA101)] in Combination With CHOP Chemotherapy in Patients With Previously Untreated Advanced Diffuse Large B-Cell Lymphoma (GATHER). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01414855	Patientenpopulation
265	Genta Incorporated National Cancer Institute (NCI). 2014 Jan 3. ClinicalTrials.gov: Dexamethasone With or Without Oblimersen in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017602	Patientenpopulation
266	Genzyme aSCS. 2014 Feb 10. ClinicalTrials.gov: AMD3100 (Plerixafor) With G-CSF in Poor Mobilizing Adult Patients Who Previously Failed Hematopoietic Stem Cell (HSC) Collection/Attempts. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00396331	Patientenpopulation
267	Genzyme aSCS. 2014 Feb 10. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Safety and Efficacy of the Addition of AMD3100 to a G-CSF Mobilization Regimen in Patients With Lymphoma (NHL and HD) and Multiple Myeloma (MM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00665314	Intervention
268	Genzyme aSCS. 2015 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: A Multi-centre, Open Label, Single-arm Study Intended to Further Investigate the Safety and Efficacy of Plerixafor as a Front-line Mobilisation Agent in Combination With G-CSF in Patients With Lymphoma or MM (Multiple Myeloma). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00838357	Intervention
269	Genzyme aSCS. 2016 Aug 22. ClinicalTrials.gov: Efficacy Study of ZD6474 to Treat Multiple Myeloma Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00047788	Intervention
270	Georgetown University Celgene Corporation. 2014 Aug 4. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide Following Fludarabine/Rituximab (FR) in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00860457	Patientenpopulation
271	Geron Corporation. 2016 Apr 13. ClinicalTrials.gov: Open Label Study With Imetelstat to Determine Effect of Imetelstat in Patients w/ Previously Treated Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01242930	Intervention
272	Gesellschaft fur Medizinische Innovation ÔÇô Hamatologie und Onkologie mbH. 2017 Feb 17. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide/Low-dose Dexamethasone in Combination With Continuous Oral Cyclophosphamide Compared to Lenalidomide/Low-dose Dexamethasone Combined With Single Cyclophosphamide Doses IV in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01019174	Patientenpopulation
273	Gilead Sciences. 2013 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Efficacy Study of CYT997 in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00664378	Intervention
274	Gilead Sciences. 2014 Jan 3. ClinicalTrials.gov: A Trial of GS-9219 in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL), Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) or Multiple Myeloma (MM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00499239	Intervention
275	GlaxoSmithKline. 2012 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: A Study of GSK2110183 in Subjects With Proteasome Inhibitor Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01445587	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
276	GlaxoSmithKline. 2017 Jan 16. ClinicalTrials.gov: Pazopanib (GW786034) In Subjects With Relapsed Or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00256880	Intervention
277	Gleneagles Hospital Singapore General Hospital National Cancer Centre STTSHSNUHAMCSMCCNUHCMCV. 2011 Jul 19. ClinicalTrials.gov: Higher Frequency Zoledronic Acid in the Treatment of Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00263484	Intervention
278	Gruppo Italiano Studio Linfomi. 2013 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Study of Bendamustine, Lenalidomide and Low-dose Dexamethasone, for the Treatment of Patients With Relapsed Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01686386	Intervention
279	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Celgene. 2017 Apr 18. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide in Combination With High Dose Dexamethasone and Oral Cyclophosphamide. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01432600	Patientenpopulation
280	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Celgene Corporation. 2015 Sep 1. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide in Comb w/Rituximab for Pts w/CD5+/CD20+ Hem Malignancies Who Relapse/Progress After Rituximab. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00609869	Patientenpopulation
281	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Celgene Corporation Ortho Biotech Clinical Affairs LLC. 2013 Dez 16. ClinicalTrials.gov: Pegylated Liposomal Doxorubicin, Low Freq Dexamethasone & Revlimid (Dd-R) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00617591	Patientenpopulation
282	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Karyopharm Therapeutics Inc. 2017 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Selinexor (KPT-330) and Liposomal Doxorubicin For Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02186834	Intervention
283	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Millennium Pharmaceuticals I. 2017 Jan 20. ClinicalTrials.gov: Bortezomib Followed by High-Dose Melphalan and Bortezomib as Conditioning Regimen for Tandem Stem Cell Transplants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00307086	Intervention
284	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Millennium Pharmaceuticals INCIN. 2013 Nov 21. ClinicalTrials.gov: A Combination of Zarnestra With Velcade for Patients With Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00361088	Patientenpopulation
285	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute National Cancer Institute (NCI). 2012 Okt 24. ClinicalTrials.gov: Bone Marrow Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005797	Intervention
286	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute National Cancer Institute (NCI). 2012 Okt 24. ClinicalTrials.gov: Donor Bone Marrow Transplant in Treating Patients With Leukemia, Lymphoma, or Nonmalignant Hematologic Disorders. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005622	Intervention
287	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute National Cancer Institute (NCI). 2012 Dez 10. ClinicalTrials.gov: Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Severe Aplastic Anemia or Rejection of Previous Bone Marrow Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005852	Intervention
288	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute National Cancer Institute (NCI). 2012 Dez 10. ClinicalTrials.gov: Removal of T Cells to Prevent Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing Bone Marrow Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005641	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
289	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health (NIH). 2012 Okt 22. ClinicalTrials.gov: Phase II Evaluation of FTase Inhibitor (FTI)in Treatment of Advanced Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00012350	Intervention
290	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute National Cancer Institute (NCI) Parke-Davis. 2012 Sep 21. ClinicalTrials.gov: CI-994 in Treating Patients With Advanced Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005624	Intervention
291	H.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Novartis Pharmaceuticals. 2017 Feb 21. ClinicalTrials.gov: Panobinostat (LBH589): Multiple Myeloma - Autologous Hematopoietic Cell Transplantation (HCT). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02722941	Intervention
292	Hackensack University Medical Center. 2015 Aug 20. ClinicalTrials.gov: A Study of Carfilzomib, Lenalidomide, Vorinostat, and Dexamethasone in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01297764	Intervention
293	Hackensack University Medical Center. 2016 Aug 15. ClinicalTrials.gov: Study of Combined Check Point Inhibition After Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients at High Risk for Post-transplant Recurrence. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02681302	Patientenpopulation
294	Hackensack University Medical Center Genentech I. 2013 Sep 4. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Bevacizumab and Bortezomib in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00464178	Intervention
295	Hackensack University Medical Center Merck Sharp & Dohme Corp.. 2015 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Vorinostat,Lenalinomide and Dexamethasone in Multiple Myeloma Refractory to Previous Lenalinomide Containing Regimens. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01502085	Intervention
296	Hackensack University Medical Center Onyx Therapeutics I. 2015 Aug 21. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Carfilzomib in Relapsed Waldenstr├Âm's Macroglobulinemia (WM) IST-CAR-531. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01813227	Intervention
297	Henrik Gregersen Nordic Myeloma Study Group Aalborg Universitetshospital. 2015 Okt 7. ClinicalTrials.gov: Study of Carfilzomib in Multiple Myeloma Relapsed After High-dose Melphalan With Autologous Stem Cell Support. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02572492	Patientenpopulation
298	Herbert Irving Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2013 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Chemotherapy Plus Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients Who Have Multiple Myeloma or Primary Systemic Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00007995	Intervention
299	Herbert Irving Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2013 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Umbilical Cord Blood and Placental Blood Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer or Aplastic Anemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008164	Intervention
300	Herbert Irving Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2014 Jan 3. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy Followed by Donor Bone Marrow Transplant or Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer or Genetic Disorders. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008307	Intervention
301	Herbert Irving Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2014 Jan 9. ClinicalTrials.gov: Doxorubicin Hydrochloride Liposome, Melphalan, and Bortezomib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Stage I, Stage II, or Stage III Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00334932	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
302	Herlev Hospital Odense University Hospital. 2011 Jan 6. ClinicalTrials.gov: Vaccination With Peptides From Anti-apoptotic Proteins in Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01272466	Intervention
303	Hoag Memorial Hospital Presbyterian Cancer Biotherapy Research Group. 2011 Mai 10. ClinicalTrials.gov: Interleukin-2 Plus Interferon Alfa in Treating Adults With Metastatic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002504	Intervention
304	Hoffmann-La Roche. 2013 Nov 5. ClinicalTrials.gov: A Long-term Extension Study of Tocilizumab (Myeloma Receptor Antibody [MRA]) in Patients With Rheumatoid Arthritis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00721123	Patientenpopulation
305	Hoffmann-La Roche. 2014 Jun 6. ClinicalTrials.gov: A Study of Avastin (Bevacizumab) in Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02079519	Patientenpopulation
306	Hospital Universitari Vall d'Hebron Research Institute. 2014 Apr 3. ClinicalTrials.gov: Study Assessing Safety and Efficiency of the Lenalidomide and Dexamethasone Combination in Patients With Chronic Lymphatic Leukemia (CLL) Relapsing or Resistant to Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01246557	Patientenpopulation
307	Human Genome Sciences Inc.. 2013 Aug 1. ClinicalTrials.gov: Study of Mapatumumab in Combination With Bortezomib (Velcade) and Bortezomib Alone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00315757	Intervention
308	Immune Control National Cancer Institute (NCI). 2013 Nov 5. ClinicalTrials.gov: Fluphenazine in Treating Patients With Refractory Advanced Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00335647	Intervention
309	Immunomedics I. 2012 Okt 3. ClinicalTrials.gov: Phase I/II Study of hLL1 in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00421525	Intervention
310	Immunomedics I. 2015 Okt 9. ClinicalTrials.gov: A Study of hLL1-DOX (Milatuzumab-Doxorubicin Antibody-Drug Conjugate) in Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01101594	Intervention
311	Immunovative Therapies L. 2015 Apr 1. ClinicalTrials.gov: Bioengineered Allogeneic Immune Cells (AlloStim) Not Requiring HLA Donor Match Alternative to Allogeneic Transplant for Blood Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00861965	Intervention
312	Immunovative Therapies LHMO. 2015 Feb 19. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II Study of Mis-Matched Immune Cells (AlloStim) in Patients With Advanced Hematological Malignancy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00558675	Intervention
313	Incyte Corporation. 2012 Jun 5. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine the Effect and Safety of an Oral Janus Kinase 2 (JAK2)-Inhibitor (Ruxolitinib; INBC018424) in Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00639002	Intervention
314	Incyte Corporation. 2017 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Study of INCB053914 in Subjects With Advanced Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02587598	Intervention
315	Institut Cancerologie de l'Ouest. 2016 Aug 30. ClinicalTrials.gov: Phase 1-2 Study of Total Bone Marrow Irradiation With Helicoidal Tomotherapy in 1st Myeloma Relapse. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01794572	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
316	Institut Curie Intergroupe Francophone du Myelome Celgene Corporation. 2017 Mai 9. ClinicalTrials.gov: 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02244125	Intervention
317	Institut Paoli-Calmettes National Cancer Institute (NCI). 2010 Jan 27. ClinicalTrials.gov: Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematological Cancer or Other Disorders. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00740467	Intervention
318	Institut Paoli-Calmettes National Cancer Institute (NCI). 2011 Mai 13. ClinicalTrials.gov: Fludarabine, Busulfan, Antithymocyte Globulin, and Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma That Has Not Responded to Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00802568	Intervention
319	Institut Paoli-Calmettes National Cancer Institute (NCI). 2011 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Fludarabine, Busulfan, and Antilymphocyte Globulin Followed by Donor Stem Cell Transplant in Treating Older Patients With Hematological Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00806767	Intervention
320	INSYS Therapeutics Inc National Cancer Institute (NCI). 2014 Jan 14. ClinicalTrials.gov: Fentanyl Sublingual Spray in Treating Patients With Breakthrough Cancer Pain. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00538850	Intervention
321	Intergroupe Francophone du Myelome. 2012 Mrz 28. ClinicalTrials.gov: Study of Bendamustine, Velcade and Dexamethasone in the Treatment of Elderly Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01045681	Intervention
322	Intergroupe Francophone du Myelome HOVON - Dutch Haemato-Oncology Association Janssen Research & Development LLC. 2016 Mai 31. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Daratumumab in Transplant Eligible Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02541383	Patientenpopulation
323	IRCCS Centro di Riferimento Oncologico della Basilicata Celgene Corporation. 2012 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide and Dexamethasone in Primary Plasma Cell Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01553357	Patientenpopulation
324	IRCCS San Raffaele. 2009 Aug 10. ClinicalTrials.gov: Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Treosulfan Based Conditioning Prior to Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00598624	Patientenpopulation
325	Italfarmaco. 2013 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Phase II High Pulse Dose Clinical Trial of Orally Administered ITF2357 In Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00792506	Intervention
326	James Graham Brown Cancer Center. 2013 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Simvastatin for Relapsed/Refractory Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01332617	Intervention
327	Janssen Pharmaceutica N.V. B. 2012 Jun 11. ClinicalTrials.gov: Retrospective Survey of Re-treatment With Bortezomib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01524445	Patientenpopulation
328	Janssen Pharmaceutical K.K.. 2011 Mai 16. ClinicalTrials.gov: A Japan Phase I/II Study of Bortezomib in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00752518	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
329	Janssen Pharmaceutical K.K.. 2011 Mai 16. ClinicalTrials.gov: An Extension Study to Provide Bortezomib to Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Previously Participated in a Bortezomib Phase I/II Study and Who May Benefit From Re-Treatment With or Continuation of Bortezomib Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00216697	Patientenpopulation
330	Janssen Research & Development LLC. 2014 Nov 17. ClinicalTrials.gov: A Study to Compare CNTO 328 (Anti-IL-6 Monoclonal Antibody) and VELCADE-Melphalan-Prednisone (VMP) With VMP Alone in Previously Untreated Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00911859	Patientenpopulation
331	Janssen Research & Development LLC. 2015 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Study of DOXIL/CAELYX (Pegylated Liposomal Doxorubicin) and VELCADE (Bortezomib) or VELCADE Monotherapy for the Treatment of Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00103506	Patientenpopulation
332	Janssen Research & Development LLC. 2017 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Daratumumab (HuMaxТ«-CD38) Safety Study in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00574288	Intervention
333	Janssen Research & Development LLC. 2017 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed and Relapsed-refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01615029	Patientenpopulation
334	Janssen Research & Development LLC. 2017 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: A Study of the Safety and Efficacy of CNTO 328 and Bortezomib to Bortezomib Alone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00401843	Patientenpopulation
335	Janssen Research & Development LLC. 2017 Mrz 24. 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. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01985126	Intervention
336	Janssen Research & Development LLC. 2017 Apr 4. ClinicalTrials.gov: A Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02076009	Patientenpopulation
337	Janssen Research & Development LLC. 2017 Mai 4. ClinicalTrials.gov: Addition of Daratumumab to Combination of Bortezomib and Dexamethasone in Participants With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02136134	Patientenpopulation
338	Janssen Research & Development LLC. 2017 Mai 4. ClinicalTrials.gov: Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone With Lenalidomide and Dexamethasone in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02252172	Patientenpopulation
339	Janssen Research & Development LLC. 2017 Mai 4. ClinicalTrials.gov: Study of Subcutaneous and Intravenous Velcade in Combination With Dexamethasone in Chinese Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811978	Patientenpopulation
340	Janssen Research & Development LLC. 2017 Jun 1. ClinicalTrials.gov: A Study of Combination of Daratumumab and Velcade (Bortezomib) Melphalan-Prednisone (DVMP) Compared to Velcade Melphalan-Prednisone (VMP) in Participants With Previously Untreated Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02195479	Patientenpopulation
341	Janssen Scientific Affairs L. 2017 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Velcade (Bortezomib) Consolidation After Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01539083	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
342	Janssen Scientific Affairs L. 2017 Mai 26. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Dara-CyBorD in Previously Untreated and Relapsed Subjects With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951819	Patientenpopulation
343	Janssen-Cilag B.V.. 2014 Jan 13. ClinicalTrials.gov: VALEO: A Post Authorization Study, Designed to Learn More About the Safety and Effectiveness of the Use of Bortezomib in the Netherlands. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00440765	Patientenpopulation
344	Janssen-Cilag B.V.. 2015 Apr 15. ClinicalTrials.gov: ADVANCE: An Observational Study To Determine Bortezomib Safety and Effectiveness at First Relapse After Participation In First Line HOVON-49/50 Clinical Studies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00440479	Patientenpopulation
345	Janssen-Cilag G.m.b.H. 2014 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Study of Bortezomib and Dexamethasone With or Without Cyclophosphamide in Patients With Relapsed or Not Controllable Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00813150	Patientenpopulation
346	Janssen-Cilag International NV. 2014 Feb 20. ClinicalTrials.gov: Velcade (Bortezomib), Adriamycin Dexamethasone (PAD) or Vincristine Adriamycin Dexamethasone in Second Line Treatment of Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00441168	Patientenpopulation
347	Janssen-Cilag International NV. 2014 Mai 9. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Study of Bortezomib Re-treatment in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00431769	Patientenpopulation
348	Janssen-Cilag International NV. 2015 Jan 14. ClinicalTrials.gov: Treatment With Velcade (Bortezomib) Plus Dexamethasone (VD) or VD Plus Cyclophosphamide or VD Plus Lenalidomide in Patients With Multiple Myeloma Stabilized After 4 Cycles of VD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00908232	Patientenpopulation
349	Janssen-Cilag International NV. 2017 Feb 16. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Optimized Retreatment and Prolonged Therapy With Bortezomib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910987	Patientenpopulation
350	Janssen-Cilag Pty Ltd. 2014 Mai 7. ClinicalTrials.gov: A Study of Efficacy of Treatment With Bortezomib (in Combination With Doxorubicin and Dexamethasone) in Previously Untreated Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00872521	Patientenpopulation
351	Janssen-Ortho Inc. C. 2011 Jun 7. ClinicalTrials.gov: A Study Assessing Safety and Effectiveness of BORTEZOMIB Combination Therapy (Bortezomib + Doxorubicin Hydrochloride + Dexamethasone) in Previously Untreated Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00561743	Patientenpopulation
352	Janssen-Ortho Inc. C. 2013 Sep 25. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Study of Bortezomib in Participants Previously Treated for Multiple Myeloma With Limited Kidney Function. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00718640	Patientenpopulation
353	Jennifer Amengual Columbia University. 2017 Feb 14. ClinicalTrials.gov: Pralatrexate + Romidepsin in Relapsed/Refractory Lymphoid Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01947140	Intervention
354	Jiangsu Simcere Pharmaceutical Co. L. 2016 Okt 31. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Pomalidomide in Combination With Low-dose Dexamethasone in Chinese Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02916420	keine Ergebnisse

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
355	John E.Levine Biogen Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2017 Jan 31. ClinicalTrials.gov: Multicenter Study Of Natalizumab Plus Standard Steroid Treatment For High Risk Acute Graft-Versus-Host Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02133924	Patientenpopulation
356	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLC. 2015 Apr 2. ClinicalTrials.gov: A Study of Bortezomib and Pegylated Liposomal Doxorubicin in Patients With Relapsed Multiple Myeloma Previously Treated With Bortezomib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00706953	Patientenpopulation
357	Johnson & Johnson Taiwan Ltd. 2013 Mrz 28. ClinicalTrials.gov: A Post-Approval Pharmacokinetic Study of Bortezomib in Participants With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01801436	Patientenpopulation
358	Jonsson Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2012 Okt 3. ClinicalTrials.gov: Epoetin Alfa in Treating Patients With Anemia Who Are Undergoing Chemotherapy for Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00255749	Patientenpopulation
359	Jonsson Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2013 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Growth Factor to Prevent Oral Mucositis in Patients With Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004132	Intervention
360	Jonsson Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2015 Okt 1. ClinicalTrials.gov: Dalteparin to Prevent Complications in Cancer Patients Receiving Chemotherapy Through a Catheter. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006083	Intervention
361	Jonsson Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2015 Okt 1. ClinicalTrials.gov: Darbepoetin Alfa Compared With Epoetin Alfa in Treating Anemia in Patients Receiving Chemotherapy for Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00070382	Intervention
362	Karoline Krause Roche Pharma AG Charite University BG. 2017 Feb 9. ClinicalTrials.gov: Tocilizumab in Patients With Schnitzler's Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03046381	Patientenpopulation
363	Karolinska University Hospital. 2016 Mrz 24. ClinicalTrials.gov: Randomized Trial Comparing Lenalidomide With Low Dose Dexamethasone Versus Lenalidomide in Second Line Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01450215	Intervention
364	Karyopharm Therapeutics Inc. 2015 Sep 1. ClinicalTrials.gov: Study of Selinexor (KPT- 330), Lenalidomide, & Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02389543	Intervention
365	Karyopharm Therapeutics Inc. 2017 Mrz 28. ClinicalTrials.gov: Selinexor, Carfilzomib, and Dexamethasone Versus Placebo, Carfilzomib, and Dexamethasone in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02628704	Intervention
366	Karyopharm Therapeutics Inc. 2017 Mai 25. ClinicalTrials.gov: Bortezomib, Selinexor, and Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03110562	Patientenpopulation
367	Karyopharm Therapeutics Inc. 2017 Mai 25. ClinicalTrials.gov: Selinexor and Backbone Treatments of Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343042	Intervention
368	Karyopharm Therapeutics Inc. 2017 Mai 25. ClinicalTrials.gov: Study of the Safety, Tolerability and Efficacy of KPT-8602 in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02649790	Intervention
369	Karyopharm Therapeutics Inc. 2017 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Selinexor Treatment	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
	of Refractory Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336815	
370	Keryx / AOI Pharmaceuticals I. 2012 Feb 7. ClinicalTrials.gov: Safety & Efficacy Study of Perifosine + Bortezomib +/- Dexamethasone for Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00401011	Intervention
371	King Faisal Specialist Hospital & Research Center. 2016 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide and Low Dose Dexamethasone Versus Bortezomib, Lenalidomide and Low Dose Dexamethasone for Induction, in Patients With Previously Untreated Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01530594	Patientenpopulation
372	King's College Hospital NHS Trust. 2015 Sep 1. ClinicalTrials.gov: A Dose Escalation Study of the Combination of Lenalidomide (Revlimid┬«), Dexamethasone and Cyclophosphamide in Patients Refractory or Relapsing From Stable Disease With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00915408	Intervention
373	Korean Multiple Myeloma Working Party Celgene Corporation. 2006 Apr 28. ClinicalTrials.gov: PAD Combination Therapy Followed by Thal/Dex for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00319865	Patientenpopulation
374	Kyowa Hakko Kirin Pharma IKHKCLKKPDI. 2014 Dez 1. ClinicalTrials.gov: A Study of KW-2478 in Combination With Bortezomib in Subjects With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01063907	Intervention
375	Leeds Cancer Centre at St.James's University Hospital National Cancer Institute (NCI). 2013 Aug 9. ClinicalTrials.gov: High-Dose Melphalan and a Second Stem Cell Transplant or Low-Dose Cyclophosphamide in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma After Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00747877	Patientenpopulation
376	LifeTime Pharmaceuticals National Cancer Institute (NCI). 2013 Dez 17. ClinicalTrials.gov: Beta Alethine in Treating Patients With Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006466	Patientenpopulation
377	Loyola University. 2012 Okt 29. ClinicalTrials.gov: Bendamustine, Wkly Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01484626	Patientenpopulation
378	Ludwig-Maximilians - University of Munich. 2006 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Simvastatin as Inhibitor of Cell Adhesion Mediated Drug Resistance in Patients With Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00399867	Intervention
379	Lundbeck Canada Inc.. 2014 Okt 16. ClinicalTrials.gov: Bendamustine Hydrochloride (HCl) in Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma That Has Progressed During or Following Treatment With a Rituximab Regimen or Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500083	Patientenpopulation
380	M.D.Anderson Cancer Center. 2014 Jul 9. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib/SAHA Combined With High-Dose Gemcitabine/Busulfan/Melphalan With Autologous Stem Cell Transplant in Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02114502	Intervention
381	M.D.Anderson Cancer Center. 2017 Feb 24. ClinicalTrials.gov: Trial of ID-Specific Donor Vaccinated Lymphocyte Infusion for Patients With Myeloma Relapsing or Failing to Achieve a Complete Remission After an Allogenic Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174082	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
382	M.D.Anderson Cancer Center. 2017 Mai 3. ClinicalTrials.gov: High-Dose Gemcitabine, Busulfan and Melphalan With Hematopoietic-Cell Support for Patients With Poor-Risk Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01237951	Intervention
383	M.D.Anderson Cancer Center Celgene. 2016 Dez 28. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide, Thalidomide and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00966693	Intervention
384	M.D.Anderson Cancer Center Celgene. 2017 Apr 12. ClinicalTrials.gov: Study of Pomalidomide and Dexamethasone With Growth Factor Support in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946152	Intervention
385	M.D.Anderson Cancer Center Celgene Corporation. 2012 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Thalidomide for Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00038233	Intervention
386	M.D.Anderson Cancer Center Celgene Corporation. 2012 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Thalidomide-Dexamethasone for Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00038090	Intervention
387	M.D.Anderson Cancer Center Janssen Services L. 2015 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide/Bortezomib/Dexamethasone & CNTO 328 in Transplant Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01531998	Patientenpopulation
388	M.D.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2013 Feb 13. ClinicalTrials.gov: Antimicrobial Solution or Saline Solution in Maintaining Catheter Patency and Preventing Catheter-Related Blood Infections in Patients With Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01101412	Intervention
389	M.D.Anderson Cancer Center Novartis Pharmaceuticals. 2017 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Panobinostat Combined With High-Dose Gemcitabine/Busulfan/Melphalan With Autologous Stem Cell Transplant for Patients With Refractory/Relapsed Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02506959	Intervention
390	Maisonneuve-Rosemont Hospital. 2017 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Nonmyeloablative Allogeneic Stem Cell Transplant Followed by Bortezomib in High-risk Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02308280	Intervention
391	Maria Sklodowska-Curie Memorial Cancer Center IoO. 2016 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Dendritic Cell Vaccine in Treating Patients With Indolent B-Cell Lymphoma or Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00937183	Intervention
392	Martin PNCINFHCRC. 2013 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Mycophenolate Mofetil (MMF) for Treatment of Chronic Graft-versus-host Disease (GVHD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089141	Patientenpopulation
393	Masonic Cancer Center UoM. 2016 Nov 7. ClinicalTrials.gov: IL-15 Super Agonist ALT-803 to Treat Relapse Of Hematologic Malignancy After Allogeneic SCT. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01885897	Patientenpopulation
394	Masonic Cancer Center UoM. 2016 Nov 22. ClinicalTrials.gov: Antithymocyte Globulin, Clofarabine, and Rituximab in Treating Patients After an Unsuccessful Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00617929	Patientenpopulation
395	Masonic Cancer Center UoM. 2016 Dez 7. ClinicalTrials.gov: Myeloablative Umbilical Cord Blood Transplantation in Hematological Diseases. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00309842	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
396	Masonic Cancer Center UoM. 2017 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Reduced Intensity (RIC) Conditioning And Transplantation of HLA-Haploidentical Related Hematopoietic. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02988466	Intervention
397	Masonic Cancer Center UoM. 2017 Feb 17. ClinicalTrials.gov: Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplant for Germ Cell Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00432094	Intervention
398	Masonic Cancer Center UoM. 2017 Feb 17. ClinicalTrials.gov: Autologous Transplant for Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00177047	Intervention
399	Masonic Cancer Center UoM. 2017 Feb 17. ClinicalTrials.gov: Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Previously Treated Lymphoma, Multiple Myeloma, or Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00612716	Intervention
400	Masonic Cancer Center UoM. 2017 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Treg Cell With IL-2 to Suppress aGVHD Umbilical Cord Blood Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02991898	Intervention
401	Masonic Cancer Center UoM. 2017 Mrz 9. ClinicalTrials.gov: Allo HSCT Using RIC for Hematological Diseases. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661035	Intervention
402	Masonic Cancer Center UoM. 2017 Mai 16. ClinicalTrials.gov: UCB Transplant for Hematological Diseases Using a Non Myeloablative Prep. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02722668	Intervention
403	Masonic Cancer Center UoMNCIN. 2012 Okt 9. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy and Total-Body Irradiation Before Donor Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With Advanced Hematologic Cancer, Metastatic Breast Cancer, or Kidney Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00365287	Intervention
404	Masonic Cancer Center UoMNHLaBIN. 2015 Okt 13. ClinicalTrials.gov: Donor Umbilical Cord Blood Transplant After Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, and Total-Body Irradiation in Treating Patients With High-Risk Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00963872	Intervention
405	Masonic Cancer Center UoMNIoHNNCIN. 2016 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Treg Cells for AGVHD in Non-myeloablative UCB Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02118311	Intervention
406	Massachusetts General Hospital. 2017 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: Reduced Intensity Double Umbilical Cord Blood Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01408563	Intervention
407	Massachusetts General Hospital Celgene Bristol-Myers Squibb Multiple Myeloma Research Consortium. 2017 Mai 23. ClinicalTrials.gov: A Study of Elotuzumab With Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone in Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718833	Intervention
408	Massachusetts General Hospital Dana-Farber Cancer Institute. 2016 Jul 22. ClinicalTrials.gov: Study of Unrelated Cord Blood Transplantation Using Tacrolimus and Sirolimus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00133367	Intervention
409	Mayo Clinic. 2015 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Plerixafor in Treating Patients With Multiple Myeloma Previously Treated With Lenalidomide and Planning to Undergo Autologous Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00998049	Patientenpopulation
410	Mayo Clinic. 2016 Apr 18. ClinicalTrials.gov: Aurora A Kinase Inhibitor MLN8237 and Bortezomib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01034553	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
411	Mayo Clinic. 2016 Apr 18. ClinicalTrials.gov: Bortezomib Before Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00995059	Intervention
412	Mayo Clinic. 2016 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Bendamustine Hydrochloride, Lenalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01049945	Patientenpopulation
413	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2011 Mai 10. ClinicalTrials.gov: Bevacizumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482495	Intervention
414	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2011 Mai 10. ClinicalTrials.gov: High-Dose Melphalan, Total-Body Irradiation, and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Multiple Myeloma in First Relapse. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002630	Intervention
415	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2011 Mai 10. ClinicalTrials.gov: Samarium Sm 153 Lexidronam Pentasodium and Bortezomib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00478075	Intervention
416	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2011 Mai 13. ClinicalTrials.gov: Darbepoetin Alfa With or Without Iron in Treating Anemia Caused By Chemotherapy in Patients With Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00661999	Patientenpopulation
417	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2011 Mai 13. ClinicalTrials.gov: Everolimus in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00618345	Intervention
418	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2011 Mai 13. ClinicalTrials.gov: Interferon-gamma or Aldesleukin and Vaccine Therapy in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00616720	Intervention
419	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2011 Mai 13. ClinicalTrials.gov: Samarium Sm 153 Lexidronam Pentasodium and High-Dose Melphalan in Treating Patients With Multiple Myeloma Undergoing Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00602706	Patientenpopulation
420	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2012 Mrz 7. ClinicalTrials.gov: Sorafenib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00687674	Intervention
421	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2016 Apr 19. ClinicalTrials.gov: CC-4047 and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma or Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00558896	Patientenpopulation
422	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2016 Aug 19. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib and Melphalan Before Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01842308	Patientenpopulation
423	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2016 Sep 12. ClinicalTrials.gov: Ixazomib in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma That Is Not Refractory to Bortezomib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01415882	Patientenpopulation
424	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2016 Okt 10. ClinicalTrials.gov: Samarium Sm 153 Lexidronam Pentasodium Combined With Zoledronic Acid or Pamidronate in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma and Bone Pain. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482378	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
425	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2016 Nov 17. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide or Lenalidomide and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With Lenalidomide. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01794039	Patientenpopulation
426	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2016 Dez 15. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib and Dexamethasone in Treating Patients With Multiple Myeloma Who Previously Underwent a Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01812720	Patientenpopulation
427	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2016 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Epoetin Alfa or Darbepoetin Alfa in Treating Patients With Anemia Caused by Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00416624	Patientenpopulation
428	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2016 Dez 20. ClinicalTrials.gov: Anti-thymocyte Globulin and Melphalan in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00635024	Intervention
429	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2016 Dez 20. ClinicalTrials.gov: Ixazomib Citrate, Cyclophosphamide, and Dexamethasone in Treating Patients With Previously Untreated Symptomatic Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01864018	Patientenpopulation
430	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2016 Dez 20. ClinicalTrials.gov: Paclitaxel Albumin-Stabilized Nanoparticle Formulation in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646762	Intervention
431	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2017 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Vaccine Therapy With or Without Cyclophosphamide in Treating Patients With Recurrent or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00450814	Intervention
432	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2017 Feb 13. ClinicalTrials.gov: Bortezomib, Melphalan, and Total-Body Irradiation Before Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01936090	Intervention
433	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2017 Mrz 16. ClinicalTrials.gov: Idasanutlin, Ixazomib Citrate, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02633059	Intervention
434	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2017 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01212952	Intervention
435	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2017 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: SMAC Mimetic LCL161 Alone or With Cyclophosphamide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01955434	Intervention
436	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2017 Mrz 28. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide, Ixazomib Citrate, and Dexamethasone in Treating Patients With Previously Treated Multiple Myeloma or Plasma Cell Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02547662	Intervention
437	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2017 Mai 8. ClinicalTrials.gov: R-(-)-Gossypol Acetic Acid With Lenalidomide and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed Symptomatic Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02697344	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
438	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2017 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Ibrutinib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Multiple Myeloma Ineligible for Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03015792	Intervention
439	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI). 2017 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Panobinostat and Everolimus in Treating Patients With Recurrent Multiple Myeloma, Non-Hodgkin Lymphoma, or Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00918333	Intervention
440	Mayo Clinic National Cancer Institute (NCI) Novartis Pharmaceuticals. 2017 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Sonidegib and Lenalidomide After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02086552	Patientenpopulation
441	Mayo Clinic University of Iowa. 2016 Dez 20. ClinicalTrials.gov: Sorafenib and Everolimus in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma or Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00474929	Intervention
442	Medical College of Wisconsin. 2017 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Propylene Glycol-Free Melphalan HCl (EVOMELA┬«) in Combination With Fludarabine and Total Body Irradiation Based Reduced Intensity Conditioning for Haploidentical Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03159702	Intervention
443	Medical College of Wisconsin National Cancer Institute (NCI). 2013 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Light-Emitting Diode Therapy in Preventing Mucositis in Children Receiving Chemotherapy With or Without Radiation Therapy Before Bone Marrow Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036712	Intervention
444	Medical College of Wisconsin National Cancer Institute (NCI). 2014 Jan 3. ClinicalTrials.gov: Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Multiple Myeloma or Other B-cell Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003163	Intervention
445	Medical Research Council National Cancer Institute (NCI). 2013 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy and Interferon Alfa With or Without Bone Marrow or Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002599	Intervention
446	Medical University of South Carolina. 2016 Jun 8. ClinicalTrials.gov: Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation With Reduced Intensity Pre-transplant Conditioning for the Treatment of High-risk Hematological Malignancies (V3). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01139164	Intervention
447	Meletios A.Dimopoulos European Myeloma Network University of Athens. 2014 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Bortezomib, Dexamethasone, and Rituximab in Previously Untreated Patients With Waldenstrom's Macroglobulinemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01046006	Patientenpopulation
448	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2017 Jan 9. ClinicalTrials.gov: HLA-Compatible Related or Unrelated Donors With CD34+ Enriched, T-cell Depleted Peripheral Blood Stem Cells Isolated by the CliniMACS System in the Treatment of Patients With Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01119066	Intervention
449	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Amgen. 2017 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: Infusional Carfilzomib in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01351623	Intervention [b]

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
450	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Celgene Corporation. 2015 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide Therapy In Previously Untreated, Advanced Stage Follicular Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01180569	Patientenpopulation
451	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. 2016 Dez 16. ClinicalTrials.gov: Autologous Stem Cell Transplant With Pomalidomide (CC-4047┬«) Maintenance Versus Continuous Clarithromycin/ Pomalidomide / Dexamethasone Salvage Therapy in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01745588	Patientenpopulation
452	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Cephalon. 2017 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Bendamustine HCL in Relapsed and Primary Refractory Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00705250	Intervention
453	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Exelixis. 2017 Feb 8. ClinicalTrials.gov: Cabozantinib (XL184) in Patients With Relapsed or Refractory Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01866293	Intervention
454	Memorial Sloan Kettering Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2012 Dez 3. ClinicalTrials.gov: Melphalan, Fludarabine, and Alemtuzumab Followed by Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00027560	Intervention
455	Memorial Sloan Kettering Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2013 Jan 15. ClinicalTrials.gov: Melphalan, Thalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Newly Diagnosed, Previously Untreated Primary Systemic Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089167	Patientenpopulation
456	Memorial Sloan Kettering Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2013 Jan 17. ClinicalTrials.gov: Caspofungin Acetate Compared With Amphotericin B Liposomal in Treating Patients With Persistent Fever and Neutropenia Following Cancer Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008359	Patientenpopulation
457	Memorial Sloan Kettering Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2013 Jan 17. ClinicalTrials.gov: St. John's Wort in Relieving Fatigue in Patients Undergoing Chemotherapy or Hormone Therapy for Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005805	Patientenpopulation
458	Memorial Sloan Kettering Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2013 Jun 20. ClinicalTrials.gov: Phenylbutyrate Plus Azacitidine in Treating Patients With Acute Myeloid Leukemia, Myelodysplasia, Non-Hodgkin's Lymphoma, Multiple Myeloma, Non-small Cell Lung Cancer, or Prostate Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006019	Patientenpopulation
459	Memorial Sloan Kettering Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2013 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Leukemia or Myelodysplastic Syndrome. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002502	Intervention
460	Memorial Sloan Kettering Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2013 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Epoetin Alfa in Treating Anemia in Patients With Lymphoma, Chronic Lymphocytic Leukemia, or Multiple Myeloma and Anemia Caused By Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003341	Patientenpopulation
461	Memorial Sloan Kettering Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2015 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide and Rituximab in Treating Patients With Recurrent and/or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00567229	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
462	Memorial Sloan Kettering Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2015 Dez 16. ClinicalTrials.gov: Bortezomib, Doxorubicin Hydrochloride Liposome, and Dexamethasone Followed by Thalidomide and Dexamethasone With or Without Bortezomib in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00458705	Patientenpopulation
463	Memorial Sloan Kettering Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2016 Jun 29. ClinicalTrials.gov: Melphalan and Autologous Stem Cell Transplant Followed By Bortezomib and Dexamethasone in Treating Patients With Previously Untreated Systemic Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00458822	Patientenpopulation
464	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Otsuka America Pharmaceutical Ludwig Institute for Cancer Research. 2017 Jan 6. ClinicalTrials.gov: Busulfan, Melphalan, Fludarabine and T-Cell Depleted Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Followed by Post Transplantation Donor Lymphocyte Infusions. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01131169	Intervention
465	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Saint Francis/Mount Sinai Regional Cancer Center Weill Medical College of Cornell University University of Nebraska Celgene Corporation Biologics I. 2016 Dez 12. ClinicalTrials.gov: Romidepsin in Combination With Lenalidomide in Adults With Relapsed or Refractory Lymphomas and Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01755975	Intervention
466	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Swedish Orphan Biovitrum. 2017 Mai 18. ClinicalTrials.gov: Palifermin With Leuprolide Acetate for the Promotion of Immune Recovery Following Total Body Irradiation Based T-Cell Depleted Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01746849	Intervention
467	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2015 Aug 20. ClinicalTrials.gov: Study of Vorinostat (MK-0683) an HDAC Inhibitor, or Placebo in Combination With Bortezomib in Patients With Multiple Myeloma (MK-0683-088 AMN). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00773747	Patientenpopulation
468	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2016 Apr 22. ClinicalTrials.gov: Study of Vorinostat (MK0683), an HDAC Inhibitor, in Combination With Bortezomib in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (0683-095 AMJ). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00773838	Intervention
469	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2017 Mrz 7. ClinicalTrials.gov: Peginterferon [redacted]-2b as a Maintenance Therapy in Participants With Multiple Myeloma Who Responded to Induction Therapy (P01972-AM7). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00732641	Patientenpopulation
470	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2017 Jun 8. ClinicalTrials.gov: 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). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576977	keine Ergebnisse
471	Michaela Liedtke Celgene Corporation Stanford University. 2017 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Phase 1-2 Amrubicin in Combo With Lenalidomide + Weekly Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01355705	Intervention
472	Michele Cavo Janssen-Cilag S.p.A.Azienda Ospedaliera Universitaria di Bologna Policlinico S.Orsola Malpighi. 2012 Jul 19. ClinicalTrials.gov: VELCADE-Thalidomide-Dexamethasone (VTD) vs Thalidomide-Dexamethasone (TD) Incorporated Into Double Autotransplantation for Untreated Multiple Myeloma (MM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01134484	Patientenpopulation
473	Millennium Pharmaceuticals I. 2007 Feb 13. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess Two Different Strategies of Combining Dexamethasone and VELCADE. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00063791	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
474	Millennium Pharmaceuticals I. 2008 Feb 7. ClinicalTrials.gov: Evaluation of VELCADE Given as Retreatment to Multiple Myeloma Patients for Efficacy, Safety and Tolerability. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00257114	Patientenpopulation
475	Millennium Pharmaceuticals I. 2012 Jan 12. ClinicalTrials.gov: A Study of PS-341 Given to Patients With Multiple Myeloma Who Experienced Progressive Disease After Receiving Dexamethasone in M34101-039. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00063726	Patientenpopulation
476	Millennium Pharmaceuticals I. 2012 Jan 12. ClinicalTrials.gov: PS-341 (VELCADEÔäó) Versus High-Dose Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00048230	Patientenpopulation
477	Millennium Pharmaceuticals I. 2014 Mrz 28. ClinicalTrials.gov: Velcade,Thalidomide, and Dexamethasone Versus Velcade and Dexamethasone Versus Velcade, Melphalan, and Prednisone. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00507416	Patientenpopulation
478	Millennium Pharmaceuticals I. 2016 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Study of Oral IXAZOMIB in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01383928	Patientenpopulation
479	Millennium Pharmaceuticals IJ&JPR&DLLC. 2009 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: VELCADE/Melphalan/Prednisone Versus Melphalan/Prednisone in Patients With Previously Untreated Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00111319	Patientenpopulation
480	Millennium Pharmaceuticals IJ&JPR&DLLC. 2011 Okt 6. ClinicalTrials.gov: A Study of Subcutaneous and Intravenous VELCADE in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00722566	Patientenpopulation
481	Millennium Pharmaceuticals IJ&JPR&DLLC. 2012 Jan 25. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Two Different Regimens of VELCADE in Combination With Dexamethasone, Thalidomide and Cyclophosphamide (VDT vs VDTC) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00531453	Patientenpopulation
482	Millennium Pharmaceuticals IJ&JPR&DLLC. 2013 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Phase 1/2 Study of VELCADE┬« in Combination With Other Drugs to Treat Previously Untreated Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00507442	Patientenpopulation
483	Millennium Pharmaceuticals IT. 2017 Jan 12. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study to Evaluate the Oral Combination of Ixazomib (MLN9708) With Cyclophosphamide and Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed or Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02046070	Intervention
484	Millennium Pharmaceuticals IT. 2017 Jan 16. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study Comparing Oral Ixazomib Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01564537	Patientenpopulation
485	Millennium Pharmaceuticals IT. 2017 Mai 26. ClinicalTrials.gov: An Efficacy Study Comparing Oral Ixazomib/Dexamethasone and Oral Pomalidomide/Dexamethasone in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03170882	keine Ergebnisse

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
486	Millennium Pharmaceuticals IT. 2017 Jun 5. ClinicalTrials.gov: An Effectiveness and Safety Study of Ixazomib in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone (IRD) in Participants With Multiple Myeloma Previously Receiving a Bortezomib-Based Triplet Induction Regimen (TOURMALINE MM-6). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03173092	Patientenpopulation
487	Millennium Pharmaceuticals IT. 2017 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Ixazomib Rollover Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924272	Patientenpopulation
488	Milton S.Hershey Medical Center. 2013 Jan 8. ClinicalTrials.gov: IGF-1 Inhibitor Pasireotide Lar in Combination With the m-TOR Inhibitor Everolimus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01234974	Intervention
489	Milton S.Hershey Medical Center. 2014 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Oncaspar/Doxil/Decadron in Patients With Refractory Lymphoid Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00837200	Intervention
490	Mirati Therapeutics Inc.. 2015 Jun 4. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of MGCD0103 (MG-0103) in Patients With Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00431873	Intervention
491	Molecular Partners AG. 2017 Mai 31. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Trial of MP0250 Plus Bortezomib + Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136653	Intervention
492	MorphoSys AG. 2017 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: A Phase I/IIa Study of Human Anti-CD38 Antibody MOR03087 (MOR202) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01421186	Intervention
493	Nanjing Legend Biotech Co.. 2017 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: LCAR-B38M-02 Cells in Treating Relapsed/Refractory (R/R) Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03090659	Intervention
494	Nantes University Hospital. 2009 Feb 4. ClinicalTrials.gov: IFM 2005-01: Velcade/Dexamethasone Versus Vincristine/Adriamycin (Doxorubicin)/Dexamethasone (VAD) for the Treatment of Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00200681	Patientenpopulation
495	Nantes University Hospital. 2015 Okt 6. ClinicalTrials.gov: Efficacy Study Comparing Velcade Dexamethasone Thalidomide Versus Velcade Cyclophosphamide Dexamethasone as Induction Treatment in the Initial Management of Multiple Myeloma (IFM2013-04). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01971658	Patientenpopulation
496	National Cancer Institute (NCI). 2013 Jan 4. ClinicalTrials.gov: Sorafenib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00253578	Intervention
497	National Cancer Institute (NCI). 2013 Jan 15. ClinicalTrials.gov: Flavopiridol in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00047203	Intervention
498	National Cancer Institute (NCI). 2013 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy With or Without High Dose Cyclophosphamide and Recombinant Interferon Alfa-2b in Treating Patients With Previously Untreated Stage I-III Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002556	Patientenpopulation
499	National Cancer Institute (NCI). 2013 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Voriconazole in Preventing Fungal Infections in Children With Neutropenia After Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00066599	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
500	National Cancer Institute (NCI). 2013 Jun 19. ClinicalTrials.gov: Vaccine Therapy in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019097	Intervention
501	National Cancer Institute (NCI). 2013 Okt 7. ClinicalTrials.gov: Tipifarnib and Bortezomib in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00243035	Intervention
502	National Cancer Institute (NCI). 2013 Okt 10. ClinicalTrials.gov: Temsirolimus in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079456	Intervention
503	National Cancer Institute (NCI). 2014 Apr 9. ClinicalTrials.gov: Bevacizumab, Lenalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Stage II or Stage III Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00410605	Intervention
504	National Cancer Institute (NCI). 2014 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Sunitinib in Treating Patients With Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00514137	Intervention
505	National Cancer Institute (NCI). 2014 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Dinaciclib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01096342	Intervention
506	National Cancer Institute (NCI). 2014 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Melphalan and Dexamethasone With or Without Bortezomib in Treating Patients With Previously Untreated Systemic Light-Chain Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01078454	Patientenpopulation
507	National Cancer Institute (NCI). 2015 Jan 5. ClinicalTrials.gov: Bortezomib, Liposomal Doxorubicin Hydrochloride, Dexamethasone, and Cyclophosphamide in Treating Patients With Multiple Myeloma That Relapsed After Autologous Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01078441	Patientenpopulation
508	National Cancer Institute (NCI). 2015 Jan 9. ClinicalTrials.gov: Obatoclax and Bortezomib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00719901	Intervention
509	National Cancer Institute (NCI). 2015 Mrz 12. ClinicalTrials.gov: Tivantinib in Treating Patients With Relapsed, or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01447914	Intervention
510	National Cancer Institute (NCI). 2015 Mrz 16. ClinicalTrials.gov: FR901228 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00066638	Intervention
511	National Cancer Institute (NCI). 2015 Jun 23. ClinicalTrials.gov: Bortezomib and Dexamethasone With or Without Lenalidomide in Treating Patients With Multiple Myeloma Previously Treated With Dexamethasone. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00522392	Patientenpopulation
512	National Cancer Institute (NCI). 2015 Jul 24. ClinicalTrials.gov: AZD6244 (Selumetinib) in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01085214	Intervention
513	National Cancer Institute (NCI). 2015 Jul 28. ClinicalTrials.gov: Aflibercept for Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00437034	Intervention
514	National Cancer Institute (NCI). 2015 Okt 14. ClinicalTrials.gov: Veliparib, Bendamustine Hydrochloride, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma, Multiple Myeloma, or Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01326702	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
515	National Cancer Institute (NCI). 2016 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Flavopiridol in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma or Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00112723	Intervention
516	National Cancer Institute (NCI). 2016 Okt 7. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide and Dexamethasone With or Without Bortezomib in Treating Patients With Previously Untreated Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00644228	Patientenpopulation
517	National Cancer Institute (NCI). 2017 Feb 27. ClinicalTrials.gov: RO4929097 After Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01251172	Intervention
518	National Cancer Institute (NCI). 2017 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide in Treating Patients With Multiple Myeloma Undergoing Autologous Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00114101	Patientenpopulation
519	National Cancer Institute (NCI). 2017 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Bortezomib and Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride in Treating Patients With Previously Untreated Symptomatic Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00088855	Patientenpopulation
520	National Cancer Institute (NCI). 2017 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Trametinib and Akt Inhibitor GSK2141795 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01989598	Intervention
521	National Cancer Institute (NCI). 2017 Jun 8. ClinicalTrials.gov: NCI-MATCH: Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465060	Intervention
522	National Cancer Institute (NCI) Celgene Corporation National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2017 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide Maintenance Therapy for Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01675141	Intervention
523	National Cancer Institute (NCI) Millennium Pharmaceuticals INIoHCCC. 2017 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Subcutaneous (SC) Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone for Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma; Followed by SC Bortezomib Maintenance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01647165	Intervention
524	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2014 Mrz 24. ClinicalTrials.gov: Chemotherapy, Stem Cell Transplantation and Donor and Patient Vaccination for Treatment of Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006184	Intervention
525	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2015 Aug 6. ClinicalTrials.gov: Pilot Study of Radiation-Enhanced Allogeneic Cell Therapy for Progressive Hematologic Malignancy After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00984165	Intervention
526	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2017 Apr 19. ClinicalTrials.gov: Modified Stem Cell Transplant Procedure to Treat Patients With Blood and Immune System Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00051311	Intervention
527	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2017 Mai 31. ClinicalTrials.gov: Donor Stem Cell Transplant With No or Low-Intensity Chemotherapy Using Sirolimus and Treated Immune Cells to Treat Blood and Lymph Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00074490	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
528	National Cheng-Kung University Hospital. 2009 Mai 5. ClinicalTrials.gov: Thalidomide and Tegafur/Uracil(UFUR) in the Treatment of Advanced Colorectal Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00890188	Patientenpopulation
529	National Heart LaBINBaMTCTNNCINNMDP. 2016 Aug 3. ClinicalTrials.gov: Stem Cell Transplantation in Individuals With Multiple Myeloma (BMT CTN 0102). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00075829	Intervention
530	National Heart LaBINNIoHCCC. 2015 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Stem Cell Transplantation and T-Cell Add-Back to Treat Bone Marrow Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079391	Intervention
531	National Heart LaBINNIoHCCC. 2017 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Experimental Bone Marrow Transplant Protocol. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00061581	Intervention
532	National Heart LaBINNIoHCCC. 2017 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Specialized Blood Cell Transplants for Cancers of the Blood and Bone Marrow. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003838	Intervention
533	National Heart LaBINNIoHCCC. 2017 Mai 12. ClinicalTrials.gov: The Role of Cyclosporine in Blood Cell Transplants With T-Cell Add-Back for Blood Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001873	Intervention
534	National Institutes of Health Clinical Center (CC) National Cancer Institute (NCI). 2012 Mrz 7. ClinicalTrials.gov: Ravuconazole in Preventing Fungal Infections in Patients Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00064311	Intervention
535	National Research Center for Hematology R. 2014 Okt 17. ClinicalTrials.gov: MSC and Cyclophosphamide for Acute Graft-Versus-Host Disease (aGVHD) Prophylaxis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02270307	Intervention
536	National University Hospital SC. 2016 Jun 6. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Toxicity Study of Pomalidomide and Dexamethasone in Patients Who Have Relapsed After Exposure to Lenalidomide and Bortezomib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02158702	Keine Ergebnisse
537	National University Hospital SCIMFI. 2017 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide-Cyclophosphamide-Dexamethasone (PCD) Versus Pomalidomide-Dexamethasone (PD) in Relapse or Refractory Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03143049	Keine Ergebnisse
538	National University Hospital SJLIMFI. 2017 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Daratumumab, Thalidomide and Dexamethasone in Relapse and/or Refractory Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03143036	Patientenpopulation
539	National University Hospital STAL&LGAIMFIC. 2017 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib Thalidomide and Dexamethasone in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140943	Intervention
540	NCIC Clinical Trials Group Canadian Cancer Trials Group. 2010 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide and Melphalan in Treating Patients With Previously Untreated Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00305812	Patientenpopulation
541	NCIC Clinical Trials Group Canadian Cancer Trials Group. 2011 Sep 27. ClinicalTrials.gov: Thalidomide and Prednisone Following Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006890	Intervention
542	NCIC Clinical Trials Group Canadian Cancer Trials Group. 2015 Nov 27. ClinicalTrials.gov: A Study of AT9283 in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01145989	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
543	NCIC Clinical Trials Group Canadian Cancer Trials Group. 2016 Nov 25. ClinicalTrials.gov: Treatment for Chronic Pain in Patients With Advanced Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003687	Intervention
544	New York University School of Medicine Celgene Corporation. 2017 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Phase I/II Trial of the Combination of Lenalidomide (Revlimid) and Nab-paclitaxel (Abraxane) in the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02075021	Intervention
545	New York University School of Medicine Cephalon. 2017 Apr 14. ClinicalTrials.gov: Bortezomib and Bendamustine to Treat Relapsed/Refractory Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01315873	Intervention
546	New York University School of Medicine Millennium Pharmaceuticals I. 2016 Jun 16. ClinicalTrials.gov: Chloroquine in Combination With VELCADE and Cyclophosphamide for Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01438177	Intervention
547	New York University School of Medicine National Cancer Institute (NCI). 2016 Jan 25. ClinicalTrials.gov: Romiplostim in Increasing Low Platelet Counts in Patients With Multiple Myeloma Receiving Chemotherapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01676961	Intervention
548	Nordic Myeloma Study Group. 2006 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Fludarabine Added to Induction Treatment in Untreated Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00382694	Patientenpopulation
549	Nordic Myeloma Study Group. 2011 Feb 8. ClinicalTrials.gov: Thalidomide Versus Bortezomib in Melphalan Refractory Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00602511	Patientenpopulation
550	Nordic Myeloma Study Group Janssen-Cilag Ltd.. 2010 Jun 17. ClinicalTrials.gov: Bortezomib and High-dose Melphalan at Myeloma Relapse. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00508209	Patientenpopulation
551	Nordic Myeloma Study Group Janssen-Cilag Ltd.. 2010 Jun 17. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Bortezomib Consolidation After High-dose Melphalan With Stem Cell Support in Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00417911	Intervention
552	Northside Hospital I. 2012 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: Umbilical Cord Blood (UCB) Transplant, Fludarabine, Melphalan, and Anti-thymocyte Globulin (ATG) in Treating Patients With Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00827099	Intervention
553	Northside Hospital IBaMTGoG. 2012 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Early Administration of ATG Followed by Cyclophosphamide, Busulfan and Fludarabine Before a Donor Stem Cell Transplant in Patients With Hematological Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00787761	Intervention
554	Northside Hospital IBaMTGoG. 2017 Jun 8. ClinicalTrials.gov: RIC Transplant Using Haplo Donors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581007	Intervention
555	Northside Hospital IMPI. 2017 Jun 8. ClinicalTrials.gov: Nonmyeloablative Haploidentical Transplant Followed by MLN9708. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169791	Intervention
556	Northwestern University. 2012 Mai 31. ClinicalTrials.gov: Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Breast Cancer or Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006225	Intervention
557	Northwestern University National Cancer Institute (NCI). 2012 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Tocladesine in Treating Patients With Recurrent or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004902	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
558	Northwestern University National Cancer Institute (NCI). 2012 Mai 31. ClinicalTrials.gov: Captopril in Treating Patients Undergoing Bone Marrow or Stem Cell Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004230	Intervention
559	Northwestern University National Cancer Institute (NCI). 2012 Mai 31. ClinicalTrials.gov: Melphalan Followed by Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004165	Intervention
560	Northwestern University National Cancer Institute (NCI). 2012 Mai 31. ClinicalTrials.gov: Peripheral Blood Lymphocyte Therapy to Prevent Lymphoproliferative Disorders Caused by Epstein-Barr Virus in Patients Who Have Undergone Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005606	Intervention
561	Northwestern University National Cancer Institute (NCI). 2012 Jun 8. ClinicalTrials.gov: Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Multiple Myeloma, Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia, or Agnogenic Myeloid Metaplasia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004181	Intervention
562	Norwegian University of Science and Technology The Research Council of Norway Nordic Myeloma Study Group G. 2014 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Thalidomide to Patients With Previously Untreated Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00218855	Patientenpopulation
563	Novartis. 2013 Feb 20. ClinicalTrials.gov: Zoledronate in Treating Patients With Solid Tumors That Have Spread to the Bone. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003884	Patientenpopulation
564	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2013 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of LBH589B in Adult Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00445068	Intervention
565	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2015 Jun 30. ClinicalTrials.gov: A Phase I-Ib/II Study to Determine the Maximum Tolerated Dose (MTD) of AUY922 Alone and in Combination With Bortezomib, With or Without Dexamethasone, in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00708292	Intervention
566	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2016 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Study of the Safety and Effectiveness of LGH447 and BYL719 in Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02144038	Intervention
567	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2016 Aug 17. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Panobinostat in Patients With Relapsed and Bortezomib-refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01083602	Intervention [b]
568	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2016 Nov 2. ClinicalTrials.gov: Panobinostat or Placebo With Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01023308	Patientenpopulation
569	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2016 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Panobinostat in Combination With Carfilzomib and Dexamethasone in Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02756663	Patientenpopulation
570	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2016 Nov 15. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of TKI258 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Patients, Who Are With or Without t(4;14) Chromosomal Translocation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01058434	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
571	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2017 Feb 20. ClinicalTrials.gov: Study in Patients With Untreated Multiple Myeloma and Renal Insufficiency. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01337752	Patientenpopulation
572	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2017 Feb 21. ClinicalTrials.gov: Study of BHQ880 in Patients With High Risk Smoldering Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01302886	Patientenpopulation
573	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2017 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: Safety, Efficacy, Dose-finding Study of a Monoclonal Antibody in Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00231166	Intervention
574	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2017 Mai 26. ClinicalTrials.gov: Panobinostat in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Japanese Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02290431	Patientenpopulation
575	Novartis Pharmaceuticals Novartis. 2017 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Panobinostat/Bortezomib/Dexamethasone in Relapsed or Relapsed-and-refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02654990	Patientenpopulation
576	NOXXON Pharma AG. 2015 Okt 5. ClinicalTrials.gov: NOX-A12 in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01521533	Intervention
577	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2015 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: Randomized Trial of Cryotherapy Duration Prior to High Dose Melphalan in Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653106	Intervention
578	OHSU Knight Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2012 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Arsenic Trioxide, Thalidomide, Dexamethasone, and Ascorbic Acid in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00227682	Intervention
579	OHSU Knight Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2012 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Donor Stem Cell Transplant or Donor White Blood Cell Infusions in Treating Patients With Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00281879	Intervention
580	OHSU Knight Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2017 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Busulfan, Fludarabine, and Total-Body Irradiation in Treating Patients Who Are Undergoing a Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00245037	Intervention
581	OHSU Knight Cancer Institute National Cancer Institute (NCI). 2017 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Moxifloxacin in Preventing Bacterial Infections in Patients Who Have Undergone Donor Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324324	Intervention
582	Oncoceutics I. 2017 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: Oral ONC201 in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02863991	Intervention
583	Oncopeptides AB. 2017 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Melflufen and Dexamethasone in Relapsed and/or Relapsed-Refractory Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897714	Intervention
584	Oncopeptides AB. 2017 Mai 11. ClinicalTrials.gov: A Study of Melflufen-dex or Pomalidomide-dex for RRMM Patients Refractory to Lenalidomide. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03151811	Keine Ergebnisse

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
585	Oncopeptides AB Precision Oncology. 2017 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: A Study of Melflufen in Combination With Dexamethasone in Relapsed Refractory Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02963493	Intervention
586	Oncotherapeutics. 2017 Apr 6. ClinicalTrials.gov: Combination Study for High Risk Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03104270	Patientenpopulation
587	Oncotherapeutics Amgen. 2017 Feb 27. ClinicalTrials.gov: Study of Carfilzomib for Multiple Myeloma Patients Who Are Relapsed/Refractory to Bortezomib-containing Treatments. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01365559	Patientenpopulation
588	Oncotherapeutics Celgene Corporation. 2015 Apr 13. ClinicalTrials.gov: Pegylated Liposomal Doxorubicin, Bortezomib, Dexamethasone and Lenalidomide for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01160484	Patientenpopulation
589	Oncotherapeutics Celgene Corporation. 2016 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide for Lenalidomide for Failures. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02188368	Patientenpopulation
590	Oncotherapeutics Celgene Corporation. 2016 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide, Dexamethasone and Pegylated Liposomal Doxorubicin for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01541332	Patientenpopulation
591	Oncotherapeutics Millennium Pharmaceuticals I. 2016 Nov 17. ClinicalTrials.gov: Subcutaneous (SC) Bortezomib-Regimens for Patients With RR MM Failing Prior IV Bortezomib-Containing Regimens. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01695330	Patientenpopulation
592	Oncotherapeutics Millennium: The Takeda Oncology Company. 2017 Feb 27. ClinicalTrials.gov: Ixazomib as a Replacement for Carfilzomib and Bortezomib for Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02206425	Patientenpopulation
593	Oncotherapeutics National Cancer Institute (NCI). 2013 Jul 9. ClinicalTrials.gov: Melphalan, Arsenic Trioxide, and Ascorbic Acid in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085345	Intervention
594	Oncotherapeutics Novartis. 2014 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Melphalan and Panobinostat (LBH589) for the Treatment of Patients With Recurrent Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00743288	Intervention
595	Oncotherapeutics Onyx Therapeutics I. 2016 Nov 17. ClinicalTrials.gov: Weekly 70 mg/m2 Carfilzomib for Multiple Myeloma Patients Refractory to 27 mg/m2 Carfilzomib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02294357	Intervention
596	Onxeo. 2015 Jul 7. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Belinostat in Combination With Bortezomib in Patients With Relapsed, Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00431340	Intervention
597	Onxeo. 2015 Jul 7. ClinicalTrials.gov: Clinical Trial of PXD101 in Patients With Advanced Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00131261	Intervention
598	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization I. 2014 Sep 23. ClinicalTrials.gov: IV Busulfan Plus Bortezomib Conditioning Regimen for Second Autologous Stem Cell Transplant in Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01009840	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
599	Ottawa Hospital Research Institute. 2015 Jul 23. ClinicalTrials.gov: Total Marrow Irradiation & Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed or Refractory Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00800059	Intervention
600	Our Lady of Mercy Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2013 Nov 5. ClinicalTrials.gov: Arsenic Trioxide in Treating Patients With Recurrent or Refractory Acute Leukemia, Chronic Myeloide Leukemia, Myelodysplasia, Lymphoma, or Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003885	Intervention
601	Parameswaran Hari Medical College of Wisconsin. 2017 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Study of Bendamustine and IXAZOMIB (MLN9708) Plus Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02477215	Intervention
602	Peking University People's Hospital. 2013 Jun 4. ClinicalTrials.gov: A Study of PAD Versus Velcade, Cyclophosphamide and Dexamethasone (VCD) Treatment in Subjects With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868828	Patientenpopulation
603	Peter MacCallum Cancer Centre A. 2016 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Panobinostat Biological Correlates Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01658241	Intervention
604	Peter MacCallum Cancer Centre ACC. 2013 Jan 8. ClinicalTrials.gov: A Study of Low Dose Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Myeloma in Patients at High Risk for Myelosuppression. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482261	Patientenpopulation
605	Peter MacCallum Cancer Centre ACCJL. 2011 Aug 11. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II Trial of Romidepsin (Depsipeptide) and Bortezomib in Patients With Relapsed Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00431990	Intervention
606	Peter MacCallum Cancer Centre AJL. 2013 Jan 7. ClinicalTrials.gov: Bortezomib and Dexamethasone as Treatment and Maintenance for Multiple Myeloma Relapse. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00335348	Patientenpopulation
607	PETHEMA Foundation. 2008 Nov 26. ClinicalTrials.gov: Pethema Multiple Myeloma 2000. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00560053	Intervention
608	PETHEMA Foundation. 2011 Sep 16. ClinicalTrials.gov: Bortezomib/Adriamycine/Melfalan/Prednisone (VAMP)/Thalidomide/Cyclophosphamide/Dexamethasone (TaCyDex) or Bortezomib/Melfalan/Prednisone (V-MP)/TaCyDex) in Refractary or Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00652041	Intervention
609	PETHEMA Foundation. 2014 Okt 27. ClinicalTrials.gov: MINIALO-VELCADE2005: A Study of Bortezomib (Velcade) Treated Multiple Myeloma Patients Pre and Post Allogeneic Haematopoietic Progenitor Cell Transplant With no Myeloablative Conditioning. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00564200	Intervention
610	PETHEMA Foundation. 2015 Sep 16. ClinicalTrials.gov: Study of Induction Treatment With Velcade and Dexamethasone for Previously Untreated Patients With Multiple Myeloma and Renal Failure. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01084837	Patientenpopulation
611	PETHEMA Foundation Array BioPharma Celgene Corporation. 2016 Dez 8. ClinicalTrials.gov: Filanesib (ARRY-520) in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone for Relapsed/Refractory (R/R) Multiple Myeloma (MM) Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02384083	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
612	PETHEMA Foundation Cabyc SL. 2016 Dez 8. ClinicalTrials.gov: GEM-CLARIDEX: Ld vs BiRd. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02575144	Patientenpopulation
613	PETHEMA Foundation Dynamic Solutions Novartis. 2016 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Zoledronic Acid in Patients With Multiple Myeloma and Asymptomatic Biochemical Relapse. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01087008	Intervention
614	PETHEMA Foundation Janssen-Cilag Ltd.Celgene TFS Trial Form Support. 2017 Jan 16. ClinicalTrials.gov: Study of Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Older Than 65 Years With Sequential Melphalan/Prednisone/Velcade (MPV) Followed by Revlimid/Low Dose Dexamethasone (Rd) Versus Alternating Velcade/Melphalan/Prednisone (MPV) With Revlimid/Low Dose Dexamethasone. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01237249	Patientenpopulation
615	PETHEMA Foundation Merck Sharp & Dohme Corp.Adknoma Health Research. 2016 Dez 8. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab (MK-3475) in MM Patients With Residual Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02636010	Intervention
616	Pfizer. 2015 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: An Investigational Drug, Palbociclib (PD-0332991), Is Being Studied In Combination With Velcade And Dexamethasone In Patients With Multiple Myeloma. Patients Must Have Received Prior Treatment For Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00555906	Intervention
617	Pharmacyclics LLC.. 2006 Jun 7. ClinicalTrials.gov: A Study of Motexafin Gadolinium for the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00096837	Intervention
618	Pharmacyclics LLC.. 2017 Mai 19. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01478581	Intervention
619	Pharmacyclics LLC.. 2017 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Combination With Carfilzomib (KyprolisÔäó) in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01962792	Intervention
620	Pharmacyclics LLC.Celgene Corporation. 2017 Mai 2. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02548962	keine Ergebnisse
621	Pharmacyclics LLC.Janssen Research & Development LLC. 2017 Mai 31. ClinicalTrials.gov: Study of Ibrutinib in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Subjects With Relapsed/Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02902965	Intervention
622	PharmaMar. 2009 Dez 14. ClinicalTrials.gov: A Study of Aplidin (Plitidepsin) 3 h iv in Subjects With Relapsing or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00229203	Intervention
623	PharmaMar. 2017 Jan 11. ClinicalTrials.gov: Aplidin - Dexamethasone in Relapsed/Refractory Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01102426	Intervention
624	PharmaMar. 2017 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Trial of Plitidepsin (Aplidin┬«) in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Multiple Myeloma Patients Double Refractory to Bortezomib and Lenalidomide. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03117361	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
625	Piramal Enterprises Limited. 2012 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Study To Evaluate Safety and Efficacy of P276-00 in Subjects With Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00882063	Intervention
626	Poniard Pharmaceuticals. 2009 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: Study Comparing STR (Skeletal Targeted Radiotherapy) Plus Melphalan to Melphalan Alone, With Stem Cell Transplant in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00083564	Intervention
627	Poniard Pharmaceuticals National Cancer Institute (NCI). 2009 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Chemotherapy, Holmium Ho 166 DOTMP, and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00045136	Intervention
628	PrECOG LC. 2017 Jun 6. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide and Low-Dose Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma and Kidney Dysfunction. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00790842	Patientenpopulation
629	Prof Jamie Cavenagh Myeloma UK Novartis University of Leeds. 2015 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Velcade, Thalidomide, Dexamethasone and Panobinostat Treatment and Panobinostat Maintenance in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02145715	Patientenpopulation
630	Prof.Dr.Andreas Engert The Clinical Trials Centre Cologne University of Cologne. 2012 Jul 12. ClinicalTrials.gov: EMMA-1 (Erbitux for Multiple Myeloma). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00368121	Intervention
631	Prolexys Pharmaceuticals. 2013 Mai 31. ClinicalTrials.gov: Safety, Efficacy and Pharmacokinetic Study of PRLX 93936 in Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01695590	Intervention
632	Prothena Therapeutics Ltd.. 2017 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: The PRONTO Study, a Global Phase 2b Study of NEOD001 in Previously Treated Subjects With Light Chain (AL) Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02632786	Intervention
633	Raija Silvennoinen Amgen Bristol-Myers Squibb Hospital District of Helsinki and Uusimaa Helsinki University Central Hospital. 2017 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib + Elotuzumab + Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma After 1-3 Prior Treatment Lines. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03155100	Intervention
634	RedHill Biopharma Limited Apogee Biotechnology Corporation Duke University National Cancer Institute (NCI). 2017 Feb 21. ClinicalTrials.gov: ABC294640 in Refractory / Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02757326	Intervention
635	Riverside Haematology Group National Cancer Institute (NCI). 2013 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Chemotherapy Plus Steroid Therapy in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003603	Patientenpopulation
636	Robert H.Lurie Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2014 Jan 3. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004903	Intervention
637	Roswell Park Cancer Institute. 2013 Mai 7. ClinicalTrials.gov: High-Dose Chemotherapy, Total-Body Irradiation, and Autologous Stem Cell Transplantation or Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer or Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060255	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
638	Roswell Park Cancer Institute. 2017 Jan 9. ClinicalTrials.gov: Bortezomib, Doxorubicin Hydrochloride Liposome, and Thalidomide as First-line Therapy in Treating Patients With Previously Untreated Stage I, II, or III Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00523848	Patientenpopulation
639	Roswell Park Cancer Institute. 2017 Mrz 28. ClinicalTrials.gov: Fludarabine Phosphate, Melphalan, and Low-Dose Total-Body Irradiation Followed by Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01529827	Intervention
640	Roswell Park Cancer Institute. 2017 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Chemotherapy, Radiation Therapy, and Umbilical Cord Blood Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003270	Intervention
641	Roswell Park Cancer Institute. 2017 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer or Aplastic Anemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00053989	Intervention
642	Sanofi. 2017 Mai 11. ClinicalTrials.gov: Multinational Clinical Study Comparing Isatuximab, Pomalidomide, and Dexamethasone to Pomalidomide and Dexamethasone in Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02990338	Keine Ergebnisse
643	Sanofi. 2017 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Isatuximab Single Agent Study in Japanese Relapsed AND Refractory Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02812706	Intervention
644	Scios I. 2010 Okt 15. ClinicalTrials.gov: Study of Oral SCIO-469 in Relapsed, Refractory Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00087867	Intervention
645	Scios I. 2010 Okt 21. ClinicalTrials.gov: Extension Study of the Efficacy and Safety of Oral SCIO-469 in Relapsed, Refractory Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00095680	Intervention
646	SCRI Development Innovations LB. 2013 Jan 23. ClinicalTrials.gov: Sorafenib and Bortezomib Treatment for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00536575	Intervention
647	SCRI Development Innovations LCB. 2009 Jan 21. ClinicalTrials.gov: Arsenic Trioxide and Thalidomide in the Treatment of Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00193544	Intervention
648	SCRI Development Innovations LMPI. 2010 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Weekly Bortezomib (Velcade) in the Treatment of Patients With Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00193557	Patientenpopulation
649	SCRI Development Innovations LN. 2016 Dez 23. ClinicalTrials.gov: Safety/Efficacy Study of LDE225 (Sonidegib) Plus Bortezomib in Patients With Relapsed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02254551	Intervention
650	SCRI Development Innovations LOTIN. 2017 Apr 18. ClinicalTrials.gov: Study of the Combination of Panobinostat and Carfilzomib in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01496118	Intervention
651	Senesco Technologies I. 2014 Sep 9. ClinicalTrials.gov: Safety and Tolerability Study of SNS01-T in Relapsed or Refractory B Cell Malignancies (Multiple Myeloma, B Cell Lymphoma, or Plasma Cell Leukemia (PCL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01435720	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
652	Shandong University. 2017 Jan 5. ClinicalTrials.gov: A Single-center Clinical Trial of Bortezomib in Management of Immune Thrombocytopenia (ITP). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03013114	Patientenpopulation
653	Shanghai Changzheng Hospital. 2015 Jul 6. ClinicalTrials.gov: A Study of PAD Followed by Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) to Treat Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01852799	Patientenpopulation
654	Shanghai General Hospital SJTUSoM. 2017 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Modified Bortezomib-based Combination Therapy for Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02559154	Patientenpopulation
655	Sheba Medical Center. 2016 Apr 19. ClinicalTrials.gov: Thiotepa-based Conditioning for Allogeneic Stem-cell Transplantation (SCT) in Lymphoid Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02507479	Intervention
656	Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust. 2017 Apr 27. ClinicalTrials.gov: Hematopoietic Stem Cell Therapy for Inflammatory Multiple Sclerosis Failing Alternate Approved Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03133403	Intervention
657	Sherif Farag MBHCRNC. 2017 Feb 6. ClinicalTrials.gov: Bendamustine in Combination With Bortezomib and Pegylated Liposomal Doxorubicin for Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177683	Intervention
658	Sherif S.Farag Celgene Corporation Indiana University. 2017 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Allo Transplant Followed by Lenalidomide and Sirolimus Maintenance in High-Risk Multiple Myeloma (MM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01303965	Intervention
659	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University Thomas Jefferson University. 2016 Okt 18. ClinicalTrials.gov: A Two-Step Approach to Reduced Intensity Bone Marrow Transplant for Patients With Hematological Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01384513	Intervention
660	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University Thomas Jefferson University. 2016 Okt 18. ClinicalTrials.gov: Reduced Intensity Chemotherapy and Radiation Therapy Before Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02566304	Intervention
661	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University Thomas Jefferson University. 2016 Okt 19. ClinicalTrials.gov: A Two-Step Approach to Bone Marrow Transplant Using Cells From Two Partially-Matched Relatives. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01532635	Intervention
662	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University Thomas Jefferson University. 2016 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Bone Marrow Transplantation of Patients in Remission Using Partially Matched Relative Donor. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01350245	Intervention
663	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University Thomas Jefferson University. 2016 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Reduced-Intensity Conditioning Before Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01760655	Intervention
664	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University Thomas Jefferson University. 2016 Nov 28. ClinicalTrials.gov: Bone Marrow Transplant Using a Reduced Intensity Regimen That is Given in Two Steps. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01350258	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
665	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. 2017 Apr 11. ClinicalTrials.gov: Shorter Course Tacro After NMA, Related Donor PBSCT With High-dose Posttransplant Cy for Hard-to-Engraft Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02556931	Intervention
666	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center M.D.Anderson Cancer Center Fred Hutchinson Cancer Research Center Otsuka Pharmaceutical Co. L. 2015 Jan 29. ClinicalTrials.gov: Allo BMT Using Matched Related/Unrelated Donors With FluBu and HiCY. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00809276	Intervention
667	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2014 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Laboratory-Treated Donor Bone Marrow in Treating Patients Who Are Undergoing a Donor Bone Marrow Transplant for Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00265837	Intervention
668	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2014 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Donor Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003960	Intervention
669	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2014 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Total-Body Irradiation, Tacrolimus, and Mycophenolate Mofetil Plus Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003572	Intervention
670	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2015 Jun 10. ClinicalTrials.gov: Rituximab and Cyclophosphamide in Treating Patients With High Risk, Refractory, or Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00258206	Intervention
671	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2015 Aug 5. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide and Vaccine Therapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00445484	Endpunkte
672	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2015 Sep 2. ClinicalTrials.gov: Fludarabine, Cyclophosphamide, and Total-Body Irradiation in Treating Patients Who Are Undergoing a Donor Bone Marrow Transplant for Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00134004	Intervention
673	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2016 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy, Tacrolimus, and Mycophenolate Mofetil in Treating Patients Who Are Undergoing a Donor Bone Marrow Transplant For Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00134017	Intervention
674	Silvio Aime University of Turin I. 2016 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Melphalan, Prednisone, Thalidomide and Defibrotide in Relapsed Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00406978	Intervention
675	Silvio Aime University of Turin I. 2016 Okt 24. ClinicalTrials.gov: Evaluation of the Safety and the Efficacy of Carfilzomib Combined With Cyclophosphamide and Dexamethasone (CCyd) or Lenalidomide and Dex (CRd) Followed by ASCT or 12 Cycles of Carf Combined With Dex and Len for Patients Eligible for ASCT With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02203643	Patientenpopulation
676	Simmons Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2009 Feb 6. ClinicalTrials.gov: Total-Body Irradiation, Fludarabine, and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00044954	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
677	Singapore General Hospital National Medical Research Council (NMRC) S. 2017 Feb 9. ClinicalTrials.gov: Allogeneic Cytokine-induced Killer Immunotherapy for Relapse After Allogeneic Marrow Transplant for Haematological Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00460694	Intervention
678	Siriraj Hospital Mahidol University. 2015 Apr 8. ClinicalTrials.gov: The Adoptive Immunotherapy for Solid Tumors Using Modified Autologous Cytokine-induced Killer Cells. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868490	Intervention
679	Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2015 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: S0232 Dexamethasone With or Without Lenalidomide in Treating Patients With Previously Untreated Stage I, Stage II, or Stage III Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00064038	Patientenpopulation
680	Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2015 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: S0417 Bortezomib, Thalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00124579	Patientenpopulation
681	Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2015 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: S9922 Combination Chemo Plus Filgrastim With or Without Thalidomide in Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005834	Intervention
682	Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI). 2017 Feb 23. ClinicalTrials.gov: S1304, Carfilzomib and Dexamethasone for Treating Patients With Relapsed or Refractory Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01903811	Intervention
683	Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI) Cancer and Leukemia Group B Eastern Cooperative Oncology Group. 2015 Mrz 5. ClinicalTrials.gov: SWOG-9321 Melphalan, TBI, and Transplant vs Combo Chemo in Untreated Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002548	Patientenpopulation
684	Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI) Eastern Cooperative Oncology Group. 2013 Jan 22. ClinicalTrials.gov: SWOG-9239 Reduction of Immunosuppression Plus Interferon Alfa and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Malignant Tumors That Develop After Organ Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002657	Patientenpopulation
685	Sparrow Regional Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2014 Jan 9. ClinicalTrials.gov: Bortezomib and Dexamethasone in Treating Patients With Multiple Myeloma That Has Relapsed or Has Not Responded to Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00389701	Patientenpopulation
686	St.Bartholomew's Hospital National Cancer Institute (NCI). 2014 Jan 9. ClinicalTrials.gov: Epoetin Alfa or Epoetin Beta With or Without Iron Infusion in Treating Anemia in Patients With Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482716	Patientenpopulation
687	St.Jude Children's Research Hospital Novartis Pharmaceuticals Spectrum Pharmaceuticals I. 2017 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: Re-Induction Therapy for Relapsed Pediatric T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02518750	Patientenpopulation
688	Stanford University. 2010 Okt 7. ClinicalTrials.gov: High -Dose Sequential Therapy and Single Autologous Transplantation for Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00349778	Intervention
689	Stanford University. 2011 Apr 18. ClinicalTrials.gov: Mixed Chimera Allo Transplantation in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00185614	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
690	Stanford University. 2013 Okt 29. ClinicalTrials.gov: Ph II of Autologous Followed by Nonmyeloablative Allogeneic Transplantation Using TLI & ATG. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00899847	Intervention
691	Stemline Therapeutics I. 2017 Jan 30. ClinicalTrials.gov: SL-401 in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661022	Intervention
692	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland European Myeloma Network GIMEMA (Italian Group for Adult Hematologic Diseases) DSMM (Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom) NMSG (Nordic Myeloma Study Group) Central European Myeloma Study Group. 2015 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: Study to Compare VMP With HDM Followed by VRD Consolidation and Lenalidomide Maintenance in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01208766	Patientenpopulation
693	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland Fondazione Neoplasie Sangue Onlus. 2016 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib In Combination With Bendamustine And Dexamethasone In Refractory Or Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02056756	Intervention
694	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland Fondazione Neoplasie Sangue Onlus. 2016 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Maintenance Therapy With Subcutaneous Bortezomib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01913730	Intervention
695	Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland University of Turin I. 2016 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Phase I/II Study of Carfilzomib, Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed And/Or Refractory Multiple Myeloma Patients (CPD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02185820	Patientenpopulation
696	Sun Yat-sen University. 2016 Dez 8. ClinicalTrials.gov: Paclitaxel,Cyclophosphamide and Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02985333	Intervention
697	Sun Yat-sen University China Food and Drug Administration. 2016 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Clarithromycin,Lenalidomide and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02986451	Intervention
698	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 2016 Dez 20. ClinicalTrials.gov: Nelfinavir and Lenalidomide/Dexamethasone in Progressive Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01555281	Intervention
699	SymBio Pharmaceuticals. 2015 Jan 21. ClinicalTrials.gov: Study of SyB L-0501 to Treat Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01849848	Intervention
700	Symphony Evolution I. 2010 Feb 18. ClinicalTrials.gov: Study of XL999 in Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00304590	Intervention
701	Taiho Oncology I. 2017 Mai 1. ClinicalTrials.gov: A Dose Finding Study Followed by a Safety and Efficacy Study for Patients With Multiple Myeloma or Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02978235	Intervention
702	Takeda. 2017 Jun 8. ClinicalTrials.gov: A Phase 2, Open-Label, Multicenter Study of Ixazomib Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Japanese Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02917941	Patientenpopulation
703	Tanox. 2008 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of TNX-650 to Treat Refractory Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00441818	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
704	Tel-Aviv Sourasky Medical Center Sanofi. 2013 Dez 4. ClinicalTrials.gov: Stem Cell Harvesting Using GCSF Plus Plerxiafor, in First -Line, for Heavily Pre- Treated Pediatric Oncology Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02006225	Intervention
705	Telik. 2013 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Study of Canfosfamide in Refractory or Relapsed Mantle Cell, Diffuse Large B Cell Lymphoma and Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01148108	Intervention
706	Temple University. 2010 Sep 30. ClinicalTrials.gov: High-Dose Melphalan Followed by Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002810	Patientenpopulation
707	The Cleveland Clinic National Cancer Institute (NCI). 2013 Jul 9. ClinicalTrials.gov: Arsenic Trioxide, Ascorbic Acid, Dexamethasone, and Thalidomide in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00112879	Intervention
708	The Cleveland Clinic National Cancer Institute (NCI). 2013 Jul 17. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003493	Intervention
709	The Cleveland Clinic National Cancer Institute (NCI). 2013 Dez 3. ClinicalTrials.gov: Combination Chemotherapy Following GM-CSF in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003490	Intervention
710	The Cleveland Clinic National Cancer Institute (NCI). 2017 Apr 18. ClinicalTrials.gov: T-Cell Depletion, Donor Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT), and T-Cell Infusions in Treating Patients With Hematologic Cancer or Other Diseases. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00589602	Intervention
711	Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium. 2012 Jun 29. ClinicalTrials.gov: Bortezomib With Chemotherapy for Relapsed Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00440726	Patientenpopulation
712	Threshold Pharmaceuticals. 2016 Jun 1. ClinicalTrials.gov: Open-label Study of TH-302 and Dexamethasone With or Without Bortezomib or Pomalidomide in Subjects With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01522872	Intervention
713	Tianjin Medical University General Hospital. 2016 Sep 2. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Bortezomib as add-on Treatment in Relapsing Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02893111	Patientenpopulation
714	Titan Pharmaceuticals. 2005 Aug 26. ClinicalTrials.gov: A Pilot Study of Pivanex in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00083473	Intervention
715	Titan Pharmaceuticals. 2011 Jan 21. ClinicalTrials.gov: Safety and Pharmacokinetics of Orally Administered Gallium Maltolate in Various Refractory Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00050687	Intervention
716	Tiziana Marangon University of Turin I. 2016 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Vorinostat Plus Lenalidomide and Dexamethasone or Lenalidomide Plus Dexamethasone in Multiple Myeloma Patients Who Experience Biochemical Relapse During Lenalidomide Maintenance Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01501370	Patientenpopulation
717	Tiziana Marangon University of Turin I. 2017 Mai 2. ClinicalTrials.gov: Study of Vorinostat Plus Melphalan and Prednisone (Zmp) in Advanced, Refractory Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00857324	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
718	Triphase Research and Development I Corporation. 2014 Dez 20. ClinicalTrials.gov: Phase 1/2 Clinical Trial of NPI-0052 in Patients With Relapsed or Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00461045	Intervention
719	UMC Utrecht Celgene Corporation. 2016 Feb 25. ClinicalTrials.gov: Revlimid, Endoxan, Prednison Evaluation After Prior Revlimid Treatment (REPEAT). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01352338	Patientenpopulation
720	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center Merck Sharp & Dohme Corp.. 2012 Mai 9. ClinicalTrials.gov: Study of Vorinostat With Doxil and Bortezomib for Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01492881	Intervention
721	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2012 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Doxorubicin Hydrochloride Liposome and Bortezomib in Treating Patients With Refractory Hematologic Cancer or Malignant Solid Tumor or Metastatic Breast Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00237627	Patientenpopulation
722	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2015 Nov 23. ClinicalTrials.gov: Fludarabine and PK-Directed Busulfan With or Without ATG Followed By Donor Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer or Other Diseases. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00448357	Intervention
723	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Reduced-Intensity Busulfan and Fludarabine With or Without Antithymocyte Globulin Followed by Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer or Other Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00448201	Intervention
724	Universit├á Politecnica delle Marche. 2008 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: Maintenance Therapy After Thalidomide-Dexamethasone(ThaDD) for Multiple Myeloma(MM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00633542	Patientenpopulation
725	Universit├ñtsklinikum Hamburg-Eppendorf. 2015 Nov 30. ClinicalTrials.gov: Matched Unrelated Donor Stem Cell Transplantation (MUD-SCT) After Dose-reduced Conditioning for Patients With Multiple Myeloma and Relapse After Autologous SCT. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00599495	Intervention
726	Universit├ñtsklinikum Hamburg-Eppendorf. 2017 Mai 26. ClinicalTrials.gov: Auto-Allo Tandem Stem Cell Transplantation for Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00777998	Intervention
727	Universitair Ziekenhuis Brussel. 2016 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Unrelated Umbilical Cord Blood Transplantation With Coinfusion of Mesenchymal Stem Cells. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01092026	Intervention
728	University College L. 2016 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Donor Lymphocyte Infusion After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Haematological Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01240525	Intervention
729	University Health Network T. 2016 Okt 31. ClinicalTrials.gov: Testing JNJ-42756493 In Combination With Dexamethasone in Multiple Myeloma That Came Back After a Period of Improvement. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952573	Intervention
730	University Health Network T. 2017 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide & High Dose Dexamethasone for Untreated Multiple Myeloma Renal Failure Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01270932	Patientenpopulation
731	University Health Network TMMRCAPI. 2016 Okt 31. ClinicalTrials.gov: A Trial of ASP7487 (OSI-906) in Combination With Bortezomib for the Treatment of Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01672736	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
732	University Health Network TPMHCOBI. 2016 Dez 1. ClinicalTrials.gov: Combination Bortezomib-containing Regimens in Newly Diagnosed Patients With t (4; 14) Positive Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00570180	Patientenpopulation
733	University Hospital A. 2013 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Dendritic Cell Therapy for Myeloid Leukemia and Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00965224	Intervention
734	University Hospital B. 2010 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Thalidomide, Cyclophosphamide, Oral Idarubicin and Dexamethasone (T-CID) in Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00124813	Intervention
735	University Hospital BS. 2016 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Expanded Natural Killer (NK) Cells for Multiple Myeloma Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01040026	Intervention
736	University Hospital Freiburg Merck Sharp & Dohme Corp.Janssen-Cilag Ltd.. 2016 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Vorinostat in Combination With Bortezomib, Doxorubicin and Dexamethasone (VBDD) in Patients With Refractory or Relapsed Multiple Myeloma (MM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01394354	Intervention
737	University Hospital LCC. 2015 Nov 3. ClinicalTrials.gov: IFM2009-02-Pomalidomide and Dexamethasone Phase 2 Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01053949	Patientenpopulation
738	University Hospital LCC. 2015 Dez 3. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide and Dexamethasone Effects in Multiple Myeloma Patients With Del 17p or t (4;14). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01745640	Patientenpopulation
739	University Hospital LJLIFdM. 2016 Jul 20. ClinicalTrials.gov: Study of Daratumumab in Combination With Dexamethasone in Resistant or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626481	Intervention
740	University Hospital of Liege AZ Sint-Jan AV Ziekenhuis Netwerk Antwerpen (ZNA) Jules Bordet Institute Universiteit Antwerpen AZ-VUB Cliniques universitaires Saint-Luc- Universit├® Catholique de Louvain University Hospital G. 2016 Nov 8. ClinicalTrials.gov: MSC and HSC Coinfusion in Mismatched Minitransplants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01045382	Intervention
741	University Hospital TIFdM. 2017 Mai 10. ClinicalTrials.gov: Velcade┬«-Melphalan Association in Autologous Stem-Cell Transplantation (ASCT). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00642395	Patientenpopulation
742	University Hospital Tuebingen. 2016 Okt 25. ClinicalTrials.gov: Phase II Multicenter, Open-label, Single Arm Clinical Study of Pomalidomide and dexamethasonE and Cyclophosphamide. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02046915	Intervention
743	University Hospital Tuebingen. 2017 Mrz 24. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Subjects With Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma and Severe Renal Impairment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02977494	Patientenpopulation
744	University Medical Center Groningen. 2015 Jun 8. ClinicalTrials.gov: Relapse Myeloma; Cyclofosfamide; Bortezomib; Maintenance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02467010	Patientenpopulation
745	University of Alabama at Birmingham Amgen. 2017 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib + High Dose Melphalan as Preparative Regimen for Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01690143	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
746	University of Alabama at Birmingham Amgen. 2017 Mai 19. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Trial of Carfilzomib for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Following Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02047253	Patientenpopulation
747	University of Arizona. 2016 Mrz 30. ClinicalTrials.gov: Reduced Intensity Allogeneic PBSCT to Treat Hematologic Malignancies and Hematopoietic Failure States. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00997386	Intervention
748	University of Arkansas. 2010 Jul 1. ClinicalTrials.gov: An Open Protocol for the Compassionate Use of Thalidomide. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00081757	Patientenpopulation
749	University of Arkansas. 2010 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Combination Bisphosphonate and Anti-Angiogenesis Therapy With Pamidronate and Thalidomide. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00083408	Intervention
750	University of Arkansas. 2010 Jul 1. ClinicalTrials.gov: DCEP in Combination With Thalidomide as Salvage Therapy for Post Transplantation Relapse. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00083681	Patientenpopulation
751	University of Arkansas. 2010 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Dexamethasone or Dexamethasone in Combination With Thalidomide as Salvage Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00083902	Patientenpopulation
752	University of Arkansas. 2010 Jul 1. ClinicalTrials.gov: Study of Bortezomib and RevlimidÔäó for Patients Relapsing or Progressing on Total Therapy II. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00093028	Patientenpopulation
753	University of Arkansas. 2011 Apr 19. ClinicalTrials.gov: UARK 2006-32 Phase II Study of Rapidly Recycled High Dose DTPACE. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00577512	Intervention
754	University of Arkansas. 2011 Mai 2. ClinicalTrials.gov: A Pilot Study of the Combination of Melphalan, Bortezomib, Thalidomide and Dexamethasone (MEL-VTD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00577668	Intervention
755	University of Arkansas. 2011 Jun 13. ClinicalTrials.gov: Preemptive Strike With Bortezomib in Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00657553	Intervention
756	University of Arkansas. 2011 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Study of Multiple Myeloma Patients Relapsing or Progressing After Autologous Transplantation on Total Therapy 2. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00573391	Patientenpopulation
757	University of Arkansas. 2012 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Study of Velcade┬« and Bone Formation in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00128921	Endpunkte
758	University of Arkansas. 2014 Aug 26. ClinicalTrials.gov: A Single Agent Study to Evaluate the Overall Response Rate, Safety and Tolerability of Orally Administered Vemurafenib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02115035	Intervention
759	University of Arkansas. 2015 Okt 2. ClinicalTrials.gov: UARK 2005-01 Study of Velcade, Thalidomide, and Dexamethasone (VTD) With or Without Adriamycin┬« in Relapsed/Refractory Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00111748	Intervention
760	University of Arkansas. 2016 Apr 6. ClinicalTrials.gov: UARK 2014-08 A Phase II Open-Label, Multiple-Dose, Single Agent Study to Evaluate the Overall Response Rate of Orally Administered Trametinib. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02140840	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
761	University of Arkansas. 2016 Aug 1. ClinicalTrials.gov: UARK 89-001 Phase II Study of Intensive 'TOTAL THERAPY' For Untreated or Minimally Treated Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00580372	Patientenpopulation
762	University of Arkansas. 2016 Okt 6. ClinicalTrials.gov: UARK 2014-21 A Phase II Trial of Oncolytic Virotherapy by Systemic Administration of Edmonston Strain of Measles Virus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02192775	Intervention
763	University of Arkansas. 2016 Okt 11. ClinicalTrials.gov: UARK 2008-02 A Trial for High-risk Myeloma Evaluating Accelerating and Sustaining Complete Remission. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00869232	Intervention
764	University of Arkansas. 2017 Jan 20. ClinicalTrials.gov: UARK 2015-03 A Phase II Trial of a Novel Proteasome/IMiD Combination. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02578121	Intervention
765	University of Arkansas. 2017 Apr 18. ClinicalTrials.gov: UARK 2008-03 Phase II Trial for Patients Not Qualifying for TT4 and TT5 Protocols Because of Prior Therapy (No Prior Transplant). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00871013	Intervention
766	University of Arkansas. 2017 Mai 24. ClinicalTrials.gov: 2017-03: A Single-Arm, Open-label Study of Anti-Signaling Lymphocytic Activation Molecule F7 (Anti-SLAMF7) Monoclonal Antibody (mAb) Therapy After Autologous Stem Cell Transplant in Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03168100	Intervention
767	University of Arkansas Bristol-Myers Squibb Altor Bioscience Corporation. 2017 Mai 24. ClinicalTrials.gov: 2015-10: Expanded Natural Killer Cells and Elotuzumab for High-Risk Myeloma Post- Autologous Stem Cell Transplant (ASCT). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003728	Intervention
768	University of Arkansas Celgene Corporation. 2010 Jul 1. ClinicalTrials.gov: D.T. PACE Versus High Dose Melphalan and Autologous Transplant in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00083876	Intervention
769	University of Arkansas Celgene Corporation. 2015 Feb 18. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide in Gene Expression Profiling (GEP)-Defined High-risk Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177735	Patientenpopulation
770	University of Arkansas Millennium Pharmaceuticals I. 2015 Apr 2. ClinicalTrials.gov: Bone Effect of Bortezomib in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01062230	Endpunkte
771	University of Arkansas Millennium Pharmaceuticals I. 2016 Sep 27. ClinicalTrials.gov: UARK 2014-14: Phase II Prospective Evaluation of Bone Remodeling During Ixazomib Treatment. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499081	Endpunkte
772	University of Arkansas National Cancer Institute (NCI). 2013 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Suramin in Treating Patients With Refractory or Relapsed Multiple Myeloma or Castleman's Disease. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002652	Intervention
773	University of Arkansas National Institutes of Health (NIH). 2017 Apr 14. ClinicalTrials.gov: UARK 2010-35, A Study of Expanded Natural Killer Cell Therapy for Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01313897	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
774	University of Athens. 2014 Jul 8. ClinicalTrials.gov: Effect of Combination of Bortezomib/Dexamethasone/Zoledronic Acid on Bone Disease in Patients With Multiple Myeloma Relapsed After 1-3 Prior Lines of Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00972959	Patientenpopulation
775	University of Bologna. 2006 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Autologous Transplantation for Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00378222	Intervention
776	University of Bologna. 2012 Aug 24. ClinicalTrials.gov: Study of Lenalidomide (Revlimid) in Patients With Relapsed/Refractory Peripheral T-cell Lymphoma (PTCL) Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01036399	Intervention
777	University of California D. 2017 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: Donor Peripheral Stem Cell Transplant, Fludarabine, and Busulfan in Treating Patients With Hematologic Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00619645	Intervention
778	University of California DC. 2017 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide and Rituximab in Subjects With Previously Untreated Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01316523	Patientenpopulation
779	University of California DTC. 2017 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Ixazomib With Pomalidomide, Clarithromycin and Dexamethasone in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542657	Intervention
780	University of California SDCC. 2016 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Multi-center Trial of Revlimid® and Rituximab for Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01199575	Intervention
781	University of California SF. 2015 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II Study of Liposomal Doxorubicin (Doxil)/Melphalan/Bortezomib (Velcade) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00516191	Patientenpopulation
782	University of California SF. 2015 Jun 30. ClinicalTrials.gov: Doxil┬« + Melphalan + Velcade (DMV) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00985907	Intervention
783	University of California SFNCIN. 2012 Okt 1. ClinicalTrials.gov: Busulfan and Fludarabine Before Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00301912	Intervention
784	University of Campinas B. 2017 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Clinical Activity of Metformin With High-dose of Dexamethasone in Relapse Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02967276	Intervention
785	University of Chicago. 2014 Jan 9. ClinicalTrials.gov: Clofarabine-Melphalan-Alemtuzumab Conditioning in Patients With Advanced Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00943592	Intervention
786	University of Chicago. 2016 Okt 7. ClinicalTrials.gov: T-Cell Depleted Allogeneic Stem Cell Transplantation for Patients With Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00683046	Intervention
787	University of Chicago National Cancer Institute (NCI). 2014 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Chemotherapy Plus Biological Therapy Followed By Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004145	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
788	University of Chicago National Cancer Institute (NCI) Multiple Myeloma Research Foundation. 2016 Aug 5. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01665794	Patientenpopulation
789	University of Cologne. 2014 Jun 8. ClinicalTrials.gov: Cyclophosphamide as Sole Graft-Versus-Host-Prophylaxis After Allogeneic Stem Cell Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01283776	Intervention
790	University of Colorado D. 2015 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Multiple Myeloma Undergoing Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02353468	Patientenpopulation
791	University of Colorado D. 2015 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Melphalan and Bortezomib Prior to Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02353572	Patientenpopulation
792	University of Glasgow National Cancer Institute (NCI). 2011 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Ketamine Hydrochloride and Best Pain Management in Treating Cancer Patients With Neuropathic Pain. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01316744	Intervention
793	University of Heidelberg Medical Center Array BioPharma German Cancer Research Center Coordinating Centre for Clinical Trials Heidelberg University Hospital Heidelberg. 2016 Jul 12. ClinicalTrials.gov: BRAF/MEK Inhibition in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (BIRMA). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834364	Intervention
794	University of Illinois at Chicago. 2015 Mai 26. ClinicalTrials.gov: Partially HLA Mismatched (Haploidentical) Allogeneic Bone Marrow Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01749293	Intervention
795	University of Kansas Medical Center Ortho Biotech I. 2017 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating Efficacy, Toxicity, Harvest Yield and Quality of Life. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00222105	Intervention
796	University of Kentucky. 2013 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Phase I/II Study of Escalating-Dose Melphalan w/Autologous SCS & Amifostine Cytoprotect. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003425	Intervention
797	University of Leeds Myeloma UK Celgene. 2016 Mai 11. ClinicalTrials.gov: Pomalidomide in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (RRMM). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406222	Keine Ergebnisse
798	University of Leeds Myeloma UK Merck Sharp & Dohme Corp.. 2017 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Vorinostat, Bortezomib and Dexamethasone in Multiple Myeloma (MUKFour). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01720875	Intervention
799	University of Leeds Myeloma UK Millennium Pharmaceuticals I. 2016 Nov 16. ClinicalTrials.gov: Phase II Randomised Trial of Cyclophosphamide and Dexamethasone in Combination With Ixazomib in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02461888	Intervention
800	University of Leipzig Celgene Corporation Mundipharma Pte Ltd.Amgen. 2011 Aug 11. ClinicalTrials.gov: Treatment With Lenalidomide, Bendamustine and Prednisone (RBP) in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01002703	Intervention
801	University of Maryland. 2017 Mrz 28. ClinicalTrials.gov: Mycophenolate Mofetil, Tacrolimus, Daclizumab, and Donor Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006350	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
802	University of Maryland. 2017 Mrz 28. ClinicalTrials.gov: Peripheral Stem Cell Transplantation Plus Combination Chemotherapy in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003401	Intervention
803	University of Maryland. 2017 Mrz 28. ClinicalTrials.gov: Peripheral Stem Cell Transplantation Plus Combination Chemotherapy in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003399	Intervention
804	University of Maryland Greenebaum Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2014 Jan 9. ClinicalTrials.gov: Stem Cell Transplant, Chemotherapy, and Biological Therapy in Treating Patients With High-Risk or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00499577	Intervention
805	University of Maryland National Cancer Institute (NCI) University of Maryland Greenebaum Cancer Center. 2009 Sep 23. ClinicalTrials.gov: Oblimersen, Thalidomide, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049374	Intervention
806	University of Maryland University of Maryland Greenebaum Cancer Center. 2009 Sep 23. ClinicalTrials.gov: Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003398	Intervention
807	University of Maryland University of Maryland Greenebaum Cancer Center. 2009 Sep 23. ClinicalTrials.gov: Chemotherapy and Peripheral Stem Cell Transplantation Followed By Immunotherapy in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00046852	Intervention
808	University of Maryland University of Maryland Greenebaum Cancer Center. 2009 Sep 23. ClinicalTrials.gov: Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003396	Intervention
809	University of Medicine and Dentistry of New Jersey National Cancer Institute (NCI) Rutgers TSUoNJ. 2016 Jul 13. ClinicalTrials.gov: Single or Double Donor Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01652014	Intervention
810	University of Miami National Cancer Institute (NCI). 2016 Dez 14. ClinicalTrials.gov: Arsenic Trioxide Plus Vitamin C in Treating Patients With Recurrent or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006021	Intervention
811	University of Michigan Cancer Center. 2007 Apr 20. ClinicalTrials.gov: Study of Low Intensity Conditioning and Immunotherapy for High-Risk Cancers of the Blood. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00143884	Patientenpopulation
812	University of Michigan Cancer Center. 2012 Aug 7. ClinicalTrials.gov: Low-Intensity Preparation and Allogeneic Transplant in Patients With Cancers of the Blood. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00146055	Intervention
813	University of Michigan Cancer Center. 2017 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Phase 1/2 Study of Carfilzomib for the Prevention of Relapse and GVHD in Allo-HCT for Hematologic Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02145403	Intervention
814	University of Michigan Cancer Center GlaxoSmithKline. 2017 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Clinical Trial of Consolidation Treatment With Iodine I 131 Tositumomab for Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00135200	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
815	University of Michigan Cancer Center Medical College of Wisconsin. 2017 Mai 2. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Multi-center Study of Anti-PD-1 During Lymphopenic State After HDT/ASCT for Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02331368	Intervention
816	University of Michigan Cancer Center Onyx Therapeutics IC. 2016 Dez 1. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib and Lenalidomide With Dexamethasone Combination in Newly Diagnosed, Previously Untreated Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029054	Patientenpopulation
817	University of Michigan Cancer Center Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization I. 2016 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: Stem Cell Transplantation To Treat High Risk Multiple Myeloma With Reduced Toxicity Myeloablative Conditioning Regimen. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00615589	Intervention
818	University of Nebraska National Cancer Institute (NCI). 2011 Feb 3. ClinicalTrials.gov: Busulfan, Cyclophosphamide, and Antithymocyte Globulin Followed by Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00611351	Intervention
819	University of Pennsylvania. 2016 Dez 1. ClinicalTrials.gov: Trial of Donor Lymphocyte Infusion (DLI) and Activated DLI Following Relapse After Allogeneic Stem Cell Transplant. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00674427	Intervention
820	University of Pennsylvania National Cancer Institute (NCI). 2009 Jul 7. ClinicalTrials.gov: Hydroxychloroquine and Bortezomib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00568880	Intervention
821	University of Pittsburgh Novartis. 2016 Feb 11. ClinicalTrials.gov: SOM230 LAR With Bortezomib and Dexamethasone for Refractory or Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01329289	Intervention
822	University of Regensburg ClinAssess GmbH. 2012 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Third-line Therapy of Multiple Myeloma a Prospective Phase I /II Trial. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01010243	Intervention
823	University of Southern California. 2017 Apr 8. ClinicalTrials.gov: Bortezomib and Bevacizumab ('BB-mib-mab') in Patients With Advanced or Recurrent Renal Cell Cancer (RCC). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00184015	Patientenpopulation
824	University of Southern California National Cancer Institute (NCI) Celgene Corporation. 2017 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: Dalteparin, Lenalidomide, and Low-Dose Dexamethasone in Treating Patients With Previously Untreated Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01518465	Patientenpopulation
825	University of Tennessee National Cancer Institute (NCI). 2013 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Interferon Alfa Following Chemotherapy and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Stage III or Stage IV Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003007	Patientenpopulation
826	University of Turin I. 2006 Nov 30. ClinicalTrials.gov: Melphalan, Prednisone, Thalidomide And Bortezomib In Advanced And Refractory Multiple Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00358020	Patientenpopulation
827	University of Washington National Cancer Institute (NCI). 2015 Sep 17. ClinicalTrials.gov: Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride, Bortezomib, Cyclophosphamide, and Dexamethasone in Treating Patients With Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00849251	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
828	University of Washington National Cancer Institute (NCI). 2017 Apr 14. ClinicalTrials.gov: Bendamustine Hydrochloride, Etoposide, Dexamethasone, and Filgrastim For Peripheral Blood Stem Cell Mobilization in Treating Patients With Refractory or Recurrent Lymphoma or Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01110135	Intervention
829	University of Wisconsin M. 2016 Nov 21. ClinicalTrials.gov: Ph 2 Bortezomib, Dexamethasone, + Doxorubicin With ALCAR for Previously Treated Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00581919	Intervention
830	University of Wisconsin MMPIPNCIN. 2015 Jun 3. ClinicalTrials.gov: Study of Velcade and Temsirolimus for Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01281917	Intervention
831	University of Wuerzburg. 2009 Aug 3. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Lenalidomide, Doxorubicin and Dexamethasone (RAD) in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00306813	Intervention
832	VA Office of Research and Development Immunex Corporation SmithKline Beecham Amgen. 2013 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Use of Topotecan in Patients With Refractory Acute Leukemia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00100477	Intervention
833	Vaishali Sanchorawala Celgene Corporation Boston Medical Center. 2017 Jan 3. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II Trial of Pomalidomide and Dexamethasone in Subjects With Previously-Treated AL Amyloidosis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01570387	Patientenpopulation
834	Vanderbilt-Ingram Cancer Center. 2016 Aug 10. ClinicalTrials.gov: First Autologous Transplant on Minimal Residual Disease Markers in Previously Untreated Myeloma Undergoing Initial Treatment With Velcade. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01215344	Patientenpopulation
835	Vanderbilt-Ingram Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2012 Aug 4. ClinicalTrials.gov: Opioid Titration Order Sheet or Standard Care in Treating Patients With Cancer Pain. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00666211	Patientenpopulation
836	Vanderbilt-Ingram Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2017 Jan 24. ClinicalTrials.gov: Cyclosporine Eye Drops in Preventing Graft-Versus-Host Disease of the Eye in Patients Who Have Undergone Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer or Bone Marrow Failure Disorder. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00755040	Intervention
837	Virginia Commonwealth University Genzyme aSC. 2017 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Reduced Intensity Total Body Irradiation + Thymoglobulin Followed by Allogeneic PBSCT. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00709592	Intervention
838	Virginia Commonwealth University Massey Cancer Center. 2017 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Allogeneic Stem Cell Transplantationin Relapsed Hematological Malignancy: Early GVHD Prophylaxis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02593123	Intervention
839	Vivolux AB Theradex. 2017 Jun 1. ClinicalTrials.gov: A Study of VLX1570 and Dexamethasone in Myeloma Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02372240	Intervention
840	VU University Medical Center EMC Rotterdam UMC Utrecht Vejle Hospital and University of Southern Denmark Department of Medical Sciences UoT. 2016 Okt 31. ClinicalTrials.gov: Daratumumab in Combination With ATRA. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02751255	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
841	Wake Forest University Health Sciences. 2017 Feb 21. ClinicalTrials.gov: Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer or Other Diseases. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00453206	Intervention
842	Washington University School of Medicine. 2013 Aug 9. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Clofarabine in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00241371	Intervention
843	Washington University School of Medicine. 2014 Aug 15. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Dasatinib in the Treatment of Relapsed or Plateau Phase Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00429949	Intervention
844	Washington University School of Medicine. 2014 Okt 8. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of V-BEAM Conditioning Regimen Prior to Second Autologous Stem Cell Transplantation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653418	Intervention
845	Washington University School of Medicine. 2017 Jan 26. ClinicalTrials.gov: Carfilzomib, Pegylated Liposomal Doxorubicin Hydrochloride, and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01246063	Intervention
846	Washington University School of Medicine. 2017 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Plerixafor and Sargramostim (GM-CSF) for Mobilization of Allogeneic Sibling Donors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01158118	Intervention
847	Washington University School of Medicine BioLineRx L. 2017 Mai 18. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of BL-8040 for the Mobilization of Donor Hematopoietic Stem Cells and Allogeneic Transplantation in Patients With Advanced Hematological Malignancies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639559	Intervention
848	Washington University School of Medicine Bristol-Myers Squibb Celgene. 2017 Apr 6. ClinicalTrials.gov: Elotuzumab, Pomalidomide, & Dexamethasone (Elo-Pom-Dex) With Second Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03030261	Intervention
849	Washington University School of Medicine National Cancer Institute (NCI). 2013 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Arsenic Trioxide With or Without Tretinoin in Treating Patients With Hematologic Cancer That Has Not Responded to Previous Therapy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006220	Intervention
850	Weill Medical College of Cornell University Celgene. 2017 Feb 13. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide Plus Melphalan as a Preparative Regimen for Autologous Stem Cell Transplantation in Relapsed Multiple Myeloma: A Phase 1 / 2 Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01054196	Intervention
851	Weill Medical College of Cornell University Celgene. 2017 Feb 28. ClinicalTrials.gov: Study of Decadron, Biaxin, and Pomalidomide in Relapsed/Refractory Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159574	Intervention
852	Weill Medical College of Cornell University Celgene. 2017 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Dexamethasone, Thalidomide and Lenalidomide for Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00538824	Intervention
853	Weill Medical College of Cornell University Celgene Corporation. 2017 Feb 7. ClinicalTrials.gov: Study of Pomalidomide, Dexamethasone, and Romidepsin for Rel/Ref Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01979276	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
854	Weill Medical College of Cornell University Millennium Pharmaceuticals I. 2012 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Velcade, Decadron, and Doxil Followed by Cyclophosphamide in Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00148317	Intervention
855	Wuerzburg University Hospital ClinAssess GmbH Celgene Corporation. 2017 Feb 7. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide, Adriamycin, Dexamethasone (RAD) Versus Lenalidomide, Bortezomib, Dexamethasone (VRD) for Induction in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Followed by Response-adapted Consolidation and Lenalidomide Maintenance. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685814	Patientenpopulation
856	Xian-Janssen Pharmaceutical Ltd.. 2014 Jun 10. ClinicalTrials.gov: An Observational Study of Chinese Multiple Myeloma Patients Treated With Velcade. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01675245	Patientenpopulation
857	Yale University Celgene Corporation. 2016 Jun 29. ClinicalTrials.gov: Continuous Versus Intermittent Dosing Regimens for Pomalidomide in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01319422	Intervention
858	Yale University Peter MacCallum Cancer Centre A. 2017 Feb 26. ClinicalTrials.gov: An Open Label, International, Multi-centre, Phase I/IIa Study of Lenalidomide (Revlimid) and Romidepsin (Istodax) for Relapsed /Refractory Hodgkin Lymphoma, Mature T-cell Lymphoma and Multiple Myeloma. (RId Study). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01742793	Intervention
859	Yongping Zhai Jinling Hospital C. 2016 Sep 20. ClinicalTrials.gov: Tolerability and Efficacy of Modified VCD Regimens in Previously Untreated Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02086942	Patientenpopulation
860	Yvonne Efebera CureTech Ltd Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2017 Feb 3. ClinicalTrials.gov: Lenalidomide and Pidilizumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02077959	Intervention
EU Clinical Trials Register [a]		
861	Aeterna Zentaris GmbH. 2011 Mrz 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of Perifosine Added to the Combination of Bortezomib and Dexamethasone in Multiple Myeloma Patients Previously Treated with Bortezomib. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018893-19	Keine Ergebnisse
862	AGMT gGmbH. 2016 Aug 31. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized Phase II, 2-armed study in transplant ineligible (TI) patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) comparing Carfilzomib + Thalidomide + dexamethasone (KTd) versus Carfilzomib + Lenalidomide + dexamethasone (KRd) induction therapy with respect to response rates and investigating a Carfilzomib (K) monotherapy maintenance strategy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000475-24	Patientenpopulation
863	Array BioPharma Inc.. 2014 Nov 2. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001052-39	Intervention
864	Austrian Forum Against Cancer. 2005 Nov 28. ClinicalTrialsRegister.eu: Bortezomib-Doxorubicin-Dexamethasone (BDD) as Treatment for Patients with Multiple Myeloma Presenting with Acute Renal Failure. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003001-85	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
865	Autolus Limited. 2017 Mrz 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A Single Arm, Open-Label, Multi-Centre, Phase I/II Study Evaluating the Safety and Clinical Activity of AUTO2, a CAR T Cell Treatment Targeting BCMA and TACI, in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003893-42	Intervention
866	AZIENDA OSPEDALIERA DI BOLOGNA POLICLINICO S.ORSOLA M.MALPIGHI. 2006 Sep 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A multi-centre, randomised study of Zoledronic Acid versus Observation in Patients with Asymptomatic Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003854-33	Patientenpopulation
867	AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA OSPEDALI RIUNITI UMBERTO I - G.M.LANCISI - G.SALESI. 2006 Jul 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II, multicenter study of etoposide, aracytin, dexamethasone and bortezomib in patients affected by relapsed/refractory multiple myeloma previously treated with thalidomide. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002588-22	Intervention
868	AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA OSPEDALI RIUNITI UMBERTO I - G.M.LANCISI - G.SALESI. 2011 Feb 10. ClinicalTrialsRegister.eu: Bendamustine, Bortezomib and Dexamethasone (BVD) in the treatment of relapsed or refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020072-33	Intervention
869	AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA. 2013 Sep 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Interleukin 2 and zolendronic acid as maintaining treatment in multiple myeloma patients after autologous bone marrow transplant. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001188-22	Patientenpopulation
870	Celgene Corporation. 2014 Mrz 25. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 3b, Randomized Trial of Revlimid® (Lenalidomide) Versus Placebo Maintenance Therapy Following Melphalan Prednisone Velcade® (Bortezomib) Induction Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001729-26	Patientenpopulation
871	Christie Hospital NHS Foundation Trust. 2009 Feb 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Assessing the Feasibility of a Single Blind Randomised Controlled Trial to Measure the Effectiveness of D-Alpha-Tocopherol in the Management of Oral Mucositis in Patients Undergoing Conditioning for Bone Marrow Transplantation. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004749-14	Patientenpopulation
872	CHU de Liege. 2011 Sep 13. ClinicalTrialsRegister.eu: Allogeneic hematopoietic cell transplantation from HLA-matched donors after reduced-intensity conditioning: a phase II randomized study comparing 2 GVHD prophylaxis regimen. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024297-19	Intervention
873	CHU de Toulouse. 2010 Jun 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Phase III Study Comparing Conventional Dose Treatment Using a Combination of Lenalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (RVD) to High-Dose Treatment with Peripheral Stem Cell Transplant in the Initial Management of Myeloma in Patients up to 65 Years of Age (IFM/DFCI 2009). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016871-32	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
874	CHU de Toulouse. 2013 Mai 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Front-line therapy with Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (CRd) induction followed by autologous stem cell transplantation, CRd consolidation and Lenalidomide maintenance in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients ≤65 years old : a phase II study of the Intergroupe Francophone du Myélome (IFM). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005804-16	Intervention
875	CHU de Toulouse. 2016 Apr 27. ClinicalTrialsRegister.eu: Evaluation of Ixazomib, Lenalidomide, Dexamethasone Induction and extended Consolidation followed by Lenalidomide Maintenance in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Ôëñ65 years eligible for High Dose Therapy: a phase II study of the Intergroupe Francophone du Myélome (IFM). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003467-37	Patientenpopulation
876	Danish Myeloma Study Group. 2014 Sep 5. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized placebo-controlled phase II study of clarithromycin or placebo combined with VCD induction therapy prior to high-dose melphalan with stem cell support in patients with newly diagnosed Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002187-32	Patientenpopulation
877	Department of Haematology AUH. 2013 Jan 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, open-label phase III study of Clarithromycin, Sulfamethoxa-zole/Trimethoprim or observation in combination with standard therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004424-38	Patientenpopulation
878	F.Hoffman-La Roche Ltd.. 2012 Mai 11. ClinicalTrialsRegister.eu: An open-label, phase II study of vemurafenib in patients with BRAF V600 mutation-positive cancers. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004426-10	Intervention
879	Fondazione Neoplasie Sangue Onlus. 2008 Sep 4. ClinicalTrialsRegister.eu: Safety And Efficacy Of Lenalidomide As Maintenance Therapy In Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Following A Tandem Autologous-Allogeneic Transplant. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004529-41	Intervention
880	Fred Hutchinson Cancer Research Center. 2011 Aug 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Phase III Study to Determine the Most Promising Postgrafting Immunosuppression for Prevention of Acute GVHD after Unrelated Donor Hematopoietic Cell Transplantation using Nonmyeloablative Conditioning for Patients with Hematologic Malignancies A Multi-Center Trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000088-28	Intervention
881	Freistaat Bayern. 2009 Jun 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective phase I/II, one-arm, one-stage multi-center, open label study of lenalidomide in combination with pioglitazone, dexamethasone and metronomic low-dose chemotherapy with treosulfan in patients with relapsed or refractory or progressive multiple myeloma: Third-line therapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002768-32	Intervention
882	Friedrich-Schiller-Universit├ñt Jena. 2013 Okt 30. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II study of Bortezomib, Melphalan, Prednisone (VMP) followed by Lenalidomide maintenance vs. VMP without maintenance in Myeloma patients not eligible to high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation – a GERman MAINtenance study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003023-38	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
883	G.I.M.EM.A.Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. 2013 Mai 5. ClinicalTrialsRegister.eu: Eltrombopag in patients with delayed post transplant thrombocytopenia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004608-39	Intervention
884	Genzyme Europe BV. 2007 Sep 25. ClinicalTrialsRegister.eu: Long-term Observational Follow-up Study of a Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Comparative Trial of AMD3100 (240 µg/kg) plus G-CSF (10 µg/kg) Versus G-CSF (10 µg/kg) plus Placebo to Mobilize and Collect ≥ 6×106 CD34+ Cells/kg in Multiple Myeloma Patients for Autologous Transplantation. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005320-16	Intervention
885	Gesellschaft f³r Medizinische Innovation ÔÇôH├ñmatologie und Onkologie mbH (GMIHO). 2009 Jan 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomised comparison of daily 25 mg versus 5 mg lenalidomide as maintenance therapy after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003945-33	Intervention
886	GMIHO Gesellschaft f³r Medizinische Innovation ÔÇô H├ñmatologie und Onkologie mbH. 2009 Okt 19. ClinicalTrialsRegister.eu: The combination of Lenalidomide and Dexamethasone with or without intensification by high-dose Melphalan in the treatment of multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004083-39	Patientenpopulation
887	Hospital District of Helsinki and Uusimaa/Helsinki University Hospital HUS. 2016 Aug 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective phase II study to assess the minimal residual disease after ixazomib plus lenalidomide plus dexamethasone (IRd) treatment for newly diagnosed transplant eligible patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004863-35	Patientenpopulation
888	HOVON Foundation. 2007 Mai 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized phase III study on the effect of Bortezomib combined with Adriamycin, Dexamethasone (AD) for induction treatment, followed by High Dose Melphalan and Bortezomib alone during maintenance in patients with multopel myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000944-26	Intervention
889	HOVON Foundation. 2007 Mai 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Lenalidomide maintenance following tandem autologous stem cell and non myeloablative allogeneic transplantation for patients with multiple myeloma <= 66 years who have been treated in or according to the HOVON 65/GMMG-HD4 study. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003891-39	Intervention
890	HOVON Foundation. 2008 Nov 20. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized phase III trial in elderly patients with previously untreated symptomatic Multiple Myeloma comparing MP-Thalidomide (MP-Thal) followed by thalidomide maintenance versus MP-Lenalidomide (MP-Len) followed by maintenance with lenalidomide. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004007-34	Patientenpopulation
891	HOVON Foundation. 2010 Nov 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized phase III study to compare Bortezomib, Melphalan, Prednisone (VMP) with High Dose Melphalan followed by Bortezomib, Lenalidomide, Dexamethasone (VRD) consolidation and Lenalidomide maintenance in patients with newly diagnosed multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017903-28	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
892	Hull and East Yorkshire Hospitals NHS Trust. 2012 Aug 6. ClinicalTrialsRegister.eu: Study of apoptosis related changes and endothelial responses of multiple myeloma patients treated with chemotherapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001813-17	Patientenpopulation
893	ICORG-the All Ireland Co-operative Oncology Research Group. 2013 Jul 2. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized Phase III Trial of Lenalidomide Versus Observation Alone in Patients with Asymptomatic High-Risk Smoldering Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000750-66	Patientenpopulation
894	INSTITUT CURIE. 2014 Jul 25. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001432-22	Intervention
895	Intergroupe Francophone du My├®lome. 2009 Jan 26. ClinicalTrialsRegister.eu: Pharmacogenomic study to predict survival, best response and toxicity in newly diagnosed myeloma patients who are either 65 years of age or older treated with either a combination of melphalan-prednisone-thalidomide or lenalidomide-dexamethasone. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003486-58	Patientenpopulation
896	ISTITUTO NAZIONALE PER LA CURA TUMORI. 2011 Mrz 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase III trial comparing bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone versus lenalinomide cyclophosphamide and dexamethasone in patients with multiple myeloma at first relapse. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021557-40	Patientenpopulation
897	Janssen-Cilag EMEA Medical Affairs. 2006 Aug 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II, Multicentre, Randomised, Open-Label, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Velcade® added to Thalidomide-Dexamethasone Standard Treatment in Subjects with Multiple Myeloma who are Refractory to or Have Relapsed after Primary Therapy for Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004624-38	Intervention
898	Janssen-Cilag EMEA Medical Affairs. 2009 Jan 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Multicentre, Randomised, Open-Label, Parallel Group Study to Evaluate the Effect of VELCADE® on Myeloma related Bone Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004264-39	Patientenpopulation
899	JANSSEN-CILAG GmbH. 2006 Apr 21. ClinicalTrialsRegister.eu: Bortezomib as consolidation therapy in patients aged 61-75 years with multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004947-73	Patientenpopulation
900	JANSSEN-CILAG GmbH. 2006 Mrz 9. ClinicalTrialsRegister.eu: Bortezomib as consolidation therapy in patients aged 60 years and younger with multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004948-31	Patientenpopulation
901	Janssen-Cilag International NV (JCI). 2008 Dez 17. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Randomized Study of Subcutaneous and Intravenous VELCADE┬« in Subjects With Previously Treated Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000952-28	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
902	Kiadis Pharma Netherlands B.V.. 2010 Sep 9. ClinicalTrialsRegister.eu: An open-label, uncontrolled, multicenter, multinational study on the efficacy and safety of administration of donor lymphocytes depleted of alloreactive T-cells (ATIR), through the use of TH9402 and light treatment in an ex vivo process, in patients receiving a CD34-selected peripheral blood stem cell graft from a related, haploidentical donor. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008198-73	Intervention
903	Kuopio University Hospital CoIMCoM. 2012 Nov 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective phase II study to assess immunophenotypic remission after three-drug induction followed by randomized stem cell mobilization, autologous stem cell transplantation and lenalidomide maintenance in patients with newly diagnosed multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001051-39	Patientenpopulation
904	Merck & Co. I. 2008 Nov 27. ClinicalTrialsRegister.eu: An International, Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of Vorinostat (MK-0683) or Placebo in Combination with Bortezomib in Patients with Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003752-30	Patientenpopulation
905	Merck Sharp & Dohme Corp. asoM&CI. 2016 Feb 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase III study of Lenalidomide and low-dose Dexamethasone with or without Pembrolizumab (MK3475) in newly diagnosed and treatment na├»ve Multiple Myeloma (KEYNOTE 185). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002901-12	Patientenpopulation
906	Millennium Pharmaceuticals I. 2011 Jun 7. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Dose-Escalation, Phase 1/2 Study of the Oral Form of MLN9708, a Next-Generation Proteasome Inhibitor, Administered in Combination with a Standard Care Regimen of Melphalan and Prednisone in Patients With Newly-Diagnosed Multiple Myeloma Requiring Systemic Treatment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023772-71	Patientenpopulation
907	Millennium Pharmaceuticals I. 2013 Okt 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing Oral MLN9708 Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Newly Dianosed Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000326-54	Patientenpopulation
908	Millennium Pharmaceuticals I. 2014 Jun 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Oral Ixazomib Citrate (MLN9708) Maintenance Therapy in Patients With Multiple Myeloma Following Autologous Stem Cell Transplant. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002076-41	Patientenpopulation
909	Millennium Pharmaceuticals I. 2015 Aug 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Oral Ixazomib Maintenance Therapy After Initial Therapy in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Not Treated With Stem Cell Transplantation. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001394-13	Patientenpopulation
910	MolMed. 2007 Apr 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase I-II study: infusion of donor lymphocytes transduced with the suicide gene HSV TK, after transplantation of allogeneic T-depleted stem cells from a haploidentical donor in patients with haploidentical donor in patients with haematological malignancies. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003587-34	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
911	Netherlands Cancer Institute. 2016 Apr 20. ClinicalTrialsRegister.eu: The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial) A Dutch National Study on behalf of the Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) to Facilitate Patient Access to Commercially Available, Targeted Anti-cancer Drugs to determine the Potential Efficacy in Treatment of Advanced Cancers with a Known Molecular Profile. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004398-33	Patientenpopulation
912	NOVARTIS FARMA. 2007 Jul 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase Ib, multi-center, open-label, dose-escalation study of oral LBH589 and IV bortezomib in adult patients with multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006638-16	Patientenpopulation
913	NOVARTIS FARMA. 2007 Nov 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase Ib, multi-center, open-label, dose-escalation study of oral LBH589 when administered in combination with oral lenalidomide & dexamethasone in adult patients with multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-007030-35	Intervention
914	Novartis Farmac├®utica SA. 2009 Mai 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase Ib multicenter dose-determination study, with an adaptive, randomized, placebo-controlled, double-blind phase II, using various repeated IV doses of BHQ880 in combination with zoledronic acid in relapsed or refractory myeloma patients with prior skeletal-related event. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000411-15	Intervention
915	Novartis Pharma Services AG. 2014 Dez 5. ClinicalTrialsRegister.eu: An open-label, multi-center, expanded treatment protocol of oral panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed and refractory multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003239-21	Keine Ergebnisse
916	Odense University Hostital. 2014 Okt 14. ClinicalTrialsRegister.eu: Magnolia Study Prolonged Protection from Bone Disease in Multiple Myeloma. An open label phase 3 multicenter international randomised trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002494-12	Intervention
917	Oncopeptides AB. 2013 Apr 10. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label Phase I/IIa Study of the Safety and Efficacy of Melphalan-flufenamide (Melflufen) and Dexamethasone Combination for Patients with Relapsed and/or Relapsed-Refractory Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004315-31	Intervention
918	Onyx Therapeutics. 2013 Aug 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open-label Phase 3 Study of Carfilzomib, Melphalan, and Prednisone versus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone in Transplant ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005283-97	Patientenpopulation
919	ORTHO BIOTECH DoJG. 2006 Feb 13. ClinicalTrialsRegister.eu: Clinical trial on induction of remission with bortezomib (Vel), cyclophosphamide (C) and dexamethasone (D) in patients until the age of 60 with untreated multiple myeloma and planned high dosage chemotherapy: (VelCD), (DSMM XIa). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003902-27	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
920	ORTHO BIOTECH DoJG. 2006 Jan 5. ClinicalTrialsRegister.eu: Bortezomib and Bendamustine in the Treatment of Refractory/Relapsed Multiple Myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003843-30	Intervention
921	OSPEDALE POLICLINICO S.MATTEO. 2008 Apr 2. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II trial evaluating fotemustine (Muphoran) treatment in patients with refractory or relapsing multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001175-29	Intervention
922	Pfizer Inc 2E4SNYN1. 2015 Okt 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY OF THE ANALGESIC EFFICACY AND SAFETY OF THE SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF TANEZUMAB (PF-04383119) IN SUBJECTS WITH CANCER PAIN PREDOMINANTLY DUE TO BONE METASTASIS RECEIVING BACKGROUND OPIOID THERAPY https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002223-42	Intervention
923	Pfizer Inc. 2E4SNYN1. 2009 Apr 29. ClinicalTrialsRegister.eu: PHASE II RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED MULTICENTER EFFICACY AND SAFETY STUDY OF TANEZUMAB AS ADD-ON THERAPY TO OPIOID MEDICATION IN PATIENTS WITH PAIN DUE TO BONE METASTASES. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005181-31	Patientenpopulation
924	Polish Myeloma Consortium. 2016 Okt 31. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 3 Randomized trial of carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone versus lenalidomide alone after stem-cell transplant for multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002380-42	Patientenpopulation
925	St.Antonius Hospital. 2014 Sep 2. ClinicalTrialsRegister.eu: Response to influenza vaccination in lymphoma patients treated with CHOP and rituximab (RITUXIVAC). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005713-39	Intervention
926	The All Ireland Cooperative Oncology Research Group (ICORG). 2014 Jul 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II Study of the Efficacy and Safety of lenalidomide, subcutaneous bortezomib, and dexamethasone combination therapy for patients with newly diagnosed multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005008-32	Patientenpopulation
927	Universitaetsklinikum Wuerzburg. 2009 Mai 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Lenalidomide (Revlimid┬«), Adriamycin and Dexamethasone (RAD) as an Induction Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Followed by a Risk-Defined Transplant Strategy and Lenalidomide Maintenance – A Multicenter Phase II Trial by Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000007-28	Patientenpopulation
928	University Medical Center Hamburg-Eppendorf. 2008 Nov 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Dose-finding study of lenalidomide as maintenance therapy in multiple myeloma after allogeneic stem cell transplantation. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003784-42	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
929	University of Leeds. 2009 Sep 17. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomised comparisons, in myeloma patients of all ages, of thalidomide, lenalidomide, carfilzomib and bortezomib induction combinations, and of lenalidomide and combination lenalidomide vorinostat as maintenance. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010956-93	Intervention
930	University of Leeds. 2012 Aug 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II randomised trial of carfilzomib, cyclophosphamide and dexamethasone (CCD) vs cyclophosphamide, velcade and dexamethasone (CVD) for first relapse or primary refractory multiple myeloma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001320-36	Patientenpopulation
931	Vifor (International) AG. . ClinicalTrialsRegister.eu: A randomised controlled parallel group open-label study to evaluate the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose versus no treatment in anaemic subjects with lymphoid malignancies.. malignancies and functional iron deficiency receiving chemotherapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015767-14	Patientenpopulation
932	Vifor Pharma Inc.. 2009 Dez 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomised controlled parallel group open-label study to evaluate the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose versus no treatment in anaemic subjects with multiple myeloma and iron-restricted erythropoiesis receiving chemotherapy. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015766-56	Patientenpopulation
933	VU University Medical Center. 2015 Jan 6. ClinicalTrialsRegister.eu: Short versus extended antibiotic treatment with a carbapenem for high-risk febrile neutropenia in hematology patients with Fever of Unknown Origin: a randomized multicenter open-label non-inferiority trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001546-25	Patientenpopulation
International Clinical Trials Registry Platform (WHO) [a]		
934	Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG). 2017 Jun 5. WHO ICTRP: A Multicentre Phase 3 Trial Comparing Elotuzumab-Cyclophosphamide-Thalidomide-Dexamethasone (E-CTD) with Cyclophosphamide-Thalidomide-Dexamethasone (CTD) for the Treatment of Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001030460	Intervention
935	Australiasian Leukaemia and Lymphoma Group. 2017 Mai 22. WHO ICTRP: Single arm, multicentre study of Carfilzomib in combination with Thalidomide and Dexamethasone (CaTD) in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000818538	Intervention
936	Australiasian Leukaemia and Lymphoma Group. 2017 Mai 29. WHO ICTRP: A multicentre single arm study of carfilzomib-thalidomide-dexamethasone (CarTD) for newly diagnosed transplant-eligible multiple myeloma (MM) patients refractory to initial bortezomib-based induction therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000934549	Patientenpopulation
937	Australiasian Leukemia and Lymphoma Group. 2017 Mai 29. WHO ICTRP: Phase II study assessing the effect of carfilzomib treatment on early free light chain kinetics in myeloma patients with renal impairment. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000301662	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
938	CCMU Beijing CH. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Controlled Phase III Study of CPT or Placebo in Combination with Thalidomide and Dexamethasone in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IPR-15006024	Patientenpopulation
939	CCMU Beijing CH. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: A Multicenter, Randomized, Open-Lable, Parallel-Group, Controlled Phase 2 Study of CPT in Combination With TD and TD Alone in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TRC-11001625	Patientenpopulation
940	CCMU Beijing CH. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: CPT in combination with thalidomide in refractory/relapsed MM. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ONC-12002066	Patientenpopulation
941	CCMU Beijing CH. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Multi-center, open-label phase II trial of CPT in MM: stage I. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ONC-12002065	Patientenpopulation
942	Commercial sector/Industry Immune System Therapeutics Limited. 2013 Okt 14. WHO ICTRP: A Phase II, Open-label, Multi-Dose Study of the Monoclonal Antibody MDX-1097 in Previously Treated Kappa Light Chain Restricted Multiple Myeloma Subjects with Stable Measurable Disease. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000700033	Intervention
943	Deparment of Hematology;amp;Rheumatology TUH. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: Bortezomib with Dexamethasone compared with oral melphalan and predonisone pluse bortezomib in patients with refractory multiple myeloma: randomized phase 2 study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003472	Patientenpopulation
944	Department of Hematology THTMCHUoSaT. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: A clinical trial of anti-CD19 CAR-T cell therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OIN-16007723	Intervention
945	Dr Andrew Spencer - Alfred Hospital. 2017 Jan 9. WHO ICTRP: A Phase IIb, open label, sequential cohort study comparing KappaMab alone to KappaMab in combination with lenalidomide and low dose dexamethasone (MRd) in Relapsed Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001164482	Intervention
946	Fukuoka Blood and Marrow Transplantation Group. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: Phase I/II trial of subcutaneous bortezomib plus lenalidomide combined with dexamethasone combination therapy for relapsed or refractory multiple myeloma patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013067	Patientenpopulation
947	Genmab. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Daratumumab in Combination With Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01620879	Patientenpopulation
948	Gifu University Hospital. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: Efficacy and safety of dose-escalating lenalidomide and dexamethasone (Rd) for unfit patients with relapsed or refractory multiple myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019917	Patientenpopulation
949	Hematology RMaOFoMSU. 2017 Feb 27. WHO ICTRP: Analysis of efficacy and immunomodulatory activity of lenalidomide alone in relapse and refractory multiple myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009927	Intervention
950	Hospital AH. 2015 Mai 26. WHO ICTRP: A 2-stage Phase II study of combination pomalidomide and low dose dexamethasone therapy in patients with relapsed myeloma previously treated wtih lenalidomide maintenance post Autologous Stem Cell Transplant (LEOPARD follow-on study). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000447550	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
951	Hyogo College of Medicine. 2017 Apr 24. WHO ICTRP: HLA2-3 antigen mismatched stem cell transplantation from related donor. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-C000000403	Intervention
952	Japan Clinical Oncology Group(. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: Randomized phase II study of bortezomib plus dexamethasone (BD) versus thalidomide plus dexamethasone (TD) for relapsed or refractory multiple myeloma (JCOG0904, r II BD vs TD for MM). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003135	Patientenpopulation
953	Japan myeloma study group. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: Weekly bortezomib + dexamethasone therapy for elderly patients with relapsed or refractory multiple myeloma (A multicenter clinical phase II trial, JMSG-0902). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003345	Patientenpopulation
954	KT MM. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: Safety and efficacy of lenalidomide cyclophosphamide and dexamethasone (RCd) therapy in Japanese elderly patients with multiple myeloma, a phase I/II study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009391	Patientenpopulation
955	Kyushu Hematology Organization for Treatment (KHOT). 2016 Jul 21. WHO ICTRP: A phase II study of subcutaneous injection of bortezomib in combination with oral cyclophosphamide and dexamethasone (sVCD) for relapsed or refractory multiple myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006490	Intervention
956	MorphoSys AG. 2017 Mai 22. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003145	Patientenpopulation
957	Nagoya City University Hospital. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: Phase I/II study of bortezomib plus Lenalidomide and dexamethasone (Once weekly VRd-21) for relapsed and/or refractory multiple myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013169	Intervention
958	Nagoya City University Hospital. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: Phase II study of weekly irinotecan (CPT-11) for relapsed and/or refractory multiple myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001213	Intervention
959	Nara Hospital Kinki University School Of Medicine. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: Phase II study to evaluate the safety and the efficacy of CBD (Bortezomib, Cyclophosphamide, Dexamethasone) regimen for the patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003076	Patientenpopulation
960	ONO PHARMACEUTICAL CO. L. 2017 Jan 9. WHO ICTRP: Phase 1/2 study of ONO-7057. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111570	Intervention
961	Other Collaborative groups Australasian Leukaemia and Lymphoma Group. 2013 Feb 22. WHO ICTRP: 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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000338864	Patientenpopulation
962	Professor AS. 2017 Jan 9. WHO ICTRP: A prospective, multi-centre, single arm, phase 2 assessment of the efficacy and safety of the combination of ixazomib, thalidomide and dexamethasone (ITD) for relapsed and/or refractory multiple myeloma after 1 to 3 prior lines of therapy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000894493	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
963	Saitama Medical Center SMU. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: Lenalidomide/dexamethasone Salvage Therapy with stepwise Evatuation for Practical Dose Finding Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011568	Patientenpopulation
964	Shanghai CH. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: An open-label, multicenter, therapeutic effect and safety study of lenalidomide plus indexamethasone in refractory/relapsed MM. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ONC-13004096	Intervention
965	Sun Yat-sen University Cancer Center. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Efficacy and safety of chidamide, bortezomib and dexamethasone combination in transplant-ineligible patients with relapsed/refractory multiple myeloma: a phase 2, single center, single arm study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPC-16010301	Intervention
966	Sun Yat-sen University Cancer Center. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Efficacy and safety of teniposide, cyclophosphamide and dexamethasone combination in transplant-ineligible patients with relapsed/refractory multiple myeloma: a phase 2, single center, single arm study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OIC-15007636	Intervention
967	The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University. 2017 Mai 9. WHO ICTRP: An open single center single arm clinical study of through infusion of anti-BCMA CAR-T and anti-CD19 CAR-T therapy for relapsed and refractory multiply myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OIC-17011272	Intervention
968	The Jikei University School of Medicine. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: A phase 2 study of cyclophosphamide, lenalidomide and dexamethasone (CRD) for patients with relapsed/refractory multiple myeolma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010346	Intervention
969	Tokai University. 2016 Okt 10. WHO ICTRP: Phase 2 study of clarithromycin, pomalidomide and dexamethasone(ClaPD) for patients with relapsed or refractory multiple myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024166	Intervention
970	University of Leeds. 2017 Jun 5. WHO ICTRP: Myeloma XII (ACCoRd trial). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN10038996	Intervention
971	University of Leeds (UK). 2016 Okt 17. WHO ICTRP: Bendamustine, thalidomide, dexamethasone dose escalation study in relapsed/refractory myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN90889843	Intervention
972	University of Leeds (UK). 2016 Okt 17. WHO ICTRP: Study of CHR-3996 in combination with tosedostat in subjects with multiple myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN24989786	Intervention
973	Yokohama MC;#39;s Hospital. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: Phase 2 study to evaluate the efficacy and the safety of clarithromycin, lenalidomide and dexamethasone (Personalized BiRd) for patients with relapsed or refractory multiple myeloma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013467	Intervention
974	Zhabei district center. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Prospective clinical study of continuous low-dose cyclophosphamide and prednisone in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma with severe heart failure. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPC-15007024	Patientenpopulation
Pharm Net Bund [a]		
975	GMIHO Gesellschaft für Medizinische Innovation-Hmatologie und Onkologie mbH. . PharmNetBund: Open-label, Multicenter Phase I/II Study: Salvage Therapy of Progressive and Relapsed Aggressive Non-Hodgkin-Lymphoma by Combination of Lenalidomide (Revlimid®) with Rituximab, Dexamethason, High-dose ARA-C and Cisplatinum (R2-DHAP).	Intervention
976	HOVON Foundation. PharmNetBund: The feasibility and efficacy of subcutaneous	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
	Plerixafor for mobilization of peripheral blood stem cells in allogeneic HLA-identical sibling donors: a prospective phase II study.	
977	Janssen Biologics BV. PharmNetBund: A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Siltuximab (Anti-IL-6 Monoclonal Antibody) or Placebo in Combination With VELCADE and Dexamethasone for the Treatment of Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.	Intervention
978	Merck & Co. I. PharmNetBund: An International, Multicenter, Open-Label Study of Vorinostat (MK-0683) in Combination with Bortezomib in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.	Intervention
979	Miltenyi BG. PharmNetBund: A multi-center phase I/II safety and feasibility study using CliniMACS TCRalpha/beta and CD19 depleted stem cell grafts from haploidentical donors for haematopoietic progenitor cell transplantation in children and adultsPharmNetBund: Multizentrische Phase-I/II-Studie zu Sicherheit und Machbarkeit der Transplantation hSmatopoetischer VorlSuferzellen von mithilfe des CliniMACS-Systems TCRalpha/beta- und CD19-depletierten StammzellprSparaten haploidentischer Spender bei Kindern und Erwachsenen.	Intervention
980	Novartis Pharma Services. PharmNetBund: A multicenter, randomized, open-label Phase 2 study evaluating the safety and efficacy of three different regimens of oral panobinostat in combination with subcutaneous bortezomib and oral dexamethasone in patients with relapsed or relapsed/refractory multiple myeloma who have been previously exposed to immunomodulatory agents.	Patientenpopulation
981	Novartis Pharma Services. PharmNetBund: A phase IA/II, two-arm, multi-center, open-label, dose-escalation study of LBH589 administered orally via different dosing schedules in adult patients with advanced hematological malignancies.	Intervention
982	Pharma Mar SA. PharmNetBund: Randomized, Multicenter, Open-label, Phase III Study of Plitidepsin in Combination with Dexamethasone vs. Dexamethasone Alone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple MyelomaPharmNetBund: 'Randomisierte, multizentrische und offene Phase-III-Studie zum Vergleich der Behandlung mit Plitidepsin in Kombination mit Dexamethason und der Monotherapie mit Dexamethason bei Patienten mit einem rezidivierten oder refraktären multiplen Myelom'.	Keine Ergebnisse
983	Universitaetsklinikum S. PharmNetBund: A non-randomised, multi-center Phase I/II trial of safety, tolerability and efficacy of Everolimus (RAD001) in relapsed or refractory Multiple Myeloma.	Intervention
984	University Hospital Heidelberg. PharmNetBund: A phase III national, multicentre, randomized open-label study with Lenalidomide/Dexamethasone versus Lenalidomide/Dexamethasone and autologous stem cell transplantation followed by Lenalidomidemaintenance therapy for patients with relapsed Multiple Myeloma.	Patientenpopulation
985	University hospital of Bonn. PharmNetBund: Prospective, open label, multi center phase II clinical trial of oral BAY 43-9006 (Sorafenib) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma.	Intervention
986	University Medical Center Freiburg. PharmNetBund: Safety of Vorinostat in combination with Bortezomib, Doxorubicin and Dexamethasone (VBDD) in patients with refractory or relapsed multiple myeloma.	Intervention
987	University Medical Center Hamburg-Eppendorf. PharmNetBund: High-dose chemotherapy with transplantation of gene-modified haematopoietic stem cells for HIV-positive patients with malignant diseases indicating an HSCT.	Patientenpopulation
988	University of Cologne. PharmNetBund: Phase II Study of Cetuximab for the Treatment of Refractory or Relapsed Multiple Myeloma EMMA-1 (erbitux for multiple myeloma). https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-0229_01-2-0-C43902-20151106170858.pdf	Intervention
989	University of Cologne;University of Cologne. PharmNetBund: GRANITE-1 - Granulocyte-transfusions for patients with febrile neutropeniaPharmNetBund: Granulozytentransfusionen bei Patienten mit febrilerNeutropenie (GRANITE).	Patientenpopulation

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
a: Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt. b: Die Studienintervention entspricht den im AWG zugelassenen Wirkstoffen. Es wurden keine weiteren Ausschlussgründe identifiziert. Es gab jedoch keine Hinweise auf eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, so dass die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der betreffenden Studien nicht gegeben ist. Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: *Clinical Trials.GOV*: Last updated *EU Clinical Trials Register:* Start Date *International Clincial Trials Registry Platform WHO*: Last refreshed on *PharmNet.Bund:* Bescheiddatum Bundesbehörde		

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-115 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 4-115 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss. inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-115 (Anhang): Studiendesign und –methodik für die SIRIUS-Studie mit Daratumumab nach TREND

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation [b]
Studienziel		
1	Titel, Zusammenfassung	**Titel** 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 an IMiD) or are Double Refractory to a Proteasome-Inhibitor and an IMiD. **Zusammenfassung** Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Daratumumab bei erwachsenen Patienten mit MM, welche mind. drei vorausgegangene Therapielinien, darunter einen PI und ein 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 [b]
Methoden		
3	Probanden/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studien-organisation (Setting))	**Einschlusskriterien** 1. ≥18 Jahre 2. dokumentiertes Multiples Myelom durch die folgenden Kriterien und mit Evidenz für PD auf die vergangenen Vor-therapien basierend auf den IMWG-Kriterien (Durie, 2006; Rajkumar, 2011): a. vorangegangene Dokumentation monoklonaler Plasmazellen im Knochenmark ≥10% oder Biopsie-nachgewiesenes Plasmozytom b. nachweisbare Erkrankung zu Baseline durch: i. M-Protein im Serum ≥1,0 g/dl oder M-Protein im Urin ≥200 mg/24h oder ii. IgA Multiples Myelom: M-Protein im Serum ≥0,5 g/dl oder M-Protein im Urin ≥200 mg/24 h oder iii. Leichtketten Multiples Myelom: Serum Ig FLC≥10 mg/dl und kappa lambda FLC-Verhältnis außerhalb des Normbereiches 3. Evidenz für Ansprechen auf mind. eine Vortherapie (z. B. Reduktion des M-Proteins ≥25% für ≥6 Wochen [MR]) 4. 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) 5. mind. drei Vortherapien 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) oder Erkrankung ist doppelt refraktär auf ein PI und ein IMiD (für Studienteilnehmer, die mit mehr als einem Typ eines PI oder IMiD behandelt wurden, muss die Erkrankung refraktär auf die letzte Therapie gewesen sein) 6. ECOG-PS ≤2 7. Verpflichtung von Frauen im gebärfähigen Alter eine hocheffiziente Methode der Geburtenkontrolle anzuwenden (gemäß den Regularien für Studienteilnehmern zur Geburtenkontrolle, z. B. hormonelle Methoden der Kontrazeption, Sterilisation des männlichen Partners, Abstinenz während und nach der Studie (6 Monate nach der letzten Daratumumab-Gabe) 8. Verpflichtung von sexuell aktiven und nicht-vasektomierten Männern, die Geschlechtsverkehr mit gebärfähigen Frauen haben, müssen während und nach der Studie (6 Monate nach der letzten Gabe der Studienmedikation) Barrieremethoden zur Verhütung anwenden; alle Männer dürfen keine

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation [b]
		Samenspende abgeben 9. Frauen im gebärfähigen Alter müssen bei Screening einen negativen Schwangerschaftstest (Serum oder Urin) vorlegen 10. Jeder Studienteilnehmer oder sein rechtlich zulässiger Vetreter muss eine schriftliche Einverständniserklärung unterzeichnen **Ausschlusskriterien** • vorherige Behandlung mit Daratumumab oder einer anderen Anti-CD38 Therapie • vorherige Anti-Myelom-Therapie innerhalb von zwei Wochen vor dem ersten Tag von Zyklus 1 • nicht-sekretorisches Multiples Myelom basierend auf Standard M-Protein Kriterien (messbares M-Protein in Serum/Urin), es sei denn, dass das Serum FLC zu Baseline erhöht war • vorherige allogene oder autologe SCT innerhalb von zwölf Wochen vor dem ersten Tag von Zyklus 1 • kumulative Dosis von Kortikosteroiden von mehr als ≥140 mg des Äquivalents Prednison innerhalb von zwei Wochen vor dem ersten Tag von Zyklus 1 • Vorgeschichte einer malignen Erkrankung (andere als Multiples Myelom) innerhalb von fünf Jahren vor dem ersten 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 Multiplem Myelom • Bekannte COPD mit einem FEV1%PRED <60%, persistentem Asthma oder eine Historie von Asthma innerhalb der letzten 5 Jahre; Studienteilnehmer mit bekanntem oder erwartetem COPD müssen eine Spirometrie während des Screenings durchführen • Patienten mit seropositivem HIV-Test, Patienten mit Hepatitis B (definiert durch einen positiven Test für HBsAg oder anti-HBs und anti HBc) oder Hepatitis C (anti-HCV-Antikörper positiv oder HCV-RNA-Bestimmung positiv) • Jeglicher Gesundheitszustand oder Krankheit (z. B. aktive systemische Infektion), welche die Einhaltung des Studienprotokolls oder das Ergebnis beeinflusst oder nach Einschätzung des Prüfarztes ein Risiko für die Teilnahme darstellt • Vorliegen eines der folgenden Herzerkrankungen ○ Myokardinfarkt innerhalb von 1 Jahr vor Zyklus 1 Tag 1, instabile oder unkontrollierbare auf das Herz bezogene Erkrankung oder die kardiale Funktion betreffend (z. B. instabile Angina pectoris, kongestive Herzinsuffizienz, NYHA III-IV)

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation [b]
		○ Herzrhythmusstörungen (CTCAE Grad 2 oder höher) oder klinisch signifikante EKG-Abnormalitäten ○ Ausgangs-QT-Intervall mittels 12-Kanal-EKG korrigiert nach der Fridericia-Formel (QTcF) >470 msec • Vorliegen eines der folgenden Laborergebnisse während der Screeningphase: ○ Absolute Neutrophilenzahl ≤1,0x10^9/l ○ Hb-Wert ≤7,5 g/dl (≤5 mmol/l) ○ Thrombozyten <50x10^9/l (Transfusionen innerhalb von 7 Tagen vor dem Labortest ist nicht erlaubt) ○ ALT ≥2,5xULN ○ Gesamtbilirubin ≥2xULN (Ausnahme: Gilbert-Syndrom: direktes Bilirubin 2xULN ○ Kreatinin-Clearance ≤20 ml/min/1,73 m^2 ○ Kalium-Spiegel <3,0 mEq/l oder ○ Korrigiertes Serum-Calcium >14,0 mg/dl (>3,5 mmol/l) • Bekannte Allergien, Überempfindlichkeit oder Intoleranz gegenüber monoklonalen Antikörpern oder Humanprotein, deren Hilfsstoffe oder bekannte Empfindlichkeit gegenüber aus Säugetieren gewonnenen Produkten • Plasmazell-Leukämie oder Morbus Waldenström oder POEMS-Syndrom oder Amyloidose • Bekannte oder erwartete Unfähigkeit des Patienten, das Studienprotokoll einzuhalten (z. B. aufgrund von Alkoholmissbrauch, Drogenabhängigkeit oder psychologischer Störungen) oder eine Teilnahme ist nach Einschätzung des Arztes nicht im Interesse des Patienten (Beeinträchtigung des Wohlbefindens) oder könnte die Protokoll-spezifischen Erhebungen verhindern, limitieren oder stören • Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen, die während der Studie oder innerhalb von 6 Monaten nach Gabe der letzten Studienmedikation eine Schwangerschaft planen • Patienten, die innerhalb von 4 Wochen vor dem 1. Tag des 1. Zyklus ein Prüfprodukt erhalten oder ein invasives Medizinprodukt verwendet haben (mit Ausnahme einer Anti-Myelom-Therapie, die innerhalb von 2 Wochen vor dem 1. Tag des 1. Zyklus nicht mehr verabreicht werden darf (siehe Ausschlussgrund #2) • Patienten, die einen größeren chirurgischen Eingriff binnen 2 Wochen vor dem 1. Tag des 1. Zyklus hatten oder noch nicht wieder vollständig genesen sind oder Patienten, die während oder innerhalb von 2 Wochen nach der letzten Studienmedikation einen chirurgischen Eingriff planen (chirurgische Eingriffe unter Lokalanästhesie sind erlaubt) Studienleiter: Sagar Lonial, MD – Department of Hematology and Medical Oncology, Winship Cancer Institute, Emory University, Atlanta, Georgia Die Studie wurde in 26 Studienzentren durchgeführt (Kanada (n=6), Spanien (n=4) und USA (n=16))

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation [b]
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>** <u>Stufe 1</u> • **Arm A**: Daratumumab (Phase-II Medikament) 16 mg/kg KG 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 (zweiwöchentlich) • ab Zyklus 7: Infusion an Tag 1 alle 4 Wochen • Arm B: Daratumumab (Phase-II Medikament) 8 mg/kg KG pro Tag i.v. • ab Zyklus 1: Tag 1 alle vier Wochen <u>Stufe 2</u> • Daratumumab (Phase-II Medikament) 16 mg/kg KG 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 (zweiwöchentlich) • ab Zyklus 7: Infusion an Tag 1 alle 4 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-III Medikament) i.v.; Dosis/Administration (entsprechend Behandlungsarm A oder B) in Abhängigkeit der Auswertung Teil 1 <u>*Prämedikation vor der Infusion vor Daratumumab*</u> • Methylprednisolon i.v. (100 mg in Zyklus 1 / 2, 60 mg ab Zyklus 3) oder äquivalente Dosis eines mittellang oder lang wirkenden Kortikoids) • Paracetamol (Acetaminophen) 650 bis 1.000 mg p.o. • Antihistaminikum (Diphenhydramin 25-50 mg oder ein Äquivalent) <u>*Postmedikation nach der Infusion von Daratumumab*</u> • Kortikoid p.o. (20 mg Methylprednisolon oder ein Äquivalent) an Tag 1 und 2 nach der Daratumumab-Infusion • Für Patienten mit einem höheren Risiko für respiratorische Komplikationen (z. B. COPD-Patienten mit FEV1%PRED <75%) soll folgende Postmedikation in Erwägung gezogen werden:

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation [b]
		○ Antihistaminikum (Diphenhydramin oder ein Äquivalent) an Tag 1 und 2 nach allen Infusionen ○ Kurz wirkender β2-adrenerger Rezeptor-Agonist wie Salbutamol ○ Kontrollmedikation für Lungenerkrankungen (z. B. zu inhalierende Kortikosteroide ± lang-wirkender β2-adrenerger Rezeptor-Agonist bei Asthma, lang wirkende Bronchodilatatoren wie Tiotropium oder Salmeterol ± zu inhalierende Kortikosteroide bei COPD
5	Spezifisches Studienziel	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Daratumumab bei Patienten mit Multiplen Myelom, welche mind. drei Vortherapien darunter einen 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)	• Die Ergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte PD und bestes Ansprechen basierten auf der Auswertung des IRC unter Verwendung der IMWG-Kriterien (14-16) • Zusätzlich wurden die Ergebnisse der Wirksamkeit durch den Sponsor unter Verwendung eines computergestützten Algorithmus anhand der IMWG-Kriterien ausgewertet (16); die Validität dieses Algorithmus begründete sich auf den geprüften Daten für Ansprechen und PD des IRC **Primäre Endpunkte** <u>Gesamtansprechen (ORR)</u> • Anteil Studienteilnehmer mit entweder CR (einschließlich sCR) oder PR (einschließlich VGPR) **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 (Rückfall von CR ohne Erreichen der Kriterien für PD 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 von der ersten Gabe der Studienmedikation bis PD oder Tod (Rückfall von CR ohne Erreichen der Kriterien für PD 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 (≥PR) • (b) Zeit zwischen der ersten Gabe der Studienmedikation und dem Zeitpunkt der Erstbewertung des besten Ansprechens (≥PR) auf die Behandlung

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation [b]

		Dauer des Ansprechens
		• Zeit von Erstdokumentation des Ansprechens (≥PR) bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten PD
		Rückfall von CR ohne Erreichen der Kriterien für PD ist keine PD; Tod infolge einer PD wird als Ereignis am Todestag betrachtet, es sei denn die PD wurde schon vor dem Tod erfasst)
		Gesamtüberleben
		• Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum Tod jeglicher Ursache
		Weitere Wirksamkeitsendpunkte
		M-Protein in Serum und Urin oder FLC Reduktion
		• Prozentuale Änderung des M-Proteins im Serum und Urin sowie der FLC von Baseline zu dem erhobenen Wert nach Baseline
		Anderung von Plasmazellen im Knochenmark
		• Prozentuale Änderung der Plasmazellen im Knochenmark durch Biopsie oder Aspirat
		Sicherheit
		• Häufigkeit und Schwere von UE sowie Toxizität von Laborparametern (NCI-CTCAE Version 4.03)
		  ○ UE; SUE; UE, die zum Therapieabbruch führten; UE, die zum Tod führten
		  ○ UE von besonderem klinischen Interesse
		  – IRR
		  – Infektionen und Infestationen
		  – Bronchospasmen
		  – sekundäre Primärmalignome
		  ○ Todesfälle
		  ○ klinische Laboruntersuchungen
		  ○ Vitalzeichen und physische Untersuchungsergebnisse
		  ○ EKG
		  ○ ECOG-PS
		Pharmakokinetik (Phase-II und Phase-III Medikament)
		Immunogenität
		Pharmakodynamik

7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	• zwei im Voraus geplante Interimsanalysen
		  ○ erste Interimsanalyse (Futility Analysis) am Ende von Stufe 1 von Teil 1 der Studie (Datenschnitt März 2014)
		  ○ zweite Interimsanalyse am Ende von Stufe 2 von Teil 1 der Studie (Datenschnitt Juni 2014)
		Teil 1
		• Aufnahme von bis zu 90 Studienteilnehmern
		• Verwendung von Phase-II Medikament

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation [b]
		• Simons randomisiertes Phase-II-Design • Null-Hypothese: ORR ≤15%; alternative Hypothese ORR ≥40% • Mit einem einseitigen α-Level von 2,5% und einer Teststärke von 85% beträgt die Anzahl der Studienteilnehmer mit bewertbarem Ansprechen in jedem Behandlungsarm n=36 (bei Annahme, dass 10% nicht auswertbar sind, ergibt sich eine Anzahl von bis zu 40 Studienteilnehmern je Behandlungsarm) • Die Analyse des ersten Abschnittes wurde durchgeführt, wenn ca. 15 Studienteilnehmer in jedem Behandlungsarm waren und hinreichend Daten (z. B. nach achtwöchiger 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 11 oder mehr Studienteilnehmer mit Ansprechen beobachtet werden • Falls beide Behandlungsgruppen in Abschnitt 2 fortgeführt werden, führt eine Anzahl von n=36 Studienteilnehmern mit bewertbarem Ansprechen zu einer Wahrscheinlichkeit von 89%, wenn die beste Behandlungsgruppe eine wahre ORR von 40% und die andere Behandlungsgruppe eine wahre ORR von 25% oder niedriger hat <u>Teil 2</u> • Wenn am Ende von Teil 1 der Studie feststeht, dass ein Behandlungsarm in Teil 2 evaluiert werden soll, werden bis zu 60 zusätzliche Studienteilnehmer aufgenommen, wodurch eine Gesamtzahl von bis zu ca. 100 Studienteilnehmern für den ausgewählten Behandlungsarm während der gesamten Studie erreicht wird • Verwendung von Phase-III Medikament
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 Stufe 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 permutierter 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 • Das Interactive Web Response System (IWRS) generiert den Behandlungscode. • 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

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation [b]
9	Verblindung	**Offene Studie** Weder die Studienteilnehmer, noch die Prüfärzte 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** Gesamtansprechen • Anzahl und prozentualer Anteil der Ansprechkategorien sCR, CR, sCR+CR, VGPR, PR, ORR, MR, ORR+MR, SD, PD, NE und zweiseitiges exaktes 95%-KI • Kappa-Statistik und 95%-KI für Übereinstimmung zwischen IRC und computergestützten Algorithmus zur Bewertung des Ansprechens (≥PR vs. kein Ansprechen) **Sekundäre Endpunkte** Klinische Verbesserungsrate (CBR) • Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit CBR • zweiseitiges 95%-exaktes KI (Clopper-Pearson) Zeit bis PD • Kaplan-Meier-Methode • Median und zugehöriges 95%-KI, Kaplan-Meier-Kurve • Kappa-Statistik und 95%-KI für Übereinstimmung zwischen IRC und computergestützten Algorithmus für PD/Zensierung Progressionsfreies Überleben • Kaplan-Meier-Methode • Median und zugehöriges 95%-KI, Kaplan-Meier-Kurve Zeit bis zum Ansprechen/besten Ansprechen • Deskriptive Statistik (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Spanne) für die Zeit bis zum (besten) Ansprechen • Deskriptive Statistik zur Bestimmung des zeitlichen Unterschiedes des Ansprechens und besten Ansprechens zwischen IRC und computergestützten Algorithmus Dauer des Ansprechens • Kaplan-Meier-Methode • Median und zugehöriges 95%-KI • Swim-Lane-Diagramm für Responder Gesamtüberleben • Kaplan-Meier-Methode • Median und zugehöriges 95%-KI

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation [b]
		• Kaplan-Meier-Kurve (Gesamt, Responder, Non-Responder)

12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	(4. Datenschnitt: November 2016)
		Screening n=157
		Rekrutierung n=124
		Analyse-Population: All treated n=124
		• Behandlungsabbruch n=121
		  ○ PD: n=113
		  ○ UE: n=5
		  ○ Widerruf der Einwilligungserklärung: n=3
		  ○ Tod: n=0
		• Studienabbruch n=93
		  ○ Tod: n=81
		  ○ Widerruf der Einwilligungserklärung: n=8
		  ○ “lost-to-follow-up”: n=3
		  ○ Andere Gründe: n=1

13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	• Studienaufnahme: 30.09.2013 (erster randomisierter Patient) • Studienende (clinical cut-off): 30.05.2017 • 1. Datenschnitt: 09.01.2015 mediane Nachbeobachtungsdauer: (All treated-Population) 16 mg/kg KG Daratumumab-Gruppe: 9,3 Monate • 2. Datenschnitt: 30.06.2015 mediane Nachbeobachtungsdauer: (All treated-Population) 16 mg/kg KG Daratumumab-Gruppe: 14,7 Monate 8 mg/kg KG Daratumumab-Gruppe: 19,1 Monate • 3. Datenschnitt: 31.12.2015 mediane Nachbeobachtungsdauer: (All treated-Population) 16 mg/kg KG Daratumumab-Gruppe: 20,7 Monate • 4. Datenschnitt: 18.11.2016 mediane Nachbeobachtungsdauer: (All treated-Population) 16 mg/kg KG Daratumumab-Gruppe: 31,3 Monate 8 mg/kg KG Daratumumab-Gruppe: 35,6 Monate • finaler Datenschnitt (klinisch finaler Datenschnitt) 30.05.2017 mediane Nachbeobachtungsdauer: (All treated-Population) 16 mg/kg KG Daratumumab-Gruppe: 36,7 Monate • Fortsetzung der Nachbeobachtungsphase bis zum Tod, „lost-to-follow-up“, Widerruf der Einwilligungserklärung oder Studienende, je nachdem was zuerst eintritt
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Baseline Charakteristika)	**Analyse-Population: All-treated (n=124)** <u>Alter</u> (Median [Spanne], Jahre) • 64,0 (31-84)

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation [b]
		Geschlecht (n, %) • männlich: 64 (51,6%) • weiblich: 60 (48,4%) Ethnizität (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%) Gewicht (Median [Spanne], kg) • 76,0 (38,4; 160,2) ECOG-PS (n, %) • 0: 36 (29,0%) • 1: 78 (62,9%) • 2: 10 (8,1%) ISS Staging (n, %) • I: 28 (22,6%) • II: 48 (38,7%) • III: 48 (38,7%) Vortherapien (n,%) • ≤3: 25 (20,2%) • >3: 99 (79,8%) • Median (Spanne): 5,0 (2; 14) Zeit seit Diagnose (Median [Spanne], Jahre) • 4,69 (1,1; 23,8) Art der Vortherapie (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%) Refraktär auf (n, %) • PI

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation [b]
		• 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 vorangegangene Therapie: 118 (95,2%) **16 mg/kg KG Dartumumab-Gruppe; 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>Gewicht</u> (Median [Spanne], kg) • 75,5 (38,4; 140,0) <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) • 4,76 (1,1; 23,8) <u>Art der Vortherapie</u> (n; %) • PI: 106 (100%) • Bortezomib: 105 (99,1%) • Carfilzomib: 53 (50,0%)

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation [b]
		• 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%) • 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 vorangegangene 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 in der Stufe 1 eine randomisierte Einteilung in den Behandlungsarm A (16 mg/kg KG) und den Behandlungsarm B (8 mg/kg KG) statt. In der sich anschließenden Stufe 2 erhielten die Studienteilnehmer 16 mg/kg KG Daratumumab. Alle Studienteilnehmer in Teil 1 erhielten Daratumumab der Phase-II. • Bei dem zweiten Teil handelt es sich um eine einarmige Studie, in der die Studienmedikation ausschließlich in einer Dosierung von 16 mg/kg KG getestet wurde. Die Studienteilnehmer erhielten Daratumumab der Phase-III. • In Bezug auf demografische sowie krankheits- und therapiebezogene Parameter waren die Behandlungsarme vergleichbar.
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	Für die Analysen wurden Teilnehmer, die in allen Studienabschnitten mit der gleichen Dosis des Studien-medikaments (16 mg/kg KG bzw. 8 mg/kg KG) behandelt wurden, in einer Gruppe zusammengefasst. **Analyse-Population: All treated-Population (n=124)** • 16 mg/kg KG Daratumumab-Gruppe: n=106 • 8 mg/kg KG Daratumumab-Gruppe: n=18 **Analyse-Population: Safety-Population (n=124)** • 16 mg/kg KG Daratumumab-Gruppe: n=106 • 8 mg/kg KG Daratumumab-Gruppe: n=18

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation [b]

17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	**Ergebnisse - Wirksamkeit (All treated-Population 16 mg/kg KG Daratumumab-Gruppe; n=106)**
		Gesamtansprechen (finaler Datenschnitt: Mai 2017)
		• ≥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 (43,4%)
		• MR: n=5 (4,7%)
		• PR: n=18 (17,0%)
		• VGPR: n=10 (9,4%)
		• CR: n=0 (0%)
		• sCR: n=3 (2,8%)
		• PD: n=18 (17,0%)
		• NE: n=6 (5,7%)
		• Zeit bis Ansprechen (1. Datenschnitt: Januar 2015) (Median): 1,0 Monat
		• Dauer des Ansprechens (1. Datenschnitt: Januar 2015) (Median): 7,4 Monate
		• PFS (finaler Datenschnitt: Mai 2017) (Median): 2,8 Monate (95%-KI: 2,8; 3,9)
		• Gesamtüberleben (finaler Datenschnitt: Mai 2017) (Median): 18,6 Monate (95%-KI: 13,7; 25,0)
		Ergebnisse - Sicherheit (All treated-Population 16 mg/kg KG Daratumumab-Gruppe; n=106):
		(finaler Datenschnitt: Mai 2017)
		• häufigste UE: Fatigue (41%), Anämie (37%), Übelkeit (32%), Thrombozytopenie (26%), Husten (26%), Rückenschmerzen (25%), und Neutropenie (25%)
		• UE CTCAE-Grad ≥3: Anämie (24%); Thrombozytopenie (19%); Neutropenie (12%); Hyperkalzämie (6%); Hypertonie (6%)
		• häufigsten SUE: allgemeine Verschlechterung der körperlichen Gesundheit (5%); Pneumonie (4%), Hyperkalzämie (4%)
		• unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse
		  ○ Infusionsbedingte Reaktionen: n= 38 (35,8%)
		  ○ Infektionen und Infestationen: n=56 (52,8%)
		  ○ Bronchospasmen: n=5 (4,7%)
		  (1. Datenschnitt: Januar 2015)
		  ○ Sekundäre Primärmalignome n=0 (0%)

18	Zusätzliche Analysen	Es wurden Subgruppenanalysen für verschiedene Zielkriterien der Wirksamkeit und Sicherheit durchgeführt.

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation [b]
		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-II, Phase-III) • Nierenfunktion (Kreatinin Clearance <30 ml/min, 30 - <60 ml/min, ≥60 ml/min) • Leberfunktion (normal, schwach) • Anteil Plasmazellen im Knochenmark (≤30%, >30 - ≤60%,>60%) • Myelomtyp (IgG, nicht-IgG)

19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	**Analyse-Population: All treated-Population 16 mg/kg KG Daratumumab-Gruppe; n=106** (finaler Datenschnitt: Mai 2017)**:**
		• Gesamtzahl UE: n=105 (99,1%)
		• Gesamtzahl SUE: n=33 (31,1%)
		• UE CTCAE-Grad ≥3: n=71 (67%)
		• Behandlungsabbruch aufgrund von UE: n=5 (4,7%)
		• Todesfälle (1. Datenschnitt Januar 2015): n=31 (29,2%)
		  ○ PD: n=29 (27,4%)
		  ○ andere Gründe: n=0
		  ○ UE: n=2 (1,6%)
		• Todesfälle (2. Datenschnitt Juni 2015): n=47 (44,3%)
		  ○ PD: n=44 (41,5%)
		  ○ andere Gründe: n=1 (0,9%)
		  ○ UE: n=2 (1,9%)
		• Todesfälle (4. Datenschnitt November 2016): n=67 (63,2%)
		  ○ PD: n=59 (55,7%)
		  ○ andere Gründe: n=5 (4,7)
		  ○ UE: n=3 (2,8%)
		• Todesfälle (finaler Datenschnitt Mai 2017): n=69 (65,1%)
		  ○ UE: n=9 (8,5%)

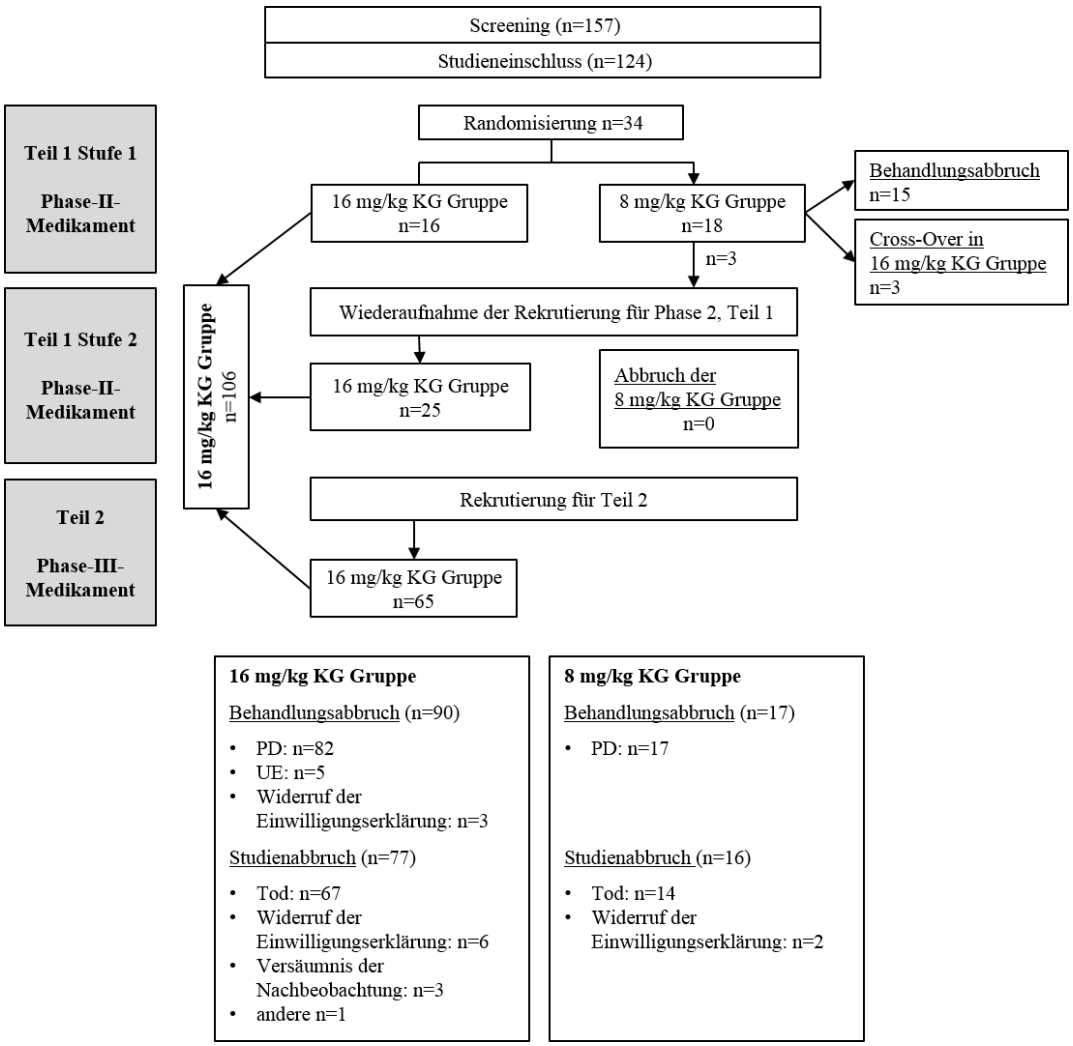
Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation [b]
Diskussion		
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	• Nach Teil 1 Abschnitt 1 der Studie erfüllte die Dosierung 16 mg/kg KG Daratumumab die protokoll-spezifischen Kriterien und die Dosierung 8 mg/kg KG Daratumumab wurde abgebrochen. Die Dosierung 16 mg/kg KG wurde weiter fortgeführt. • 16 mg/kg KG Daratumumab-Gruppe; n=106 o mediane Zeit seit Erstdiagnose: 4,76 Jahre o mediane Anzahl an Vortherapien: 5 Therapielinien o alle Studienteilnehmer erhielten zuvor PI und IMiD und 95,3% der Studienteilnehmer waren doppelt refraktär auf die neusten PI und IMiD (63,2% auf Pomalidomid und 48,1% auf Carfilzomib) o 77,4% waren refraktär auf alkylierende Agenzien o 80,2% hatten zuvor ASCT o 97,2% waren refraktär auf die letzte Therapie vor Studienbeginn o Im 4. Datenschnitt zeigte die Behandlung mit 16 mg/kg KG Daratumumab bei stark vorbehandelten Studienteilnehmern eine überzeugende klinische Wirkung mit einem ORR von 29,2% o Für die Gesamtpopulation war das ORR über alle klinisch relevanten Subgruppen hinweg konsistent, ungeachtet der Anzahl an Vortherapien und des Refraktäritätsstatus der Studienteilnehmer o 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 refraktären Myelom hervor) o mediane Nachbeobachtungsdauer zum Zeitpunkt des finaler Datenschnitts: 36,7 Monate o medianes Gesamtüberleben (finaler Datenschnitt): 18,6 Monate • Daratumumab ist gut verträglich mit einem günstigen Sicherheitsprofil mit kontrollierbaren Nebenwirkungen. In der 16 mg/kg KG Daratumumab-Gruppe o Im 4. Datenschnitt traten keine Therapie-assoziierten Behandlungsabbrüche auf
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).

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation [b]

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 Exspiratorisches 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 Studienbericht SIRIUS (41); Addendum 2 zu Studienbericht SIRUS (32)

Tabelle 4-116 (Anhang): Studiendesign und–methodik für die MMY3010-Studie mit Daratumumab nach TREND

Item [a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel, Zusammenfassung	**Titel** An Open-Label Treatment Use Protocol for Daratumumab in Subjects with Multiple Myeloma Who Have Received at Least 3 Prior Lines of Therapy (Including a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent) or are Double Refractory to a Proteasome Inhibitor and an Immunomodulatory Agent **Zusammenfassung** Bereitstellung eines Early Access-Programms für Daratumumab bis zu dem Zeitpunkt, an dem das Arzneimittel kommerziell verfügbar ist. Des Weiteren Untersuchung des Sicherheitsprofils von Daratumumab als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit MM, welche mind. drei vorausgegangene Therapielinien, darunter einen PI und ein 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 stellt die dritthäufigste hämatologische Neoplasie dar und ist für ca. 1% aller Krebserkrankungen in Deutschland verantwortlich. 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 Plasma-zellen 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 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)]	Es können diejenigen Patienten eingeschlossen werden, an deren Wohnsitz Daratumumab (noch) nicht kommerziell verfügbar ist und die nicht in anderen Studien mit Daratumumab eingeschlossen oder für solche geeignet sind. **Einschlusskriterien** 1. ≥18 Jahre 2. dokumentiertes Multiples Myelom durch die folgenden Kriterien und mit Evidenz für PD während oder nach der letzten Vortherapie basierend auf den IMWG-Kriterien (14-16) a. mind. drei Vortherapien 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) oder b. Erkrankung ist doppelt refraktär auf ein PI und ein IMiD (für Studienteilnehmer, die mit mehr als einem Typ eines PI oder IMiD behandelt wurden, muss die Erkrankung refraktär auf die letzte Therapie gewesen sein Refraktärität ist definiert als Evidenz für PD gemäß den IMWG-Kriterien während oder innerhalb von 60 Tagen nach Beendigung der Anti-Myelomtherapie 3. ECOG PS ≤2 4. Verpflichtung von Frauen im gebärfähigen Alter eine hocheffiziente Methode der Geburtenkontrolle anzuwenden (gemäß den Regularien für Studienteilnehmern zur Geburtenkontrolle, z. B. hormonelle Methoden der Kontrazeption, Sterilisation des männlichen Partners, Abstinenz während und nach der Studie (6 Monate nach der letzten Daratumumab-Gabe) 5. Verpflichtung von sexuell aktiven und nicht-vasektomierten Männern, die Geschlechtsverkehr mit gebärfähigen Frauen haben, müssen während und nach der Studie (6 Monate nach der letzten Gabe der Studienmedikation) Barrieremethoden zur Verhütung anwenden; alle Männer dürfen keine Samenspende abgeben 6. Nachweis eines negativen Schwangerschaftstests bei Frauen im gebährfähigen Alter 7. Jeder Studienteilnehmer oder sein rechtlich zulässiger Vetreter muss eine schriftliche Einverständniserklärung unterzeichnen **<u>Ausschlusskriterien</u>** 1. Studienteilnehmer, die in eine andere Daratumumab-Studie eingeschlossen sind oder waren oder die Einschlusskriterien für eine laufende, klinische Daratumumab-Studie erfüllen 2. Behandlung mit einer Anti-Myelom-Therapie während der Gabe von Daratumumab (beginnend mit der ersten Infusion von Daratumumab in dieser Studie) 3. Teilnahme an einer weiteren interventionellen klinischen Studie mit therapeutischer Absicht 4. Vorerkrankung einer chronischen obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) (definiert mit einem erzwungenen Exspirationsvolumen in einer Sekunde (FEV1) <50% des vorhergesagten Normalwertes 5. nicht-kontrollierte Asthmaerkrankung oder moderate bis schwere persistente Asthmaerkrankung binnen der letzten zwei Jahre 6. Jeglicher Gesundheitszustand oder Krankheit (z. B. aktive systemische Infektion), welche die Einhaltung des Studienprotokolls oder das Ergebnis beeinflusst oder nach Einschätzung des Prüfarztes ein Risiko für die Teilnahme darstellt

		7. Vorliegen eines der folgenden Herzerkrankungen: Myokardinfarkt innerhalb von 1 Jahr vor Zyklus 1 Tag 1, oder instabile oder unkontrollierbare auf das Herz bezogene Erkrankung oder die kardiale Funktion betreffend (z. B. instabile Angina pectoris, kongestive Herzinsuffizienz, NYHA III-IV), Herzrhythmusstörungen (CTCAE Grad 2 oder höher) oder klinisch signifikante EKG-Abnormalitäten 8. Laborparameter: a. absolute Neutrophilenzahl $\leq 0{,}5 \times 10^9$/L; b. Hämoglobin ≤7 g/dl (≤4 mmol/L) c. Thrombozytenzahl $<50 \times 10^9$/L (ohne Transfusion sieben Tage vor Labortest) d. ALT ≥2,5×ULN e. Gesamtbilirubin ≥2×ULN (Ausnahme: Gilbert-Syndrom: direktes Bilirubin 2×ULN) f. Kreatinin-Clearance ≤20 mL/min/1,73 m^2 g. Kalium <3,0 mEq/l h. Korrigiertes Serum-Calcium >14,0 mg/dl (>3,5 mmol/L) 9. Bekannte Allergien, Überempfindlichkeit oder Intoleranz gegenüber monoklonalen Antikörpern oder Humanprotein, deren Hilfsstoffe oder bekannte Empfindlichkeit gegenüber aus Säugetieren gewonnenen Produkten 10. Vorhandene Plasmazellenleukämie; Morbus Waldenström; POEMS Syndrom; Amyloidose 11. Bekannte oder erwartete Unfähigkeit des Patienten, das Studienprotokoll einzuhalten (z. B. aufgrund von Alkoholmissbrauch, Drogenabhängigkeit oder psychologischer Störungen) oder eine Teilnahme ist nach Einschätzung des Arztes nicht im Interesse des Patienten (Beeinträchtigung des Wohlbefindens) oder könnte die Protokoll-spezifischen Erhebungen verhindern, limitieren oder stören 12. Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen, die während der Studie oder innerhalb von 6 Monaten nach Gabe der letzten Studienmedikation eine Schwangerschaft planen 13. Bedeutsame Operation innerhalb von zwei Wochen vor Verabreichung des Studienmedikamentes, unvollständige Genesung von einer Operation oder anstehende Operation innerhalb der Studienzeit oder zwei Wochen nach der letzten Arzneimittelgabe (Studienteilnehmer die unter Lokalanästhesie operiert wurden, können teilnehmen) 14. Vorbehandlung mit einem monoklonalen CD38-Antikörper[b]
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	• Dosierung: Daratumumab 16 mg/kg KG i.v. ○ Die Behandlung erfolgt in Zyklen von 28 Tagen ○ Zyklus 1 und 2: Infusion an Tag 1, 8, 15 und 22 (wöchentlich) ○ Zyklus 3 bis 6: Infusion an Tag 1 und 15 (zweiwöchentlich) ○ ab Zyklus 7: Infusion an Tag 1 alle 4 Wochen

		• Studienteilnehmer erhalten Daratumumab bis zum Progress, bis zum Auftreten einer inakzepablen Toxizität, bis zur Festellung des ausbleibenden klinischen Nutzens oder bis zum Studienende
		Prämedikation vor der Infusion von Daratumumab (klinisches Studienprotokoll)
		• Methylprednisolon i.v. (100 mg in Zyklus 1 / 2, 60 mg ab Zyklus 3) oder äquivalente Dosis eines mittellang oder lang wirkenden Kortikoids)
		• Acetaminophen (Paracetamol) 650 bis 1.000 mg i.v. oder p.o., ≤1 Stunde vor der Daratumumab-Infusion
		• Antihistaminikum (Diphenhydramin 25-50 mg i.v. oder p.o. oder ein Äquivalent)
		Postmedikation nach der Infusion von Daratumumab
		• Kortikoid p.o. (20 mg Methylprednisolon oder ein Äquivalent) an Tag 1 und 2 nach der Daratumumab-Infusion
		• Für Patienten mit einem höheren Risiko für respiratorische Komplikationen (z. B. COPD-Patienten mit FEV1%PRED <75%) soll folgende Postmedikation in Erwägung gezogen werden:
		  o Antihistaminikum (25-50 mg Diphenhydramin oder ein Äquivalent) an Tag 1 und 2 nach allen Infusionen
		  o Kurz wirkender β2-adrenerger Rezeptor-Agonist wie Salbutamol
		  o Kontrollmedikation für Lungenerkrankungen (z. B. zu inhalierende Kortikosteroide ± lang-wirkender β2-adrenerger Rezeptor-Agonist bei Asthma, lang wirkende Bronchodilatatoren wie Tiotropium oder Salbumatol ± zu inhalierende Kortikosteroide bei COPD

5	Spezifisches Studienziel	Bereitstellung eines Early Access-Programms bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Arzneimittels sowie Erstellung eines Sicherheitsprofils von Daratumumab als Monotherapie bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom, welche mindestens drei Vortherapien mit PI und IMiD erhalten haben oder doppelt refraktär gegenüber einem PI und IMiD waren.

6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	**Wirksamkeit**
		Es gibt keinen Wirksamkeitsendpunkt. Die Prüfärzte berichten das beste Ansprechen auf die Behandlung sowie im Fall eines eintretenden Progress das Datum jeweils am Ende der Studie. Zusätzlich wird das PFS erhoben, das als Intervall zwischen dem Datum ersten Gabe der Studienmdikation und dem Datum des Progress oder des Todes, je nachdem was zuerst eintritt, definiert ist (Patienten, die am Ende der Studie ohne Progress noch lebten, wurden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert)
		Patientenberichtete Endpunkte
		  o EORTC QLQ-C30 (Mittelwertveränderung zur Baseline)
		  o EQ-5D-5L (Mittelwertveränderung zur Baseline)
		Sicherheit
		  o Häufigkeit und Schwere von UE , sowie Toxizität von Laborparametern (NCI-CTCAE Version 4.03)

		○ UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE, die zum Tod führten ○ UE von besonderem klinischen Interesse – IRR – Infektionen und Infestationen – Bronchospasmen – sekundäre Primärmalignome ○ Todesfälle ○ klinische Laboruntersuchungen ○ Vitalzeichen und physische Untersuchungsergebnisse ○ ECOG-PS
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim-Analysen und Abbruchregelungen)	• Eine Fallzahl wurde nicht vorab bestimmt • Weltweit wird der Einschluss von bis zu maximal 2.000 Studienteilnehmern erwartet. Die endgültige Anzahl richtet sich nach dem medizinischen Bedarf und der kommerziellen Verfügbarkeit in den teilnehmenden Ländern • keine vorab geplanten Interimsanalysen • Abbruchgründe: ○ PD oder Rezidiv während Therapie ○ nicht-akzeptable Toxizität der Behandlung ○ kein Ansprechen auf die Therapie ○ Eintritt von Schwangerschaft ○ Verweigerung des Studienmedikaments ○ schwerwiegende Abweichungen vom Studienprotokoll ○ Studienende • Gründe für einen Studienaustritt ○ „lost-to-follow-up“ ○ Rücknahme der Einverständniserklärung ○ Tod ○ Übergang zum kommerziell verfügbaren Arzneimittel im jeweiligen Land ○ Beginn einer nicht-Daratumumab-haltigen Anti-Myelom-Therapie
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
9	Verblindung	**offene Studie** Weder die Studienteilnehmer noch die Prüfärzte 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	**Endpunkte** <u>Gesamtansprechrate</u> • Deskriptive Statistik (Anzahl) <u>Patientenberichtete Endpunkte</u> • Deskriptive Statistik der Index-Werte (n, Mittelwert,

		Standardabweichung, Spanne, Median, Spanne) über die Zeit als beobachtete Werte und Änderung zu Baseline Sicherheit • Häufigkeit und Schwere von UE , sowie Toxizität von Laborparametern (NCI-CTCAE Version 4.03) ○ UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE, die zum Tod führten, UE von besonderem klinischen Interesse (IRR, Infektionen und Infestationen, Bronchospasmen, sekundäre Primärmalignome), Todesfälle

12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	Für die Studienteilnehmer aus den USA liegt ein Studienbericht vor, daher beziehen sich die folgenden Angaben auf diese Studienpopulation
		• Screening n=400
		• Rekrutierung n=350
		• All treated Analyse-Population: n=348
		• Studienabbruch n=348
		  ○ Markteinführung von Daratumumab: n=181
		  ○ PD: n=129
		  ○ UE: n=13
		  ○ Widerruf der Einwilligungserklärung: n=7
		  ○ Tod: n=5
		  ○ Andere Gründe: n=5
		  ○ Ärztliche Entscheidung: n=4
		  ○ Rezidivierte Erkrankung: n=2
		  ○ UE (andere): n=1
		  ○ “lost-to-follow-up”: n=1

13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	Für die Studienteilnehmer aus den USA liegt ein Studienbericht vor, daher beziehen sich die folgenden Angaben auf diese Studienpopulation • Studiendauer: 23. Juni 2015–29. Februar 2016 • mediane Dauer der Nachbeobachtung entspricht 2,79 Monate (0,1; 6,9)
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (Baseline Charakteristika)	Für die Studienteilnehmer aus den USA liegt ein Studienbericht vor, daher beziehen sich die folgenden Angaben auf diese Studienpopulation **All-treated-Population (n=348)** Alter (Median [Spanne], Jahre) • 65,0 (27; 94) Geschlecht (n, %) • männlich: 193 (55,5%) • weiblich: 155 (44,5%) Ethnizität (n, %) • kaukasisch: 251 (72,1%) • nicht-kaukasisch oder afrikanische Amerikaner: 59 (17,0%) • asiatisch: 7 (2,0%) • andere: 3 (0,9%)

		• mehrere: 2 (0,6%) • unbekannt oder nicht berichtet: 26 (7,5%) Gewicht (Median [Spanne], kg) • 77,65 (42,5; 188,6) ECOG-PS (n, %) • 0: 90 (25,9%) • 1: 201 (57,8%) • 2: 57 (16,4%) • >2: 0
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	Aufgrund des einarmigen Studiendesigns keine Angabe erforderlich
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	Ausgewertet wurden alle Patienten, die mindestens eine Gabe Daratumumab erhalten haben (All treated-Population, n=348)
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	**Ergebnisse:** Gesamtansprechen • sCR n (%)2 (0,6) • CR n (%)0 • VGPR n (%)17 (4,9) • PR n (%)62 (17,8) • MR n (%)19 (5,5) • SD n (%)106 (30,5) • PD n (%)83 (23,9) • NE n (%)30 (8,6) • ≥SD (ORR+MR+SD) n (%) 206 (59,2) • CBR (ORR+MR) n (%) 100 (28,7) • ORR (sCR+CR+ VGPR+PR) n (%) 81 (23,3) • ≥VGPR n (%) 19 (5,5) • ≥CR (sCR+CR) n (%)2 (0,6) Patientenberichtete Endpunkte Die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte sind in Abschnitt 4.3.2.3.4.2.1 dargestellt.
18	Zusätzliche Analysen	Es waren keine zusätzlichen Analysen geplant

19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	**All-treated-Population (n=348)**
		• UE n=281 (80,7%)
		  ○ Therapie-assoziierte UE n=227 (65,2%)
		• SUE n=123 (35,3%)
		  ○ Therapie-assoziierte SUE n=43 (12,4%)
		• UE CTCAE-Grad 1 n=37 (10,6%)
		• UE CTCAE-Grad 2 n=67 (19,3%)
		• UE CTCAE-Grad 3 n=109 (31,3%)
		• UE CTCAE-Grad 4 n=61 (17,5%)
		• UE CTCAE-Grad 5 n=7 (2,0%)
		• UE, die zum Behandlungsabbruch führten: n=32 (9,2%)

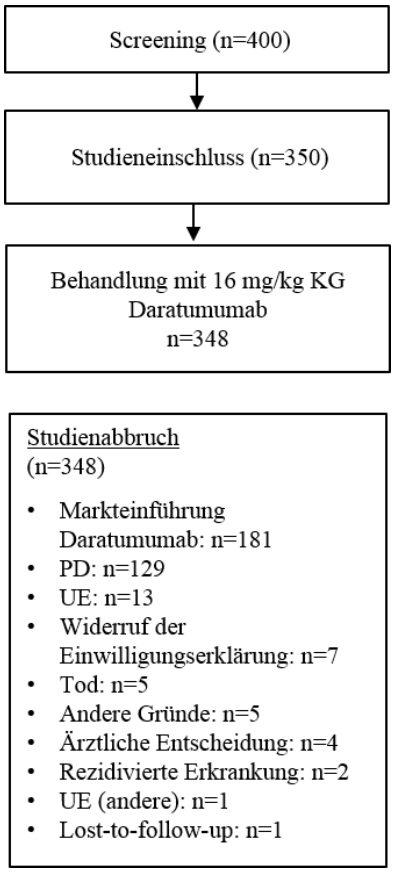
		○ Therapie-assoziierte UE, die zum Behandlungsabbruch führten: n=10 (2,9%) • UE, die zur Infusionsmodifikationc führten: n=182 (52,3%) ○ Therapie-assoziierte UE, die zur Infusionsmodifikation führten: n=178 (51,1%) • UE, die zur Verschiebung der Infusion führten: n=17 (4,9%) ○ Therapie-assoziierte UE, die zur Verschiebung der Infusion führten: n=5 (1,4%) • Todesfälle durch UE n=13 (3,7%) ○ Todesfälle durch Therapie-assoziierte UE n=2 (0,6%) • Häufigste UE: Anämie (13,5%), Thrombozytopenie (15,5%), Dyspnoe (11,2%), Husten (15,5%) und Schüttelfrost (14,9%) • Häufigste UE CTCAE-Grad 3/4: Dyspnoe (3,2%), Anämie (13,5%); Thrombozytopenie (15,2%) • häufigste SUE: Pneumonie (3,4%), Hyperkalzämie (3,7%), Pyrexie (2,6%), Dyspnoe (2,6%), akute Nierenschädigung (2,0%), febrile Neutropenie (2,0%), Thrombozytopenie (2,3%) • Infektionen und Infestationen: n=54 (15,5%) • Pneumonie: n=15 (4,3%) • CTCAE-Grad 3/4 Infektionen: n=37 (10,6%)
Diskussion		
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	• Nach der intravenösen Gabe von Daratumumab betrug die Gesamtansprechrate 23,3% bei rezidivierten/refraktären Studienteilnehmern bei einer verhältnismäßig kurzen medianen Behandlungsdauer von 1,9 Monaten. Die Progression der Erkrankung konnte in diesem Zeitraum bei 35,9% aller Studienteilnehmer verhindert werden. • Die unerwünschten Ereignisse waren therapeutisch gut beherrschbar und zeigen ein günstiges Nebenwirkungsprofil auf, wobei Anämie, Thrombozytopenie, Dyspnoe, Husten, Schüttelfrost sowie Infektionen und Infestationen die am häufigsten zu beobachtenden Nebenwirkungen waren (medianer Nachbeobachtungszeitraum 2,79 Monate). • Therapie-assoziierte Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Therapie führten, waren mit 2,9% verhältnismäßig selten und nur 0,6% führten zum Tod. • 35,3% der Studienteilnehmer erlitten schwere unerwünschte Ereignisse, nur 12,4 Prozentpunkte von diesen waren Therapie-assoziiert.
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
b: Protokolländerung
c: Beinhaltet: unterbrochene Infusion; Infusionen, die laut Infusions-CRF-Seite aufgrund eines UE abgebrochen wurden; Infusionen, bei denen die Infusionsrate reduziert wurde

d: Beinhaltet: Verschiebungen von Behandlungszyklen aufgrund von UE; verschobene Infusionen innerhalb desselben Zyklus aufgrund von UE

ALT: Alanin-Aminotransferase; 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; etc.: et cetera; FEV1: Forciertes Exspiratorisches Volumen; FLC: Free Light Chain; g: Gramm; ggf.: gegebenenfalls; h: Stunde; Ig: Immunglobulin; IMiD: Immunomodulatory Drug; IMWG: International Myeloma Working Group; i.v.: intravenös; k. A.: keine Angabe; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; mg: Milligramm; min: Minute, mind.: mindestens; ml: Milliliter; mmol: Millimol; n: Anzahl; ORR: Overall Response Rate; PD: Progressive Disease; PI: Proteasom-Inhibitor; p.o.: per oral; PR: Partial Response; sCR: Stringent Complete Response; 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.



Quelle: (46)

Tabelle 4-117 (Anhang): Studiendesign und –methodik für die IMF-Kohorte mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach RECORD

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel, Zusammenfassung	**Titel** International myeloma foundation study of the natural history of relapsed and refractory multiple myeloma in the era of novel agents: medical chart review **Zusammenfassung** Multinationale, multizentrische, retrospektive, Kohortenstudie auf Basis von Patientenakten von Zentren aus Nordamerika, Europa und der Region Asien-Pazifik. Eingeschlossen wurden Daten von Patienten mit einer Diagnose des Multiplen Myeloms ab 1. Januar 2006 und mit inzwischen rezidiviertem Multiplen Myelom. Die Patienten hatten mindestens drei Vortherapien inkl. einem Proteasominhibitor (PI) (Bortezomib oder Carfilzomib) und einem Immunmodulator (IMiD) (Lenalidomid oder Pomalidomid) erhalten, waren sowohl auf eine PI- als auch eine IMiD-Therapie refraktär und hatten zusätzlich bereits eine alkylierende Substanz erhalten. Diese Patienten wurden an Studienzentren, die an der International Myeloma Foundation (IMF)-Studie beteiligt waren, identifiziert. Der Zeitpunkt, an dem die Patienten die genannten Einschlusskriterien erfüllten, wurde als Zeitpunkt T_0 definiert. Es wurden sowohl Daten von der Diagnose bis zum Zeitpunkt T_0, wie beispielsweise der medianen Anzahl an Therapielinien, als auch Daten wie der primäre Endpunkt Gesamtüberleben ab dem Zeitzpunkt T_0 erhoben, um eine Real World Erhebung von einer repräsentativen Gruppe von Patienten durchzuführen, die am dringendsten neuere Therapieoptionen benötigen.
2	Wissenschaftlicher Hintergrund und Rationale für die Untersuchung	**Wissenschaftlicher Hintergrund** Aufgrund rasanter Veränderungen in den Behandlungsansätzen des Multiplen Myeloms in den letzten Jahren sowie konsequenter Verbesserungen in den Überlebenschancen, ist es von besonderem Interesse, den Krankheits- und Therapieverlauf von Myelom-Patienten, die die eine Therapie mit den neuesten Wirkstoffklassen wie PI, IMiD und Alkylanzien erhalten haben, im aktuellen Versorgungsalltag zu charakterisieren. **Rationale der Untersuchung** Die IMF-Studie untersucht retrospektiv die Therapieergebnisse von Patienten mit rezidiviertem Multiplen Myelom, die mindestens drei Vortherapien erhalten haben, darunter PI, IMiD und alkylierende Substanzen, und die sowohl gegenüber einer PI- als auch einer IMiD-Therapie refraktär sind. Das Ziel ist die Darstellung des Versorgungsalltags und dessen Therapieergebnisse von einer repräsentativen Gruppe von Patienten, die am dringendsten neuere Therapieoptionen benötigen.
3	Zielsetzungen	Darstellung des aktuellen Versorgungsalltags und seiner Ergebnisse in der Behandlung des Multiplen Myeloms anhand von Versorgungsdaten bei Patienten, die mindestens drei Vortherapien erhalten hatten, auf eine IMiD-Therapie (Lenalidomid oder Pomalidomid) und auf eine PI-Therapie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(Bortezomib oder Carfilzomib) refraktär waren, sowie eine Alkylanzien-Vortherapie (Melphalan, Cyclophosphamid oder Bendamustin) aufwiesen.
Methoden		
4	Studiendesign	Internationale, multizentrische, retrospektive Kohortenstudie auf Basis von Patientenakten. Patienten, die den Einschlusskriterien entsprechen, wurden an teilnehmenden IMF-Studienzentren identifiziert. Der Zeitpunkt, an dem die Patienten die genannten Einschlusskriterien erfüllten, wurde als Zeitpunkt T_0 definiert.
5	Rahmen	Daten aus Patientenakten werden an Zentren in Nord- und Südamerika, Europa und der Region Asien-Pazifik erhoben. Patienten, die zum Zeitpunkt des letzten Kontakts noch lebten, mussten für mindestens sechs Monate ab dem Zeitpunkt T_0 nachverfolgbar gewesen sein. Die Patienten wurden entweder bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit, bis zum Tod oder bis zum „lost-to-follow-up“ beobachtet. Klinische Parameter und Labordaten zum Zeitpunkt der Diagnose sowie individuell zum Zeitpunkt des Rezidivs wurden den Krankenakten entnommen. Die Zeitpunkte jeden Therapie-beginns und -abbruchs sowie die Gründe des Therapieabbruchs wurden aufgenommen. Verwendung von IMiDs und PIs und Therapieabbruch aufgrund von Resistenzentwicklung oder Toxizität wurden gesondert überprüft. Eine konsistente Datenerhebung wurde durch die Verwendung von Datenerhebungsdokumenten (Case Report Forms) gewährleistet. Die Daten wurden zentralisiert und anonymisiert ausgewertet. Die Datensammlung erfolgte auf der Grundlage des Health Insurance Portability and Accountability Act. Review-Komitees der beteiligten Institutionen stimmten der Studiendurchführung und der Verwendung der Krankenakten zu. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den Prinzipien der Helsinki-Deklaration durchgeführt.
6	Studienteilnehmer	**<u>Einschlusskriterien</u>** 1. Patienten mit rezidiviertem Multiplen Myelom, die mindestens 3 vorherige Therapielinien erhalten haben, und die sowohl auf eine IMiD-Therapie (Lenalidomid oder Pomalidomid) als auch auf eine PI-Therapie (Bortezomib oder Carfilzomib) refraktär sind. Patienten sollten einen PI und einen IMiD in den letzten beiden Therapielinien vor Einschluss in die Kohorte erhalten haben. 2. Vortherapie mit einem Alkylanz (Melphalan, Cyclo-phosphamid oder Bendamustin). Hierzu zählt auch eine Melphalan-Therapie im Rahmen einer Konditionierung im Vorlauf einer Stammzell-Transplantation. 3. Diagnosestellung ab dem 01. Januar 2006 4. Messbare Erkrankung (quantifizierbares Serum- oder Urin-M-Protein) zum Zeitpunkt T_0 (definiert als Serum-M-Protein ≥1,0 g/dl oder M-Protein-Sekretion im Urin ≥200 mg oder >30% Plasmazellen im Knochenmark. Refraktärität liegt vor, wenn ein Rezidiv während einer Therapie auftritt oder bis zu 60 Tage nach Therapieende ein Krankheits-progress festgestellt wird. Patienten werden bis zum geplanten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ende des Follow-up, bis zum Tod oder bis zum „lost-to-follow-up“ beobachtet. Aufgrund des Ziels dieser IMF-Studie, einen Benchmark-Wert für zukünftige klinische Studien zu erhalten, wurden nur Patienten eingeschlossen, die auch für die Teilnahme an einer klinische Studie geeignet wären. Patienten mit vorangegangener allogener Stammzelltransplantation waren ausgeschlossen.
7	Variablen	**Variablen untersucht zum Zeitpunkt der Diagnose** demografische Charakteristika • Alter und Geschlecht krankheitsspezifische Charakteristika • International Staging System (ISS)-Staging, Typ des messbaren Krankheitsmarker, Kreatinin >2 mg/dl, Knochenbefall, Hochrisiko Zytogenetik (FISH; Fluoreszenz *in situ* Hybridisierung) **Variablen untersucht zum Zeitpunkt T_0** • Alter, Zeit bis T_0, ISS-Staging, Hochrisiko Zytogenetik (FISH), Anzahl Vortherapien, Anzahl Therapielinien mit IMiD und PI vor T_0, mind. 1 Transplantation vor T_0 **Endpunkte** primärer Endpunkt • Gesamtüberleben (OS) sekundäre Endpunkte • Ansprechraten auf Therapieregime, die nach der Entwicklung der doppelten Refraktärität eingesetzt wurden • Progressionsfreies Überleben (PFS), Zeit bis zum Progress (TTP), Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Behandlung (TTNT) und Dauer des Ansprechens auf die Behandlungen, die nach der Entwicklung der doppelten Refraktärität eingesetzt werden • Identifikation prognostischer Faktoren für das Überleben • Analyse der Health Care Resource Utilization Die Operationalisierung der Endpunkte ist Abschnitt 4.3.2.3.3 zu entnehmen.
8	Datenquellen/Messmethoden	Alle Daten wurden anhand von Datenerhebungsdokumenten erhoben: • Patient Registration Form • Diagnose- und Baseline-Erhebung • Health Care Resource Utilization • Myeloma treatment Die Daten wurden den Patientenakten durch geschulte Mitarbeiter der teilnehmenden IMF-Zentren entnommen.
9	Bias	Die einheitliche Datenerhebung wurde durch die Verwendung von Datenerhebungsdokumenten gewährleistet. Die Daten wurden zentralisiert und anonymisiert ausgewertet. Eine Zuweiser-Verzerrung aufgrund der ausschließlichen Teilnahme von IMF-Studienzentren kann nicht vermieden werden. Dies führt dazu, dass die Studienpopulation im Median

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		jünger ist als der Durchschnitt der Myelompatienten in diesem Krankheitsstadium. Dadurch erhalten die Patienten z. B. eher mehrere weitere Therapien.
10	Studiengröße	Die erwartete Größe der Stichprobe liegt bei 500 Teilnehmern an allen Studienzentren. Die genannten Einschlusskriterien gelten ohne Zeitvorgaben, jedoch sollten die Patienten mindestens ein weiteres Follow-up von sechs Monaten aufweisen, wenn sie zum letzten Follow-up Zeitpunkt noch am Leben waren.
11	Quantitative Variablen	Prognostische Faktoren wurden, wenn möglich, unter Verwendung von gängigen Myelom Cut-off Werten dichotomisiert
12	Statistische Methoden	**Auswertungen je Therapielinie** • Zusammenfassung der verwendeten spezifischen Anti-Myelom Regime je Therapielinie • OS • Dauer der Gabe des jeweiligen Therapieregimes • Bestes Ansprechen je Therapieregime • TTNT, TTP **OS, PFS und Dauer des Ansprechens** • Schätzung anhand der Kaplan-Meier-Methode • Cox-Regressionsanalyse zur Bestimmung prognostischer Faktoren für OS und PFS **Ansprechen, TTP und TTNT** • Schätzung anhand logistischer Regression **Health care resource utilization** • Auswertung ab Zeit des ersten Rezidivs bis zm Ende der Beobachtungszeit und je Therapielinie Für kontinuierliche und kategorische Variablen werden univariate Analysen durchgeführt.
	Datenzugang und Cleaning-Methoden	Die Datensammlung erfolgte auf der Grundlage der Regularien des Health Insurance Portability and Accountability Act. Die Daten wurden zentralisiert und anonymisiert ausgewertet (Axiom). Review-Komitees der beteiligten Institutionen mussten der Studiendurchführung und der Verwendung der Krankenakten zustimmen.
	Verbindungen zwischen Datenbanken	Für die IMF-Kohorte wurde nur eine Datenbank herangezogen.
Ergebnisse		
13	Studienteilnehmer	Kumar 2017 (3): Es wurden 543 Patienten aus Studienzentren in Nordamerika (N=181), Europa (N=318) und der Region Asien-Pazifik (N=44) eingeschlossen. • Gesamtpopulation (IMF-Kohorte) N=543 • Patienten mit Behandlung post T_0 N=462

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Nachberechnungen Janssen-Cilag GmbH: Hauptanalyse Für die Hauptanalyse wurden Behandlungsdaten der deutschen Patienten der IMF-Kohorte selektiert, die eine in Deutschland zugelassene Substanz zur Behandlung des Multiplen Myelom erhalten haben. Von einem Patienten konnten mehrere Therapielinien in die Analysen eingehen. • Anzahl an Patienten mit Behandlung post T_0 N=28 • Anzahl an Therapielinien post T_0 N=54 Sensitivitätsanalyse Für die Sensitivitätsanalyse wurden Behandlungsdaten von europäischen Patienten der IMF-Kohorte selektiert, die eine in Deutschland zugelassene Substanz zur Behandlung des Multiplen Myelom erhalten haben. Von einem Patienten konnten mehrere Therapielinien in die Analysen eingehen. • Anzahl an Patienten mit Behandlung post T_0 N=234 • Anzahl an Therapielinien post T_0 N=338
14	Deskriptive Daten	Kumar 2017 (3): Follow up (Median [95%-KI], Monate) • Seit Zeitpunkt der Diagnose: 61 [57-66] • Seit T_0: 13 [11-15] Alter (Median [Spanne], Jahre) • Zum Zeitpunkt der Diagnose: 59 [27-85] • Zum Studieneinschluss: 62 [31-87] Geschlecht (n, %) • Männlich: 333 (61,3) • Weiblich 210 (38,7) **Daten zum Zeitpunkt der Diagnose** Typ des messbaren Krankheitsmarkers (n %) • Keine: 27 (5) • IgG: 332 (61) • IgA: 117 (22) • Andere / fehlend: 67 (12) ISS Staging (n, %) • I: 104 (19,2%) • II: 167 (30,8%) • III: 150 (27,6%) Kreatinin >2 mg/dl (N=480) (n, %) • 121 (25) Knochenbefall (n,%) • 371 (68) Hochrisiko Zytogenetik (FISH) (n, %) • 48 (8,8)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Daten zum Zeitpunkt T_0 Zeit von Diagnose bis T_0 (Median [Spanne], Jahre) • 3,1 [0,3-8,7] ISS Staging (n, %) • I: 69 (12,1%) • II: 74 (13,6%) • III: 97 (17,9%) Hochrisiko Zytogenetik (FISH) (N=103) (n, %) • 60 (59) Anzahl Vortherapien (Median [Spanne]) • 4 [3-13] Anzahl PI-Vortherapien (Median [Spanne]) • 1 [1-2] Anzahl IMiD-Vortherapien (Median [Spanne]) • 1 [1-2] Mindestens eine Transplantation (n, %) 263 (48,4) Nachberechnungen Janssen-Cilag GmbH: Die Charakterisierung der Studienpopulation aus den Nachberechnungen wird in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.
15	Ergebnisdaten	Die Ergebnisse werden in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt.
16	Hauptergebnisse	Kumar 2017 (3): Gesamtüberleben (Gesamtpopulation) (Median [95%-KI], Monate) • 13,0 [11,1-14,5] progressionsfreies Überleben (Patienten mit mind. einer Therapie post T_0, N=462) (Median [95%-KI], Monate) • 5,0 [4,3-5,7] Nachberechnungen Janssen-Cilag GmbH: Gesamtüberleben (Therapielinien [c] deutscher Patienten N=54) (Median [95%-KI], Monate) • 8,8 [5,1; 13,0] Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie (Therapielinien [c] deutscher Patienten N=54) (Median [95%-KI], Monate) • 3,5 [2,3-6,3] progressionsfreies Überleben (Therapielinien [c] deutscher Patienten N=54) (Median [95%-KI], Monate) • 3,6 [2,5; 6,3] Therapieabbruch aufgrund von UE (Therapielinien [c] deutscher Patienten N=54) (Median [95%-KI], Monate) • n. e.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
17	Weitere Auswertungen	Nachberechnungen Janssen-Cilag GmbH: Sensitivitätsanalysen Als Senstivitätsanalyse wurden die Endpunkte der Hauptanalyse für die Therapielinien europäischer Patienten berechnet. Subgruppenanalysen • Alter [Jahre] (<60 Jahre vs. 65 bis <75 Jahre vs. ≥75 Jahre) • Geschlecht (männlich; weiblich) • Therapielinie (3 vs. 3-4 vs. 5-6 vs. ≥7) • Albumin (<3,5 g/dL vs. ≥3,5 g/dL vs. fehlend) • β2-Mikroglobulin (3,5 g/L vs. 3,5-≤5,5 g/L vs. >5,5 g/L vs. fehlend) • ISS-Staging (Stadium I; Stadium II; Stadium III) • Vortherapie mit Pomalidomid (ja vs. nein) • Vortherapie mit Carfilzomib (ja vs. nein) • Refraktärität (doppelt refraktär vs. dreifach refraktär vs. vierfach refraktär) Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind in Abschnitt 4.3.2.3.3.6 dargestellt.
Diskussion		
18	Hauptergebnisse	Kumar 2017 (3): Die Ergebnisse der IMF-Kohorte bilden die Versorgungsrealität in den Ländern Nordamerika, Europa und in der Region Asien-Pazifik bei der Behandlung von Multiplen Myelom-Patienten, die ihre Diagnose zwischen den Jahren 2006 und 2014 erhalten haben, ab. Der größte Anteil der Patienten wurde mit PI, IMiD oder alkylierenden Wirkstoffen in Kombination mit Dexamethason oder als Monotherapie behandelt. Für die Patienten mit rezidivierendem Multiplen Myelom, die doppelt refraktär gegenüber der Behandlung mit einem IMiD und einem PI waren und mind. 3 Vortherapien erhalten hatten, konnte ein medianes Gesamtüberleben von 13 Monaten (95%-KI: 11,1; 14,5) beobachtet werden. Das mediane progressionsfreie Überleben von Patienten, die nach T_0 mind. eine Folgetherapie erhalten hatten, betrug 5,0 Monate (95%-KI: 4,3; 5,7). Das beste Gesamtansprechen nach T_0 zeigten Patienten, die ein Therapieregime mit dem Wirkstoff Carfilzomib oder Pomalidomid erhielten. In der IMF-Kohorte konnten zudem die Anzahl an Vortherapien und die Zeit von der Erstdiagnose bis zum T_0 als prognostische Faktoren identifiziert werden, die das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben beeinflussen.
19	Einschränkungen	• Die Studienpopulation (3) weist ein geringeres medianes Alter auf, als allgemein für Multiple Myelom-Patienten beobachtet • jüngere Patienten werden häufiger an Studienzentren überwiesen (Referral Bias)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• jüngere Patienten erhalten häufiger mehrere Therapielinien • Die Möglichkeit, die Auswirkungen konventioneller Risikofaktoren wie einer Hochrisiko Zytogenetik und ISS Staging zu untersuchen, ist aufgrund von missing data eingeschränkt, was der unselektiven Auswahl der Studienpopulation geschuldet ist.
20	Interpretation	Kumar 2017 (3) Die untersuchte IMF-Kohorte weist eine hohe Krankheitsschwere auf (Patienten mit rezidivierendem Multiplen Myelom, die doppelt refraktär gegenüber der Behandlung mit einem IMiD und einem PI waren). Das progressionsfreie Überleben in der vorliegenden Analyse war trotz höherer Krankheitsschwere der Teilnehmer mit den Ergebnisse einer früheren Studie, in der doppelt refraktäre Patienten ausgeschlossen waren, vergleichbar. Das mediane Gesamtüberleben zeigte eine Verbesserung auf 13 Monate gegenüber der früheren Studie (9 Monate). Die Verbesserung des Überlebens ist auf die Verfügbarkeit und Wirksamkeit neuer Wirkstoffe für die verschiedenen Therapielinien im Studienzeitraum zurückzuführen (detailliertere Informationen zu den Therapieregimen sind in Tabelle 4-35 aufgeführt).
21	Übertragbarkeit	Die Erfassung der Wirksamkeit und Sicherheit von Therapien wurde in der IMF-Studie retrospektiv anhand von Krankenakten analysiert und repräsentiert den Versorgungsalltag an den beteiligten Studienzentren. In den Nachberechnungen der Janssen-Cilag GmbH werden Versorgungsdaten aus Europa und Deutschland dargestellt, was eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungsalltag gewährleistet.
Weitere Informationen		
22	Finanzierung	Die Studie wurde von Janssen Pharmaceuticals finanziell gefördert.
	Zugang zu Protokoll, Rohdaten und Programmcodes	Die Janssen-Cilag GmbH hat Zugriff auf anonymisierte Individualdaten der IMF-Kohorte und auf das zugrundeliegende Studienprotokoll.

a: nach RECORD (2)

b: Es wird zu jedem Endpunkt der aktuellste Datenschnitt dargestellt, zu dem die Ergebnisse für diesen Endpunkt vorliegen.

c: Es wurden nur Therapieregime, die in Deutschland zu Behandlung des Multiplen Myeloms zugelassen sind, in die Analyse eingeschlossen.

dl: Deziliter; FiSH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; g: Gramm; IgA: Immunglobuin A; IgG: Immunglobulin G; IMF: International Myeloma Foundation; IMiD: Immunmodulatoren; ISS: International Staging System; mg: Milligramm; n. e.; nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben (overall survival); PFS: progressionsfreies Überleben (progression free survival); PI: Proteasominhibitor; TTP: Zeit bis zum Progress (time to progression); TTNT: Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Behandlung (time to next treatment)

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

IMF-Kohorte

Patientenkohorte, die den Patientencharakteristika der SIRIUS-Studie entspricht
- rezidiviertes, refraktäres Multiples Myelom
- mind. 3 Vortherapien
- refraktär gegenüber IMiD und PI

Gesamt (n=543)

↓

Patienten mit einer in Deutschland für das Multiple Myelom zugelassenen Substanz

Gesamt (n=386)
Europa (n=234)
Deutschland (28)

↓

Anzahl Therapielinien im Anwendungsgebiet, die eine in Deutschland für das Multiple Myelom zugelassene Substanz erhalten

Gesamt (n=601)
Europa (n=338)
Deutschland (54)

Quelle: (3, 31)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

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

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

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

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

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

Tabelle 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die SIRIUS-Studie

Studie: SIRIUS (MMY2002)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll (45)	A
Studienbericht (41)	B
Addendum 1 und 2 zum Studienbericht (Datenschnitt Juni 2015 und November 2016) (32, 43)	C
Statistischer Analyseplan (34)	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.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Angaben 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** ☒ **nein**

Angaben 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** ☐ **nein**

Angaben 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 Interims-analyse 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 Studien-teilnehmer ein Ansprechen zeigen. Die Nullhypothese ORR ≤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 4-119 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die MMY3010-Studie

Studie: MMY3010

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll (46)	A
Studienbericht (33)	B
Statistischer Analyseplan (54)	C

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:
A, B, C

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Es gab in der MMY3010-Studie nur einen Behandlungsarm und keine unterschiedlichen Gruppen.

2.

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Es gab in der MMY3010-Studie nur einen Behandlungsarm und keine unterschiedlichen Gruppen.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen
Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Bei der MMY3010-Studie handelt es sich um eine einarmige offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C
Bei der MMY3010-Studie handelt es sich um eine einarmige offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

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: Gesamtansprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C
Bei der MMY3010-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, 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: Morbidität – EQ-5D VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C
Bei der MMY3010-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, 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: Morbidität – EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
A, B, C
Bei der MMY3010-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, 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: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Bei der Studie MMY3010 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 Studien MMY3010 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 4-120 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten der IMF-Krankenaktendatenbankanalyse

IMF-Kohorte

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll (44)	A
Kumar et al. 2017 (3)	B
Zusatzanalysen zu SIRIUS-Studie und IMF-Kohorte (31)	C

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

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

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

Angaben zum Kriterium:
A, B

Die IMF-Kohorte wurde anhand von Krankenakten aus der IMF-Datenbank, einer Forschungsdatenbank der International Myeloma Foundation (IMF), identifiziert. Die Versorgung der Patienten an den IMF-Zentren erfolgte patientenindividuell angepasst an die krankheitsbezogenen Charakteristika. Es erfolgte keine Randomisierung der Patienten.

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
A, B

Aus der IMF-Datenbank wurden Patienten (IMF-Kohorte) identifiziert, die die Diagnose Multiples Myelom nach dem 01.01.2006 erhalten haben. Die retrospektive Beobachtungsphase der Analyse (Zeitpunkt T_0) begann, sobald ein Teilnehmer alle vorgegebenen Zielkriterien hinsichtlich der Vortherapien und der Refraktärität erfüllte. Aufgrund dieser patientenindividuellen Kriterien ist eine zeitliche Parallelität der Gruppen nicht gewährleistet.

2.

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Alle Patienten der IMF-Kohorte erhielten eine patientenindividuell auf ihre krankheitsbezogenen Charakteristika abgestimmte Therapie nach Maßgabe des Arztes.
Um das Outcome der Endpunkte für die jeweiligen Therapieregime zu ermitteln, erfolgte die Auswertung der Endpunkte nicht in Bezug auf die Patientenzahl sondern auf Basis der Therapielinien. Ein Wechsel in ein neues Therapieregime (z. B. aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung) wurde als Beginn einer neuen Therapielinie gewertet. Somit konnte ein Patient mit mehreren Therapielinien in die Analyse eingehen, wobei für jede Therapielinie die Baseline-Charakteristika des Patienten zum Startzeitpunkt der jeweiligen Therapielinie für die Analyse verwendet wurden. Bei der Analyse der Therapielinien wurden demografische und krankheitsbezogene Kovariablen berücksichtigt. Dadurch ist eine Vergleichbarkeit der Gruppen gewährleistet.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen
Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Bei der IMF-Kohorte handelt es sich um eine retrospektiv aus Krankenakten identifizierte Patientenkohorte. Die Behandlung der Patienten erfolgte unverblindet im Versorgungsalltag an den IMF-Zentren.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Bei der IMF-Kohorte handelt es sich um eine retrospektiv aus Krankenakten identifizierte Patientenkohorte. Die Behandlung der Patienten erfolgte unverblindet im Versorgungsalltag an den IMF-Zentren.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

Bei der IMF-Kohorte handelt es sich um eine retrospektiv aus Krankenakten identifizierte Patientenkohorte. Die Behandlung der Patienten erfolgte unverblindet im Versorgungsalltag an den IMF-Zentren, die Auswertung der Daten erfolgte zentralisiert und anonymisiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Das Kriterium „**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips“** ist auf die Analyse der IMF-Kohorte nicht anwendbar.
Bei der IMF-Kohorte handelt es sich um eine retrospektiv aus Krankenakten identifizierte Patientenkohorte. Eine konsistente Datenerhebung wurde durch die Verwendung von Datenerhebungsdokumenten (Case Report Forms) gewährleistet. Die Ergebnisse für den Endpunkt *Gesamtüberleben* werden bei Kumar et al. (2017) für die gesamte IMF-Kohorte dargestellt. Bei der für das Nutzendossier durchgeführten Analyse des Endpunktes wurde auf Behandlungsdaten von Therapielinien der deutschen bzw. der europäischen Patienten der IMF-Kohorte zurückgegriffen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Bei der IMF-Kohorte handelt es sich um eine retrospektiv aus Krankenakten identifizierte Patientenkohorte. Die Behandlung der Patienten erfolgte unverblindet im Versorgungsalltag an den IMF-Zentren, die Auswertung der Daten erfolgte zentralisiert und anonymisiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Das Kriterium „**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips“** ist auf die Analyse der IMF-Kohorte nicht anwendbar.
Bei der IMF-Kohorte handelt es sich um eine retrospektiv aus Krankenakten identifizierte Patientenkohorte. Eine konsistente Datenerhebung wurde durch die Verwendung von Datenerhebungsdokumenten (Case Report Forms) gewährleistet. Die Ergebnisse für den Endpunkt *Gesamtüberleben* werden bei Kumar et al. (2017) für die gesamte IMF-Kohorte dargestellt. Bei der für das Nutzendossier durchgeführten Analyse des Endpunktes wurde auf Behandlungsdaten von Therapielinien der deutschen bzw. der europäischen Patienten der IMF-Kohorte zurückgegriffen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

Bei der IMF-Kohorte handelt es sich um eine retrospektiv aus Krankenakten identifizierte Patientenkohorte. Die Behandlung der Patienten erfolgte unverblindet im Versorgungsalltag an den IMF-Zentren, die Auswertung der Daten erfolgte zentralisiert und anonymisiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Das Kriterium „**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips“** ist auf die Analyse der IMF-Kohorte nicht anwendbar.
Bei der IMF-Kohorte handelt es sich um eine retrospektiv aus Krankenakten identifizierte Patientenkohorte. Eine konsistente Datenerhebung wurde durch die Verwendung von Datenerhebungsdokumenten (Case Report Forms) gewährleistet. Die Ergebnisse für den Endpunkt *Gesamtüberleben* werden bei Kumar et al. (2017) für die gesamte IMF-Kohorte dargestellt. Bei der für das Nutzendossier durchgeführten Analyse des Endpunktes wurde auf Behandlungsdaten von Therapielinien der deutschen bzw. der europäischen Patienten der IMF-Kohorte zurückgegriffen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit – Therapieabbruch aufgrund von UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Bei der IMF-Kohorte handelt es sich um eine retrospektiv aus Krankenakten identifizierte Patientenkohorte. Die Behandlung der Patienten erfolgte unverblindet im Versorgungsalltag an den IMF-Zentren, die Auswertung der Daten erfolgte zentralisiert und anonymisiert.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

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

Das Kriterium „**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips“** ist auf die Analyse der IMF-Kohorte nicht anwendbar.
Bei der IMF-Kohorte handelt es sich um eine retrospektiv aus Krankenakten identifizierte Patientenkohorte. Eine konsistente Datenerhebung wurde durch die Verwendung von Datenerhebungsdokumenten (Case Report Forms) gewährleistet. Die Ergebnisse für den Endpunkt *Gesamtüberleben* werden bei Kumar et al. (2017) für die gesamte IMF-Kohorte dargestellt. Bei der für das Nutzendossier durchgeführten Analyse des Endpunktes wurde auf Behandlungsdaten von Therapielinien der deutschen bzw. der europäischen Patienten der IMF-Kohorte zurückgegriffen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

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

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

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 Patientenanzahlen 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 U mgang 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: