

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Isatuximab (SARCLISA®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 4 A

Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	14
Abkürzungsverzeichnis.....	19
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	22
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	23
4.2 Methodik	37
4.2.1 Fragestellung	37
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	39
4.2.3 Informationsbeschaffung	42
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	42
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	42
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	43
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	45
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	46
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	46
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.....	48
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	62
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	63
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	64
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	68
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	71
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	71
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	72
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	75
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	76
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	78
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	87
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	88
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT	89
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT.....	92
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT	95

4.3.1.3.1.3	Progressionsfreie Zeit (TTP) – RCT	100
4.3.1.3.1.4	Therapieansprechen	104
4.3.1.3.1.5	EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – RCT	112
4.3.1.3.1.6	EORTC-QLQ-MY20 (Krankheitssymptome, behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse)– RCT	170
4.3.1.3.1.7	EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen / globale Skala für Gesundheit und Lebensqualität) – RCT	189
4.3.1.3.1.8	EORTC QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive, Körperbild) – RCT ..	229
4.3.1.3.1.9	EQ-5D-VAS – RCT	244
4.3.1.3.1.10	Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – RCT	262
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	279
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalyse für die Wirksamkeitsendpunkte	283
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalyse für die Endpunkte für Sicherheit und Verträglichkeit	351
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	365
4.3.2	Weitere Unterlagen	365
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	365
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	365
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	366
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	366
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	366
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	369
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ..	369
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	369
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	369
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	370
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	371
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	371
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	372
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	373
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	373
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	373
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	374
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	374
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	374
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	375
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	375
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	376
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	376
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	379
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	389
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	389

4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	389
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	390
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	390
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	390
4.6	Referenzliste.....	391
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		399
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		403
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		406
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		407
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		427
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		447

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien	40
Tabelle 4-2: Patientenrelevante Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Isatuximab	51
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-6 Relevante Studien aus der Suche auf der Webseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ICARIA-MM	81
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-13: Operationalisierung von OS.....	92
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-15: Ergebnisse für OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-16: Operationalisierung von PFS	96
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-18: Ergebnisse für PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-19: Operationalisierung von TTP.....	100
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt TTP in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-21: Ergebnisse für TTP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-22: Operationalisierung von ORR	104
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt ORR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105

Tabelle 4-24: Ergebnisse für ORR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-25: Operationalisierung von TT1R	108
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt TT1R in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-27: Ergebnisse für TT1R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-28: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen).....	112
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-30: Rücklaufquote des Fragebogens EORTC QLQ-C30 für die Population unter Behandlung und die ITT-Population.....	114
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte)	115
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte)	125
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte)	135
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte)	145
Tabelle 4-35: MMRM-Analyse der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	155
Tabelle 4-36: Operationalisierung von EORTC QLQ-MY20 (Krankheitssymptome, behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse).....	170
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 (Krankheitssymptome und behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	171
Tabelle 4-38: Rücklaufquote des Fragebogens EORTC QLQ-MY20 für die Population unter Behandlung und die ITT-Population.....	172
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung für EORTC QLQ-MY20 (Krankheitssymptome und behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte).....	174
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC QLQ-MY20 (Krankheitssymptome und behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte).....	177
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung für EORTC QLQ-MY20 (Krankheitssymptome und behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte)	180
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der EORTC QLQ-MY20 (Krankheitssymptome und behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte).....	183

Tabelle 4-43: MMRM-Analyse der EORTC QLQ-MY20 Krankheitssymptome und Nebenwirkungen der Behandlung	185
Tabelle 4-44: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen / globale Skala für Gesundheit und Lebensqualität)	189
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen / globale Skala für Gesundheit und Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	190
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen / globale Skala für Gesundheit und Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID \geq 10 Punkte)	191
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen / globale Skala für Gesundheit und Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID \geq 10 Punkte)	198
Tabelle 4-48: Ergebnisse für für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen / globale Skala für Gesundheit und Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung (MCID \geq 10 Punkte)	205
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen / globale Skala für Gesundheit und Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID \geq 10 Punkte)	212
Tabelle 4-50: MMRM-Analyse der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen	219
Tabelle 4-51: Operationalisierung von EORTC QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive, Körperbild)	229
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive, Körperbild) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel... ..	230
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive, Körperbild) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID \geq 10 Punkte)	231
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive, Körperbild) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID \geq 10 Punkte)	233
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive, Körperbild) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID \geq 10 Punkte)	235
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der EORTC QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive, Körperbild) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID \geq 10 Punkte)	237
Tabelle 4-57: MMRM-Analyse der EORTC QLQ-MY20 Zukunftsperspektive und Körperbild	240
Tabelle 4-58: Operationalisierung von EQ-5D-VAS	244
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D-VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	245

Tabelle 4-60: Rücklaufquote des Fragebogens EQ-5D-VAS für die Population unter Behandlung und die ITT-Population.....	246
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	247
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EQ-5D-VAS für aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	250
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	253
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	256
Tabelle 4-65: MMRM-Analyse des EQ-5D-VAS	259
Tabelle 4-66: Operationalisierung von Unerwünschten Ereignissen.....	262
Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte der Kategorie Sicherheit und Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	263
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	264
Tabelle 4-69: Jegliche UE, die bei ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	270
Tabelle 4-70: Schwere UE (CTCAE Grad 3-4), die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	274
Tabelle 4-71: SUE, die bei ≥ 5 % Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	275
Tabelle 4-72: UE von besonderem Interesse differenziert nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	277
Tabelle 4-73: Jegliche UE, die zum Therapieabbruch führen, nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	278
Tabelle 4-74: Matrix der a priori geplanten Subgruppenanalysen	281
Tabelle 4-75: Ergebnis der Interaktionstests der Endpunkte OS, PFS, TTP, TT1R und ORR.....	283
Tabelle 4-76: Ergebnis der Interaktionstests für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen und EORTC QLQ-MY20 Skalen.....	285
Tabelle 4-77: Ergebnis der Interaktionstests für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen und EORTC QLQ-MY20 Skalen.....	287
Tabelle 4-78: Ergebnis der Interaktionstests für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen und EORTC QLQ-MY20 Skalen.....	289
Tabelle 4-79: Ergebnis der Interaktionstests für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen und EORTC QLQ-MY20 Skalen.....	291
Tabelle 4-80: Ergebnis der Interaktionstests für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und EQ-5D-VAS	293

Tabelle 4-81: Ergebnis der Interaktionstests für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und EQ-5D-VAS	295
Tabelle 4-82: Ergebnis der Interaktionstests für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und EQ-5D-VAS	297
Tabelle 4-83: Ergebnis der Interaktionstests für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und EQ-5D-VAS	299
Tabelle 4-84: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: OS.....	301
Tabelle 4-85: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: PFS	302
Tabelle 4-86: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: TTP.....	303
Tabelle 4-87: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: TT1R	304
Tabelle 4-88: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: ORR.....	305
Tabelle 4-89: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Appetitverlust nach EORTC QLQ-C30	306
Tabelle 4-90: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Obstipation nach EORTC QLQ-C30	307
Tabelle 4-91: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Diarrhö nach EORTC QLQ-C30.....	308
Tabelle 4-92: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Fatigue nach EORTC QLQ-C30	309
Tabelle 4-93: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Finanzielle Schwierigkeiten nach EORTC QLQ-C30	310
Tabelle 4-94: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Schlafstörungen nach EORTC QLQ-C30	311
Tabelle 4-95: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Schmerzen nach EORTC QLQ-C30	312
Tabelle 4-96: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Krankheitssymptome nach EORTC QLQ-MY20	313

Tabelle 4-97: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Behandlungsbedingte unerwünschte Effekte nach EORTC QLQ-MY20.....	314
Tabelle 4-98: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Kognitives Empfinden nach EORTC QLQ-C30.....	316
Tabelle 4-99: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Zukunftsperspektive nach EORTC QLQ-MY20	317
Tabelle 4-100: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Körperbild nach EORTC QLQ-MY20.....	318
Tabelle 4-101: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Emotionales Empfinden nach EORTC QLQ-C30	319
Tabelle 4-102: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Physisches Empfinden nach EORTC QLQ-C30.....	320
Tabelle 4-103: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Rollenfunktion nach EORTC QLQ-C30.....	321
Tabelle 4-104: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Soziale Funktion nach EORTC QLQ-C30.....	322
Tabelle 4-105: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand nach EORTC QLQ-C30	323
Tabelle 4-106: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: EQ-5D-VAS	324
Tabelle 4-107: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Dyspnoe nach EORTC QLQ-C30.....	326
Tabelle 4-108: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Finanzielle Schwierigkeiten nach EORTC QLQ-C30	327
Tabelle 4-109: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Schlafstörungen nach EORTC QLQ-C30	328
Tabelle 4-110: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Übelkeit und Erbrechen nach EORTC QLQ-C30.....	329

Tabelle 4-111: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse nach EORTC QLQ-MY20.....	330
Tabelle 4-112: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Soziale Funktion nach EORTC QLQ-C30.....	331
Tabelle 4-113: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Zukunftsperspektive nach EORTC QLQ-MY20	332
Tabelle 4-114: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Körperbild nach EORTC QLQ-MY20.....	333
Tabelle 4-115: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) Endpunkt: Obstipation nach EORTC QLQ-C30	335
Tabelle 4-116: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) Endpunkt: Diarrhö nach EORTC QLQ-C30	336
Tabelle 4-117: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Schlafstörungen nach EORTC QLQ-C30	337
Tabelle 4-118: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Übelkeit und Erbrechen nach EORTC QLQ-C30.....	338
Tabelle 4-119: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Emotionales Empfinden nach EORTC QLQ-C30	340
Tabelle 4-120: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Diarrhö nach EORTC QLQ-C30.....	341
Tabelle 4-121: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Schlafstörungen nach EORTC QLQ-C30	342
Tabelle 4-122: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Übelkeit und Erbrechen nach EORTC QLQ-C30.....	343
Tabelle 4-123: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Schmerzen nach EORTC QLQ-C30	344
Tabelle 4-124: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Behandlungsbedingte unerwünschte Effekte nach EORTC QLQ-MY20.....	345

Tabelle 4-125: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Kognitives Empfinden nach EORTC QLQ-C30.....	346
Tabelle 4-126: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Emotionales Empfinden nach EORTC QLQ-C30	348
Tabelle 4-127: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Zukunftsperspektive nach EORTC QLQ-MY20	350
Tabelle 4-128: Ergebnis der Interaktionstests für Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit.....	351
Tabelle 4-129: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit....	352
Tabelle 4-130: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC und PT (Subgruppen: Alter bis Zytogenetische Abnormalität)	356
Tabelle 4-131: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC und PT (Subgruppen: Zytogenetische Abnormalität bis Refraktär gegenüber Lenalidomid im letzten Therapie-Regimen)	359
Tabelle 4-132: Zusammenfassung der UE nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzenimittel	362
Tabelle 4-133: Liste der eingeschlossenen Studien	365
Tabelle 4-134: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	366
Tabelle 4-135: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	367
Tabelle 4-136: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	367
Tabelle 4-137: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	368
Tabelle 4-138: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	368
Tabelle 4-139: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	370
Tabelle 4-140: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	371
Tabelle 4-141: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	371
Tabelle 4-142: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	372
Tabelle 4-143: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	374
Tabelle 4-144: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	374

Tabelle 4-145: Ausmaß des Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason vs. Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason auf Endpunktebene	383
Tabelle 4-146: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	389
Tabelle 4-147 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ICARIA-MM (Studiennummer: EFC14335)	427
Tabelle 4-148 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> .	444
Tabelle 4-149 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ICARIA-MM	448

Eigene Tabellen

Tabelle 4-A: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien	24
Tabelle 4-B: Verfügbare Datenschnitte der ICARIA-MM Studie	27
Tabelle 4-C: Ausmaß des Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason vs. Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason auf Endpunktebene	29
Tabelle 4-D: Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt EQ-5D-VAS der Studie ICARIA-MM..	63
Tabelle 4-E: A priori definierte Subgruppenanalysen der ICARIA-MM Studie	65
Tabelle 4-F: Verfügbare Datenschnitte der ICARIA-MM Studie	380

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben	94
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben	99
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für TTP	103
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für TT1R	111
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust.....	117
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Obstipation	118
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Diarrhö	119
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe	120
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Fatigue.....	121
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten.....	122
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Schlafstörungen.....	123
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen	124
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Schmerzen.....	125
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust.....	127
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Obstipation.....	128
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Diarrhö	129
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe	130
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Fatigue.....	131
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten.....	132
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit.....	133

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen	134
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Schmerzen.....	135
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust.....	137
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 – Obstipation.....	138
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 – Diarrhö	139
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe	140
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 – Fatigue.....	141
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten.....	142
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 – Schlafstörungen.....	143
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen	144
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 – Schmerzen.....	145
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust.....	147
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der EORTC QLQ-C30 – Obstipation.....	148
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der EORTC QLQ-C30 – Diarrhö	149
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe	150
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der EORTC QLQ-C30 – Fatigue.....	151
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten.....	152
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der EORTC QLQ-C30 – Schlafstörungen.....	153
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen	154
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der EORTC QLQ-C30 – Schmerzen.....	155

Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung für EORTC QLQ-MY20 – Krankheitssymptome.....	175
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung für EORTC QLQ-MY20 – Nebenwirkungen der Behandlung.....	176
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC QLQ-MY20 – Krankheitssymptome.....	178
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC QLQ-MY20 – Nebenwirkungen der Behandlung.....	179
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-MY20 – Krankheitssymptome.....	181
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-MY20 – Nebenwirkungen der Behandlung.....	182
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der EORTC QLQ-MY20 – Krankheitssymptome.....	184
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der EORTC QLQ-MY20 – Nebenwirkungen der Behandlung.....	185
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Kognitives Empfinden	193
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Emotionales Empfinden.....	194
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Physisches Empfinden	195
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion	196
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion	197
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand.....	198
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung für EORTC QLQ-C30 – Kognitives Empfinden	200
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung für EORTC QLQ-C30 – Emotionales Empfinden.....	201
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung für EORTC QLQ-C30 – Physisches Empfinden	202
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung für EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion	203
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung für EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion	204
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung für EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand.....	205

Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung für EORTC QLQ-C30 – Kognitives Empfinden	207
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung für EORTC QLQ-C30 – Emotionales Empfinden.....	208
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung für EORTC QLQ-C30 – Physisches Empfinden	209
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung für EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion	210
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung für EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion	211
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung für EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitsstatus.....	212
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung für EORTC QLQ-C30 – Kognitives Empfinden	214
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung für EORTC QLQ-C30 – Emotionales Empfinden.....	215
Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung für EORTC QLQ-C30 – Physisches Empfinden	216
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung für EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion	217
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung für EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion	218
Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung für EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand.....	219
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-MY20 – Zukunftsperspektive	232
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-MY20 – Körperbild	233
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC QLQ-MY20 – Zukunftsperspektive	234
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC QLQ-MY20 – Körperbild	235
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-MY20 – Zukunftsperspektive	236
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-MY20 – Körperbild	237
Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der EORTC QLQ-MY20 – Zukunftsperspektive	239
Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der EORTC QLQ-MY20 – Körperbild	240

Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung – EQ-5D-VAS (MCID: ≥ 7 Punkte)	249
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung – EQ-5D-VAS (MCID: ≥ 10 Punkte)	250
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung – EQ-5D-VAS (MCID: ≥ 7 Punkte)	252
Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung – EQ-5D-VAS (MCID: ≥ 10 Punkte)	253
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung EQ-5D-VAS (MCID: ≥ 7 Punkte)	255
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung EQ-5D-VAS (MCID: ≥ 10 Punkte)	256
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung – EQ-5D-VAS (MCID: ≥ 7 Punkte)	258
Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung – EQ-5D-VAS (MCID: ≥ 10 Punkte)	259
Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve für jegliche UE	266
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	267
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende UE	268
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen	269

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs	Absatz
ADA	Anti-Drug Antibody
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMJV	Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz
BOR	Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response)
CBR	Klinische Besserungsrate (Clinical Benefit Rate)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
KI	Konfidenzintervall
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	Electronic Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EORTC QLQ-MY20	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20
EQ-5D-5L	EuroQol 5 Dimensions 5 Level
EQ-5D-VAS	EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FLC	Freie Leichtketten (free light chain)

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute Klinische Praxis (good clinical practice)
h	Stunde
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (health related quality of life)
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IMiD	Immunmodulatorischer Wirkstoff
IMWG	International Myeloma Working Group
irAE	immune-related Adverse Events
IRC	Independent Review Committee
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention-to-treat
ISS	Internationales Staging System
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
kg	Kilogramm
LS-Mean	Least square mean
MCID	Minimal Clinically Important Difference
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
min	Minute
MM	Multipl. Myelom
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
M-Protein	Monoklonales Protein
MTC	Mixed Treatment Comparison
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
NC	Stabile Erkrankung (no change)
NCI	National Cancer Institute
NE	Nicht berechenbar (not estimable)
ORR	Gesamtansprechrte (Overall response rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)

Abkürzung	Bedeutung
PI	Proteasom-Inhibitor
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patient Reported Outcome
PT	Preferred Terms nach MedDRA
R-ISS	Revised ISS
RCT	Randomized Controlled Trial
SAG	Scientific Advisory Group
SAS	Sicherheitsanalyseset (safety analysis set)
sCR	Stringentes Komplettes Ansprechen (stringent Complete Response)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTP	Progressionsfreie Zeit (Time to Progression)
TT1R	Zeit bis zum ersten Ansprechen (Time to Progression)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)
VGPR	Sehr Gutes Partielles Ansprechen (Very Good Partial Response)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Isatuximab ist in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms (MM) bei Erwachsenen indiziert, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor (PI), erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten (Sanofi 2021b). In seiner Sitzung am 22. September 2020 legte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV die Zielpopulation einschließlich zVT für das Anwendungsgebiet fest (G-BA 2020a). Hieraus ergibt sich folgende Fragestellung:

Wie sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason, indiziert zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms (MM) bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor (PI), erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, gegenüber der vom G-BA definierten zVT hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zu bewerten?

Datenquellen

Aus der Fragestellung ergibt sich die folgende Patientenpopulation, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens betrachtet wird: Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens von Isatuximab im Anwendungsgebiet liegt mit der Studie ICARIA-MM eine offene, multizentrische, multinationale, randomisierte, parallele, 2-armige Phase-III-Studie vor. In dieser Zulassungsstudie werden Wirksamkeit und Verträglichkeit der Dreifachkombination Isatuximab mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber der Zweifachkombination Pomalidomid und Dexamethason in erwachsenen Patienten mit einer dokumentierten Diagnose eines rezidivierten und refraktären MM mit Nachweis einer messbaren Krankheit verglichen. Der aktive Kontrollarm der Studie, Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason, erfüllt die Voraussetzungen für die durch den G-BA festgesetzte zVT.

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Isatuximab erfolgt auf Basis patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Die Endpunkte werden entsprechend der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM-NutzenV) dargestellt (BMJV 2017).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um diejenigen Studien zu identifizieren, die für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellungen geeignet sind. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die Kategorien Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientyp und -dauer, Sprache, Publikationstyp sowie Studienstatus.

Tabelle 4-A: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	E1	Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms (MM) bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor (PI), erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	A1	Andere Patientenpopulationen
Intervention	E2	Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason in zugelassener Dosierung. 28 Tage Zyklus: Isatuximab: 10 mg/kg Körpergewicht intravenös an den Tagen 1, 8, 15, und 22 im ersten Zyklus und an den Tagen 1 und 15 in den folgenden Zyklen. Pomalidomid: 4 mg oral an den Tagen 1 bis 21 Dexamethason: 40 mg oral bei Patienten < 75 Jahre; 20 mg oral bei Patienten ≥ 75 Jahre	A2	Andere Dosierung oder Formulierung von Isatuximab, Pomalidomid oder Dexamethason oder andere Medikation
Vergleichstherapie	E3	In jeweils zugelassener Dosierung: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason oder Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder	A3	Andere Vergleichstherapien Vergleichstherapien in anderer als gemäß Fachinformation empfohlener Dosierung oder Formulierung

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
		Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason		
Endpunkte	E4	Mindestens ein patienten-relevanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit	A4	Andere Endpunkte als in E4 Punkt- und Streumaße nicht vorhanden
Studientyp	E5	Studien in der höchsten verfügbaren Evidenzstufe; RCT	A5	Studien in geringerer als der höchsten verfügbaren Evidenzstufe, tierexperimentelle Studien, in vitro-Studien
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	--
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere Sprache als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	Vollpublikation oder andere ausführliche Ergebnisberichte, z. B. Studienbericht, laufende Studie mit verfügbaren Zwischenergebnissen	A8	Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation, Konferenz-Abstracts oder Poster, laufende oder abgeschlossene Studie ohne verfügbare Ergebnisse
Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
Abkürzungen: kg: Kilogramm; mg: Milligramm; RCT: Randomized Controlled Trial				

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

Zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens von Isatuximab im Anwendungsgebiet liegt mit der Studie ICARIA-MM eine offene, multizentrische, multinationale, randomisierte, parallele, 2-armige Phase-III-Studie vor. In dieser Zulassungsstudie werden Wirksamkeit und Verträglichkeit der Dreifachkombination Isatuximab mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber der Zweifachkombination Pomalidomid und Dexamethason in erwachsenen Patienten mit einer dokumentierten Diagnose eines rezidierten und refraktären MM mit Nachweis einer messbaren Krankheit verglichen. Der aktive Kontrollarm der Studie, Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason, erfüllt die Voraussetzungen für die durch den G-BA festgesetzten zVT. Damit liegt für Isatuximab im vorliegenden Anwendungsgebiet für den Nachweis des Zusatznutzen von Isatuximab gegenüber der zVT eine hochwertige direktvergleichende randomisierte kontrollierte Studie vor.

Die Bewertung erfolgte auf Studienebene und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt auf Basis des klinischen Studienberichts für die Studie ICARIA-MM. Die Extraktion und Dokumentation wurde unter Verwendung von Anhang 4-F und mittels der folgenden endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte durchgeführt:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene (A)
 - Erzeugung der Randomisierungssequenz
 - Verdeckung der Gruppenzuteilung
 - Verblindung der Patienten sowie der Behandler
 - Ergebnigesteuerte Berichterstattung
 - Sonstige Verzerrungsaspekte
- Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene (B)
 - Verblindung der Endpunkterheber
 - Umsetzung des Intention to Treat (ITT)-Prinzips
 - Ergebnigesteuerte Berichterstattung
 - Sonstige Verzerrungsaspekte

Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials, das aus der Selektion der Patientenpopulation resultiert, wurde anhand der Randomisierung der Patienten vorgenommen. Dabei mussten die Erzeugung der Randomisierungssequenz und die daraus resultierende Verteilung der Patienten adäquat durchgeführt und dokumentiert worden sein. Ebenfalls musste die Randomisierungssequenz den Behandlern verdeckt durchgeführt worden sein. Es wurde ein offenes Studiendesign gewählt, bei dem sowohl die Studienteilnehmer als auch die Prüfarzte nicht verblindet waren. Dies ist darauf begründet, dass erwartet wurde, dass die Studienteilnehmer während der ersten Isatuximab-Applikationen Infusionsreaktionen erfahren, welche eine anschließende Entblindung für eine adäquate medizinische Behandlung notwendig gemacht hätte. Eine mögliche Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit wird auf Endpunktebene diskutiert, da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns je nach Endpunkt unterschiedlich auswirkt. Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf die Wirksamkeitsendpunkte zu reduzieren, wurden die Auswertung der Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression von einem verblindeten unabhängigen Komitee (Independent Review Committee, IRC) durchgeführt und basierte auf objektiven Kriterien (IMWG-Kriterien). Details zum Verzerrungspotenzial sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Die Studie ICARIA-MM entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist insgesamt als niedrig einzustufen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bestimmung des medizinischen Nutzens sowie Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären MM bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen PI, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, erfolgt auf Basis der offenen, multizentrischen, multinationalen, randomisierten, parallelen, 2-armigen Phase-III-Studie ICARIA-MM.

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung sind zwei Datenschnitte der ICARIA-MM-Studie verfügbar.

Tabelle 4-B: Verfügbare Datenschnitte der ICARIA-MM Studie

Datum des Datenschnitts	Bezeichnung des Datenschnitts	Berichtete Endpunkte	Darstellung im Dossier
11.10.2018 bzw. 22.11.2018	Erste Zwischenanalyse der Wirksamkeitsendpunkte und der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit	<ul style="list-style-type: none"> Wirksamkeitsendpunkte (11.10.2018) Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit (22.11.2018) 	Die Ergebnisse werden zur Bewertung des Zusatznutzens von Isatuximab herangezogen.
01.10.2020	Zweite Zwischenanalyse zum Gesamtüberleben nach Erreichen von 90 % der Ereignisse	<ul style="list-style-type: none"> Endpunkt Gesamtüberleben Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit 	Die Ergebnisse werden nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Isatuximab herangezogen, aber in Anhang 4-G berichtet.

Die Zulassung von Isatuximab erfolgte auf Basis des Studienberichts und der a priori im Studienplan definierten Datenschnitte als auch aller Datenschnitte, die durch Zulassungsbehörden im Rahmen der Zulassung gefordert wurden. Zur Bewertung des Zusatznutzens von Isatuximab wurde deshalb der primäre Datenschnitt der ICARIA-MM-Studie vom 11. Oktober 2018 (Wirksamkeitsendpunkte) bzw. vom 22. November 2018 (Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit) herangezogen, der ein umfassendes Datenset aller für die Nutzenbewertung relevanten Dimensionen enthält. Darüber hinaus wurde eine zweite Zwischenanalyse zum Gesamtüberleben nach Erreichen von 90 % (198 Ereignisse) der Ereignisse mit Datenschnitt vom 1. Oktober 2020 durchgeführt. Da der zweite Datenschnitt ausschließlich Ergebnisse des Endpunktes Gesamtüberleben und der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit berichtet sowie von der Zulassungsbehörde im Rahmen der Zulassung nicht angefragt wurde, wird er nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Aus Vollständigkeitsgründen werden die Ergebnisse des zweiten Datenschnitts in Anhang 4-G berichtet.

Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung von Isatuximab werden folgende patientenrelevante Endpunkte ausgewertet:

Mortalität

- Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS) und progressionsfreie Zeit (TTP)
- Ansprechen (Gesamtansprechrate ORR, Zeit bis zum ersten Ansprechen TT1R)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLC-C30
- EORTC QLQ-MY20
- EQ-5D-VAS

Sicherheit und Verträglichkeit

- UE gesamt
 - Jegliche UE
 - Schwere UE mit CTCAE Grad ≥ 3
 - Schwerwiegende UE (SUE)
 - UE, die zum Therapieabbruch führen
 - (Milde bis moderate UE mit CTCAE Grad 1-2 werden in Anhang 4-G dargestellt.)
- UE aufgeteilt nach SOC und PT
 - Jegliche UE, die bei ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (CTCAE Grad 3-4), die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
 - SUE, die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
 - UE, die zum Therapieabbruch führen

- UE von besonderem Interesse
 - Akute Infektionsreaktionen \geq Grad 3
 - Schwangerschaft einer Patientin und Schwangerschaft einer Partnerin eines Patienten
 - Symptomatische Überdosierung (schwer oder schwerwiegend) mit der Studienmedikation (Isatuximab, Pomalidomid, Dexamethason)
 - Zusätzliche primäre Malignome

Die Hälfte der Patienten der ICARIA-MM Studienpopulation stammen aus westlichen Ländern, wobei auch ein Zentrum aus Deutschland eingeschlossen wurden. Daher werden die dargestellten Studienergebnisse als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Zur Ableitung des Zusatznutzens der Dreifachkombination Isatuximab, Pomalidomid und Dexamethason gegenüber der Zweifachkombination Pomalidomid und Dexamethason wurden die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten Phase-III ICARIA-MM-Studie (Evidenzstufe Ib) in allen patientenrelevanten Zusatznutzenkategorien – Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit – betrachtet. Die Ergebnissicherheit für die dargestellten patientenrelevanten Endpunkte wurde insgesamt als Hinweis eingestuft.

Tabelle 4-C: Ausmaß des Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason vs. Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason auf Endpunktebene

	Effektschätzer [95 %-KI] / mediane Zeit bis zum Ereignis Isatuximab + Pomalidomid und Dexamethason vs. zVT / Ergebnissicherheit	Ableitung des Ausmaßes
Mortalität		
OS	HR=0,69 [0,46; 1,02] Median nicht erreicht Ergebnissicherheit: Hinweis	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Morbidität		
PFS (IRC)	HR=0,60 [0,44; 0,81] 11,5 vs. 6,5 Monate Ergebnissicherheit: Hinweis	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
EORTC QLQ-C30		
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (MCID \geq 10 Punkte)		

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

	Effektschätzer [95 %-KI] / mediane Zeit bis zum Ereignis Isatuximab + Pomalidomid und Dexamethason vs. zVT / Ergebnissicherheit	Ableitung des Ausmaßes
Obstipation	HR=0,72 [0,53; 0,99] 8,05 vs. 4,27 Monate Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen mit Ausmaß gering
Diarrhö	HR=1,51 [1,04; 2,20] 13,01 Monate vs. Median nicht erreicht Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Geringerer Nutzen
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (MCID \geq 10 Punkte)		
Diarrhö	HR=0,41 [0,18; 0,90] Median nicht erreicht Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
Schmerzen	HR=0,61 [0,39; 0,95] Median nicht erreicht Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen mit Ausmaß gering
Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (MCID \geq 10 Punkte)		
Rollenfunktion	HR=0,50 [0,33; 0,76] Median nicht erreicht Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
Allgemeiner Gesundheitszustand	HR=0,65 [0,43; 0,96] Median nicht erreicht Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen mit Ausmaß gering
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung (MCID \geq 10 Punkte)		
Physisches Empfinden	HR=1,63 [1,10; 2,43] Median nicht erreicht Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen mit Ausmaß gering
Verträglichkeit		
Jegliche UE	HR=1,41 [1,12; 1,77] 0,20 vs. 0,33 Monate Ergebnissicherheit: Hinweis	Kein Zusatznutzen
Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3)	HR=1,52 [1,17; 1,96] 0,85 vs. 1,63 Monate Ergebnissicherheit: Hinweis	Geringerer Nutzen
SUE	HR=1,19 [0,88; 1,60] 6,28 vs. 6,57 Monate	Kein Zusatznutzen

	Effektschätzer [95 %-KI] / mediane Zeit bis zum Ereignis Isatuximab + Pomalidomid und Dexamethason vs. zVT / Ergebnissicherheit	Ableitung des Ausmaßes
	Ergebnissicherheit: Hinweis	
UE, die zum Therapieabbruch führen	HR=0,53 [0,25; 1,11] Median nicht erreicht Ergebnissicherheit: Hinweis	Kein Zusatznutzen
<p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; N: number (Anzahl); NE: not estimable (nicht berechenbar); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</p>		

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt für alle Patienten auf Basis der Gesamtpopulation (Hauptanalyse). Zwar werden Subgruppeneffekte gemäß den Vorgaben in der Verfahrensordnung des G-BA in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt, jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Hinsichtlich der Subgruppenanalysen konnten keine eindeutigen Tendenzen festgestellt werden und es kann nicht abschließend bestimmt werden, ob es sich bei den Subgruppeneffekten um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein falsch positives Ergebnis des Interaktionstests handelt.

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Für den Wirksamkeitsendpunkt OS zeigte sich in der betrachteten Population der erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem MM, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen PI, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, eine deutliche positive Tendenz für Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason. Mit einer HR von 0,69 (95 %-KI [0,46; 1,02]) verfehlt die Dreifachkombination im vorliegenden Datenschnitt vom 11. Oktober 2018, dessen Zeitpunkt durch das Erreichen der notwendigen Anzahl an von 205 Ereignissen für PFS, den primären Endpunkt der Studie, bestimmt wurde, nur knapp die Schwelle der statistischen Signifikanz, obwohl erst 99 Todesfälle beobachtet wurden. Dies entspricht lediglich 45 % der zuvor errechneten 220 Ereignisse für das Erreichen einer Power von 80 %. Zudem wurde angesichts dieser hohen Wirksamkeit hinsichtlich des Gesamtüberlebens, sowohl bei der Behandlung mit Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason als auch der Behandlung im Kontrollarm mit Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason, zum primären Datenschnitt in keinem der beiden Studienarme der Median erreicht. Des Weiteren muss berücksichtigt werden, dass für die Patienten im Kontrollarm (Pd) als Nachfolgetherapie nach Progression auch eine Anti-CD38-Therapie in Frage kam (54,2 % der Patienten im Pd-Arm, 10,0 % der Patienten im IPd-Arm erhielten Daratumumab als Nachfolgetherapie). Vor

diesem Hintergrund einer mehr als 50% anti-CD38 mAb cross-over Rate im Kontrollarm ist es umso bemerkenswerter, dass die vorliegenden Ergebnisse deutlich auf eine Überlegenheit der Dreifachkombination hinsichtlich des Gesamtüberlebens hinweisen. Die Ergebnisse der zweiten Zwischenanalyse nach dem Erreichen von 90 % der Ereignisse für OS (198 Ereignisse) bestätigen den positiven OS-Trend zugunsten der Dreifachkombination mit Isatuximab aus der ersten Zwischenauswertung. Darüber hinaus wird bei der zweiten Zwischenanalyse der Median der Überlebenszeit erreicht. Es zeigt sich ein Unterschied von 6,9 Monaten zwischen den Behandlungsarmen (24,57 Monaten unter IPd gegenüber 17,71 Monaten unter Pd). Da der zweite Datenschnitt ausschließlich Ergebnisse des Endpunktes Gesamtüberleben und der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit berichtet sowie von der Zulassungsbehörde im Rahmen der Zulassung nicht angefragt wurde, wird er nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

In der Subgruppe der Patienten mit einem existierenden Plasmozytom zu Baseline, welches für die betroffenen Patienten mit einer deutlich schlechteren Prognose einhergeht, zeigt sich ebenfalls eine Überlegenheit der Dreifachkombination gegenüber der Zweifachkombination im OS. Für Patienten mit einem existierenden Plasmozytom zu Baseline liegt die HR bei 0,21 (95 %-KI [0,06; 0,71]). Dieser Effekt ist insbesondere deshalb erwähnenswert, da bei dieser Patientengruppe nachfolgende Therapien selten Einfluss zeigen und die Überlebenszeiten sehr gering sind. Da es sich beim Plasmozytom um eine seltene Manifestation beim MM handelt, basiert diese Subgruppenanalyse allerdings auf sehr wenigen Patienten. Daher erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der Gesamtpopulation. Zusammenfassend ergibt sich somit für die Dimension Mortalität ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** aufgrund der positiven Tendenz und unterstützenden Subgruppenanalysen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

In der Hauptanalyse des Endpunkts PFS auf Basis des IRC der ICARIA-MM Studie zeigte sich ein absoluter Vorteil von 5 Monaten im medianen PFS zugunsten von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (11,5 Monate) gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (6,5 Monate). Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zeigte im Vergleich zu Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für eine Progression oder Tod (HR = 0,60; 95 %-KI [0,44; 0,81]). Die Robustheit des Ergebnisses der Hauptanalyse wird mit Verweis auf die Analyse der TTP (HR = 0,57; 95 %-KI [0,41; 0,80] und auf den Abschnitt 4.3.1.3.1.4 (Therapieansprechen) durch die Analysen der ORR (RR = 1,72; 95 %-KI [1,34; 2,21]) und der TT1R (HR = 1,86; 95 %-KI [1,33; 2,61]) gestützt. Aufgrund ihres Ausmaßes werden die Vorteile hinsichtlich des PFS eigenständig betrachtet und als eigene patientenrelevante Kategorie bei der Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Insgesamt zeigte sich somit für den patientenrelevanten Endpunkt PFS eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie deutliche Verbesserung des therapierlevanten Nutzens und damit auch gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen

Für die Ableitung des Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason bezüglich der Auswirkung der Behandlung auf die Krankheitssymptome (gemessen über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30) konnten mehrere statistisch signifikante und patientenrelevante Ergebnisse hinsichtlich der Verzögerung der Verschlechterung der Symptomatik nachgewiesen werden. Die Betrachtung der Auswirkung der Behandlung auf die Krankheitssymptomatik umfasste dabei sowohl wie schnell eine patientenrelevante Verschlechterung oder Verbesserung eintritt (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung oder Verbesserung) als auch wie schnell es zu einer anhaltenden Veränderung kommt (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung oder Verbesserung).

Die Symptomatik der Obstipation verschlechterte sich erstmalig erst später und seltener für Patienten unter Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason verglichen mit Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (HR = 0,72; 95 %-KI [0,53; 0,99]).

Die Krankheitssymptomatik der Diarrhö verschlechterte sich erstmalig bei Patienten unter Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason schneller als bei Patienten unter Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (HR = 1,51; 95 %-KI [1,04; 2,20]), jedoch verzögerte sich für Patienten unter Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason die dauerhafte Verschlechterung dieser Symptomatik im Vergleich zu Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (HR = 0,41; 95 %-KI [0,18; 0,90]).

Die Symptomatik der Schmerzen verschlechterte sich für Patienten unter Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason erst später anhaltend als für Patienten unter Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (HR = 0,61, 95% KI [0,39; 0,95]). Das heißt unter IPd trat eine dauerhafte Verschlechterung der Schmerzen erst später auf.

Für die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik liegen mehrere Subgruppeneffekte vor, von denen einige zugunsten und einige zuungunsten von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ausfallen. Eine eindeutige Tendenz hinsichtlich der Subgruppenanalysen kann jedoch nicht festgestellt werden, so dass die Ableitung des Zusatznutzens für alle Patienten über die Hauptanalysen erfolgt, wobei die Subgruppeneffekte bei der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzen für Krankheitssymptomatik berücksichtigt werden.

Insgesamt zeigte sich somit für die patientenrelevanten Endpunkte EORTC QLQ-C30 hinsichtlich der Krankheitssymptome eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie deutliche Verbesserung des therapierelativen Nutzens und damit auch gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 AM-NutzenV ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen

Bei der Betrachtung der Skalen, die zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen werden (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30), finden sich vergleichbare Ergebnisse. Es konnten statistisch signifikante und patientenrelevante Ergebnisse sowohl hinsichtlich der Verzögerung der Verschlechterung als auch der Beschleunigung der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugunsten von Isatuximab nachgewiesen werden.

Bei Patienten unter Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason verzögerte sich die dauerhafte Verschlechterung des Rollenverständnisses (HR = 0,50; 95 %-KI [0,33; 0,76]) und trat erst später ein gegenüber Patienten unter Pomalidomid und Dexamethason.

Eine dauerhafte Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes trat bei Patienten unter Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason erst später ein als bei Patienten unter Pomalidomid und Dexamethason (HR = 0,65; 95 %-KI [0,43; 0,96]).

Dagegen trat eine erstmalige Verbesserung des physischen Empfindens bei Patienten unter Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason schneller auf als bei Patienten unter Pomalidomid und Dexamethason (HR = 1,63; 95 %-KI [1,10; 2,43]).

Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen mehrere Subgruppeneffekte vor, von denen einige zugunsten und einige zuungunsten von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ausfallen. Eine eindeutige Tendenz hinsichtlich der Subgruppenanalysen kann jedoch nicht festgestellt werden, so dass die Ableitung des Zusatznutzens für alle Patienten über die Hauptanalysen erfolgt, wobei die Subgruppeneffekte bei der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzen für gesundheitsbezogene Lebensqualität berücksichtigt werden.

In den aktuellen Nutzenbewertungsverfahren zum Multiplen Myelom wird der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität neben der Verlängerung der Überlebenszeit insbesondere in den späteren Therapielinien als ein herausragendes Therapieziel seitens der Fachgesellschaften anerkannt (G-BA 2021). Patienten unter Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zeigten nicht nur ein signifikant späteres Auftreten einer Verschlechterung, sondern auch ein signifikant früheres Auftreten einer Verbesserung in der Lebensqualität als unter Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason. Insgesamt zeigte sich somit für die patientenrelevanten Endpunkte EORTC QLQ-C30 hinsichtlich gesundheitsbezogener Lebensqualität eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit auch gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 AM-NutzenV ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die Ergebnisse zur Analyse der Verträglichkeit ergaben für die beiden Kategorien mit der höchsten beigemessenen Patientenrelevanz, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führen, weder einen geringeren noch größeren Nutzen von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason. Die zusätzliche Betrachtung der UE Kategorien schwere UE mit CTCAE Grad ≥ 3 weist einen Nachteil für Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason auf (HR = 1,52; 95 %-KI [1,17; 1,96]). Es sind keine AESI aufgetreten, welche die Kriterien (Schwellenwerte) zur Darstellung erfüllen, weshalb diese nicht separat berichtet werden. Der wesentliche Unterschied zwischen der Dreifachkombination und der Zweifachkombination ist ein höherer Anteil an UE mit CTCAE Grad 3-4 des Blutes und Lymphsystems (SOC), insbesondere Neutropenie (PT) sowie Febriler Neutropenie (PT) und Thrombozytopenie (PT), sowie ein höherer Anteil an Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC). Hierbei gilt es jedoch zu beachten, dass der Anteil der Patienten mit einer Thrombozytopenie (PT) als UE mit CTCAE Grad 3-4 zwischen beiden Armen sehr ausgeglichen ist (n = 18/149 (12,1 %) im Pd-Arm und n = 19/152 (12,5 %) im IPd-Arm). Die zusätzliche Betrachtung der jeglichen UE weist einen Nachteil für Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason auf (HR = 1,41; 95 %-KI [1,12; 1,77]). Bei der Betrachtung jeglicher UE muss jedoch beachtet werden, dass die Auswertung alle UE unabhängig von ihrem Schweregrad berücksichtigt. Das heißt, dass in die Auswertung auch UE miteingehen, die nicht als patientenrelevant betrachtet werden. Jegliche UE werden daher nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens sind zudem zwei weitere Umstände zu berücksichtigen. Zum einen ist bei einem Vergleich einer Dreifachkombination gegenüber einer Zweifachkombination eine größere Häufigkeit von Nebenwirkungen bei Patienten unter der Dreifachkombination zu erwarten und zum anderen war die Abbruchrate aufgrund von UEs unter Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason mit 7,2 % deutlich niedriger als unter Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason mit 12,8 %. In der dazugehörigen Ereigniszeitanalyse zeigt sich mit einer HR von 0,53 (95 %-KI [0,25; 1,11]) eine klare positive Tendenz. Dies weist daraufhin, dass Behandler und Patienten die Vorteile der Behandlung und die Verringerung der Krankheitslast höher einschätzen als die Belastung durch die auftretenden, aber behandelbaren, Nebenwirkungen. Unter Berücksichtigung der behandelbaren Natur der Nebenwirkungen wird in der Gesamtbetrachtung der Kategorie Sicherheit und Verträglichkeit daher insgesamt ein **Hinweis für einen geringeren Nutzen** abgeleitet.

Gesamtschau

Unter Berücksichtigung der therapeutischen Bedeutung der für den Wirksamkeitsendpunkt OS gezeigten positiven Tendenz in der Überlebenszeitverlängerung, des beträchtlich verlängerten Progressionsfreien Überlebens, der erheblich verlängerten Zeit bis zur Progression, einem höheren Anteil an von der Behandlung profitierenden Patienten mit kompletter Remission, sowie der zum

Teil beträchtlichen Vorteile in den Bereichen Morbidität und dem Erhalt sowie der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ergibt sich in der Gesamtschau mit dem insgesamt vorhersehbaren und beherrschbaren Verträglichkeitsprofil, bei dem auch UE mit CTCAE Grad 3-4 nicht zum vermehrten Therapieabbruch führen, für Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber der zVT Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen, basierend auf den Ergebnissen des direkten Vergleichs mit Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Fragestellung

Isatuximab ist in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms (MM) bei Erwachsenen indiziert, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor (PI), erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten (Sanofi 2021b). In seiner Sitzung am 22. September 2020 im Unterausschuss Arzneimittel und mit Schreiben vom 19. Oktober 2020 legte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV die Zielpopulation einschließlich zVT für das Anwendungsgebiet fest (G-BA 2020a). Hieraus ergibt sich folgende Fragestellung:

Wie sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason, indiziert zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms (MM) bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor (PI), erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, gegenüber

der vom G-BA definierten zVT hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zu bewerten?

Patientenpopulation

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wird die folgende Population betrachtet: Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Intervention

Isatuximab ist ein CD38-spezifischer Antikörper, welcher an Myelomzellen bindet und damit ihre Zerstörung einleitet sowie durch Bindung an bestimmte Immunzellen das Immunsystem reaktiviert. Aufgrund seines Wirkmechanismus ist Isatuximab den immunonkologischen Therapeutika zugehörig. Details zum Wirkmechanismus werden im Modul 2 des Nutzen-dossiers ausführlich dargestellt. Entsprechend der Zulassung erfolgt die Behandlung mit Isatuximab als Kombinationstherapie mit Pomalidomid und Dexamethason (Sanofi 2021b):

- **Isatuximab** wird in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht an den Tagen 1, 8, 15, und 22 im ersten Zyklus und an den Tagen 1 und 15 in den folgenden Zyklen intravenös verabreicht. Jeder Zyklus dauert 28 Tage.
- **Pomalidomid** wird in einer Dosierung von 4 mg an den Tagen 1 bis 21 eines 28-Tagezyklus oral verabreicht. Bei Auftreten von Toxizität wird das Dosierungsregime entsprechend angepasst.
- **Dexamethason** wird bei Patienten < 75 Jahre in einer Dosierung von 40 mg und bei Patienten ≥ 75 Jahre in einer Dosierung von 20 mg jeweils oral verabreicht. Bei Auftreten von Toxizität wird das Dosierungsregime entsprechend angepasst.

Vergleichstherapie

Vom G-BA wurde die folgende zVT für die Behandlung von Patienten mit Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben, in seiner Sitzung am 22. September 2020 im Unterausschuss Arzneimittel mit Schreiben vom 19. Oktober 2020 wie folgt bestimmt (vgl. Abschnitt 3.1 in Modul 3) (G-BA 2020a):

- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder
- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason oder
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder
- Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason oder

- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Endpunkte

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Isatuximab erfolgt auf Basis patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Die Endpunkte werden entsprechend der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM-NutzenV) dargestellt (BMJV 2017).

Eine detaillierte Beschreibung der im Rahmen des Dossiers betrachteten patientenrelevanten Endpunkte erfolgt in Abschnitt 4.2.5.2.

Studientypen

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Isatuximab erfolgt auf Basis der Analyse der ICARIA-MM-Studie. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, Open-Label, multizentrische Phase-III-Studie.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	E1	Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms (MM) bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor (PI), erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	A1	Andere Patientenpopulationen
Intervention	E2	Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason in zugelassener Dosierung. 28 Tage Zyklus: Isatuximab: 10 mg/kg Körpergewicht intravenös an den Tagen 1, 8, 15, und 22 im ersten Zyklus und an den Tagen 1 und 15 in den folgenden Zyklen. Pomalidomid: 4 mg oral an den Tagen 1 bis 21 Dexamethason: 40 mg oral bei Patienten < 75 Jahre; 20 mg oral bei Patienten ≥ 75 Jahre	A2	Andere Dosierung oder Formulierung von Isatuximab, Pomalidomid oder Dexamethason oder andere Medikation
Vergleichstherapie	E3	In jeweils zugelassener Dosierung: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason oder Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason	A3	Andere Vergleichstherapien Vergleichstherapien in anderer als gemäß Fachinformation empfohlener Dosierung oder Formulierung

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Endpunkte	E4	Mindestens ein patienten-relevanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit	A4	Andere Endpunkte als in E4 Punkt- und Streumaße nicht vorhanden
Studientyp	E5	Studien in der höchsten verfügbaren Evidenzstufe; RCT	A5	Studien in geringerer als der höchsten verfügbaren Evidenzstufe, tierexperimentelle Studien, in vitro-Studien
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	--
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere Sprache als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	Vollpublikation oder andere ausführliche Ergebnisberichte, z. B. Studienbericht, laufende Studie mit verfügbaren Zwischenergebnissen	A8	Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation, Konferenz-Abstracts oder Poster, laufende oder abgeschlossene Studie ohne verfügbare Ergebnisse
Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
Abkürzungen: kg: Kilogramm, mg: Milligramm; RCT: Randomized Clinical Trial				

Die **Patientenpopulation** umfasst Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom (MM), die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor (PI), erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. Es wurden nur Studien eingeschlossen, die das zu untersuchende Arzneimittel Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gemäß zugelassener **Intervention** mit gewichtsabhängiger Dosierung für Isatuximab abbilden.

Es wurden nur solche Studien berücksichtigt, bei denen der Komparator der **zVT** gemäß Festlegung durch den G-BA entsprach: Bortezomib in Kombination mit Dexamethason, Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason, Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason, Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason, Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason, Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason, Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason.

Damit eine Studie berücksichtigt werden konnte, musste diese wenigstens einen patienten-relevanten **Endpunkt** aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit aufweisen. Hinsichtlich **Studientyp**, **Publikationstyp** und **Sprache** wurden nur Studien in der höchsten verfügbaren Evidenzstufe, laufende Studien mit verfügbaren Zwischenergebnissen, Vollpublikationen oder andere

ausführliche Ergebnisberichte in deutscher oder englischer Sprache berücksichtigt. Studien, zu denen lediglich Berichte in Form von Abstracts, Kongressbeiträgen, Postern oder in ähnlicher, unvollständiger Form vorliegen, wurden ausgeschlossen. Bezüglich der **Studiendauer** wurde keine Einschränkung getroffen, da diese von der Zeitspanne des Überlebens und vom Ansprechen auf die Behandlung bestimmt wird.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt

werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

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

Eine bibliografische Literaturrecherche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 01.03.2021 durchgeführt. Gemäß den Vorgaben umfasste die Recherche die folgenden Datenbanken mit jeweils OVID als Suchoberfläche:

- MEDLINE (Epub ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations)
- EMBASE
- EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)

Die Suchstrategie wurde an die jeweilige Datenbank individuell angepasst. Es wurden nur Publikationen in deutscher und englischer Sprache berücksichtigt. Details zur Suchstrategie sind Anhang 4-A zu entnehmen.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in 0 zu dokumentieren.

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

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

Eine Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel erfolgte am 01.03.2021. Hierbei wurden gemäß den Vorgaben die folgenden Studienregister und Studienergebnisdatenbanken durchsucht:

- clinicaltrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR) (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>)
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal) (<http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>)

- Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>)
- Arzneimittel-Informationssystem (AMICE, <https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/arzneimittel-recherchieren/amis/>)

Bei der Suche wurde für jedes einzelne Studienregister bzw. jede Studienergebnisdatenbank eine individuell angepasste Suchstrategie eingesetzt. Es wurden sowohl abgeschlossene, abgebrochene als auch laufende Studien erfasst und keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Details zur Suchstrategie sind Anhang 4-B zu entnehmen.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Eine Suche nach RCT zu Isatuximab erfolgte am 01.03.2021 auf der Internetseite des G-BA (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) entsprechend den Vorgaben. Es wurden keine weiteren RCT, die über die Suche in Studienregistern und der bibliographischen Literaturrecherche hinausgehen, auf der Internetseite des G-BA identifiziert.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Bewertung der in der systematischen Literaturrecherche identifizierten Studien erfolgte zunächst auf Titel- sowie Abstract- und abschließend auf Volltextebene. Die hierzu verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien sind Tabelle 4-1 zu entnehmen. Die Bewertung wurde von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt und eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person, diskutiert.

Die Selektion relevanter Studien aus Studienregistern, Studienergebnisdatenbanken erfolgte zunächst basierend auf den Titel und abschließend auf Basis der Registerinträge der Studien. Die hierzu verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien sind Tabelle 4-1 zu entnehmen. Die Bewertung wurde von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt und eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person, diskutiert.

Der Selektionsprozess bei der systematischen Literatur- und Registerrecherche wurde jeweils elektronisch dokumentiert.

Die Selektion relevanter Studien aus der Website des G-BA folgte der beschriebenen Prozedur und wurde ebenfalls von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt.

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.

Das Verzerrungspotenzial der Studie ICARIA-MM einschließlich der Verzerrungsaspekte zu den einzelnen Endpunkten wurde gemäß den Vorgaben des G-BAs bewertet. Details zum Verzerrungspotenzial sind den Bewertungsbögen Anhang 4-F zu entnehmen.

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)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ 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 Bewertung des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Studie ICARIA-MM. Die Charakteristika der ICARIA-MM-Studie werden anhand des CONSORT-Statements dargestellt (Anhang 4-E).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

³ 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.

⁴ 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.

(Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

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

Patientencharakteristika

Demografische Charakteristika

- Alter (< 65 Jahre, 65 bis 75 Jahre, ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Abstammung (kaukasisch, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, hawaiianisch oder andere asiatisch-pazifische Abstammung, nicht berichtet/unbekannt)
- Ethnie (hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht berichtet, unbekannt)
- Gewicht (kg)
- Geographische Region (Westeuropa, Osteuropa, Nordamerika, Asien, Andere Länder)
- Regulatorische Region (Westliche Länder, Andere Länder)

Krankheitsspezifische Charakteristika:

- Anzahl vorheriger Therapien (2 oder 3, > 3)
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status (PS) (0, 1, 2)
- ISS Stage (Internationales Staging System) basierend auf Messung des β 2-Mikroglobulins, Albumins, klonalen Status, Typs des Multiplen Myeloms (leichte Ketten oder schwere Ketten); (I/II/III)

- Revised ISS Stage basierend auf Messung des β 2-Mikroglobulins, Albumins, FISH; (I/II/III)
- Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16)) bestimmt mittels FISH (jeweils: vorhanden, nicht vorhanden, unbekannt/Daten nicht verfügbar) (Hohes zytogenetisches Risiko, Standard zytogenetisches Risiko, Unbekannt/Daten nicht verfügbar)
- Vorherige Stammzelltransplantation (davon mit allogener Stammzelltransplantation, davon mit autologer Stammzelltransplantation)
- Patienten mit mindestens zwei Transplantationen (davon ausschließlich autologe Transplantationen; autologe/allogene Transplantation)
- Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE, Nur Kappa leichte Ketten, Nur Lambda leichte Ketten, Unbekannt/nicht detektiert)
- Existierende Plasmozytome (ja, nein)
- Baseline Kreatinin Clearance (≥ 60 ml/min, < 60 ml/min)
- Vorherige Therapien mit Anti-CD38 monoklonalen Antikörpern (ja, nein)
- Refraktär gegenüber einem Proteasom-Inhibitor (ja, nein)
- Refraktär gegen IMiD (ja, nein)
- Refraktär gegenüber Lenalidomid im letzten Behandlungsregime (ja, nein)
- Messbares Paraprotein (Serum M-Protein, Urin M-Protein, Serum M-Protein und Urin M Protein, nicht messbar)
- Anzahl Vorbehandlungen und Art der Vorbehandlungen (Jegliche Vormedikation, Antineoplastische und immunmodulatorische Vorbehandlung, Alkylierende Agenzien, Proteasom-Inhibitoren, Immunmodulatoren, HDAC Inhibitoren, Monoklonale Antikörper (Daratumumab, Elotuzumab))
- Zeit seit Erstdiagnose des Multiplen Myeloms

Patientenrelevante Endpunkte

Der medizinische Nutzen bzw. Zusatznutzen eines Arzneimittels wird gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV auf Basis von patientenrelevanten therapeutischen Effekten in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen beurteilt. Die zur Nutzenbewertung im Rahmen des vorliegenden Dossiers dargelegten patientenrelevanten Endpunkte sind in Tabelle 4-2 angegeben.

Tabelle 4-2: Patientenrelevante Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Isatuximab

Studienendpunkt	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Nebenwirkungen
OS	●			
PFS		● ^a		
TTP		● ^a		
ORR		● ^a		
TT1R		● ^a		
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)		● ^a		
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen / globale Skala für Gesundheit und Lebensqualität)			●	
EORTC QLQ-MY20 (Krankheitssymptome, behandlungsbedingte unerwünschter Effekte)		● ^a		
EORTC QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive, Körperbild)			●	
EQ-5D-VAS			●	
Sicherheitsrelevante Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • UE gesamt • Schwere UE^b • SUE • UE, die zum Therapieabbruch führen • UE aufgeteilt nach SOC und PT • UE von besonderem Interesse 				●

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; NCI: National Cancer Institute; OS: Gesamtüberleben (overall survival); ORR: Gesamtansprechrate (overall response rate); PFS: Progressionsfreies Überleben (progression free survival); PRO: Patient Reported Outcome; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegende UE; TT1R: Zeit bis zum ersten Ansprechen (time to first response); TTP: Progressionsfreie Zeit (time to progression); UE: Unerwünschtes Ereignis, VAS: Visuelle Analogskala (visual analogue scale)

a: Alle Morbiditätsendpunkte, welche das Ansprechen auf die Behandlung oder die Progression der Erkrankung wiedergeben, werden als schwere bzw. schwerwiegende Morbiditätsendpunkte betrachtet. Des Weiteren werden alle PRO Endpunkte, die über strukturierte und validierte Fragebögen erfasst werden, als schwere bzw. schwerwiegende Morbiditätsendpunkte betrachtet.

b: Schwere UE entsprechen Grad ≥ 3 der NCI-CTCAE (v4.03)

Mortalität

Die Mortalität wird in diesem Dossier über den Endpunkt Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) erfasst.

Gesamtüberleben

Patientenrelevanz

Das Gesamtüberleben bzw. die Erhöhung der Gesamtüberlebenszeit wird als herausragendes Therapieziel der Onkologie beschrieben (IQWiG 2011) ist gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV unbestritten und gilt als unmittelbarer patientenrelevanter Endpunkt (BMJV 2017).

Operationalisierung

In der ICARIA-MM-Studie wurde OS definiert als das Zeitintervall zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Zeitpunkt des Todes unabhängig von der Todesursache. Patienten ohne dokumentiertes Sterbedatum wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem sie nachweislich noch lebten, bzw. dem Datenschnitt der Analyse, je nachdem, welches Datum früher liegt. Bei der Auswertung der ICARIA-MM-Studie wurde die Gesamtmortalität von Studienbeginn bis zum Datenschnitt abgebildet. Die vorliegende Analyse des Endpunkts OS basiert auf dem primären Datenschnitt der ICARIA-MM-Studie, welcher auf den primären Endpunkt PFS ausgerichtet ist. Die Bewertung der OS zum primären Datenschnitt erfolgt vorläufig, da die für die Analyse geplante Anzahl an Ereignissen (220) noch nicht erreicht wurde. Die Bestimmung von OS erfolgte auf Basis der Intention-to-treat Population (ITT). Zur Ergebnisdarstellung wurden Median und 95 %-KI nach der Kaplan-Meier-Methode herangezogen. Die Operationalisierung des Gesamtüberlebens ist somit in Einklang mit der Definition gemäß der EMA-Leitlinien (EMA 2017).

Validität

Der Endpunkt Mortalität ist als valide anzusehen, da er unabhängig von subjektiver Einschätzung des Patienten bzw. der behandelnden Personen erhoben wird und klar definiert ist.

Morbidität

Die Morbidität wurde in diesem Dossier über die Endpunkte progressionsfreies Überleben (progression free survival, PFS), progressionsfreie Zeit (time to progression, TTP), Gesamtansprechrate (overall response rate, ORR), Zeit bis zum ersten Ansprechen (time to first response, TT1R) sowie über die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30), und die Symptomskalen des EORTC QLQ-MY20 (Myeloma Module 20) erfasst.

Die Endpunkte PFS, TTP, ORR und TT1R geben direkt das Therapieansprechen auf die Behandlung und die Progression der Erkrankung wieder. Da das vorbehandelte Multiple Myelom eine potenziell tödliche Erkrankung ist, werden diese Endpunkte der schweren bzw. schwerwiegenden Morbidität zugeordnet. Die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 sowie die Symptomskalen des EORTC QLQ-MY20 werden ebenfalls für die Beschreibung der schweren bzw. schwerwiegenden Morbidität herangezogen. Bei strukturierten und validierten PRO Fragebögen wird die Morbidität bereits unter Berücksichtigung der individuell durch den Patienten erfahrenen Belastung erfasst, zusätzlich liegen für diese Fragebögen meist auch Informationen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor (wie zum Beispiel für den EORTC QLQ-C30) und werden im Rahmen der Gesamtauswertung auch entsprechend berücksichtigt. Eine Erläuterung der Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 erfolgt im Abschnitt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Die Bestimmung der Morbiditäts-Endpunkte erfolgte auf Basis der Intention-to-treat Population (ITT).

Progressionsfreies Überleben (PFS) und progressionsfreie Zeit (TTP)

Patientenrelevanz

PFS wird von der DGHO als zentraler Endpunkt und langfristiges Ziel der Therapie beschrieben (DGHO 2018). Hierbei handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt aus den Endpunkten OS (Nutzenkategorien Mortalität) und TTP (Nutzenkategorie Morbidität). Gemäß der Leitlinie zur Evaluation von Krebsmedikamenten der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) stellt die Verlängerung des PFS ein eigenständiges relevantes Kriterium für den Patientennutzen dar, vorausgesetzt, dass das Ausmaß des Behandlungserfolgs die Toxizitäts- und Verträglichkeitsprobleme übersteigt (EMA 2017). Die Grundlage für die Anerkennung von PFS als patientenrelevanten Endpunkt durch die EMA begründet sich unter anderem auf einer Stellungnahme der wissenschaftlichen Beratungsgruppe (Scientific Advisory Group, SAG) für Onkologie des Ausschusses für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP). In dieser Stellungnahme wird PFS als *per se* klinisch relevanter Endpunkt dargestellt. Die hohe Relevanz bestehe auch dann, wenn eine Verbesserung des OS nicht gezeigt werden konnte, sofern gleichzeitig kein Nachteil für OS besteht (EMA 2012a). PFS wird auch auf nationaler Ebene vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) explizit als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt. So kann gemäß der Einschätzung von Vertretern der Bundesoberbehörde bei der Zulassung eines

Arzneimittels in Ausnahmefällen auf belastbare Daten zur Wirkung auf die Gesamtüberlebenszeit verzichtet werden, wenn Verlängerungen des PFS mit hoher Sicherheit eine günstige Wirkung auf die Gesamtüberlebenszeit erwarten lassen (Enzmann 2013).

Die Verlängerung der progressionsfreien Zeit und des progressionsfreien Überlebens bedeutet für den Patienten eine Verlängerung der Zeit ohne Symptome bzw. ohne progressionsbedingte Symptomverschlechterung. Eine Verlängerung der progressionsfreien Zeit und des progressionsfreien Überlebens gilt als langfristiges Ziel (DGHO 2018) und sollte mit der Absicht verfolgt werden, die Lebensqualität zu erhalten. So konnte gezeigt werden, dass sich die Lebensqualität bei Patienten ohne Krankheitsprogression stabilisiert oder sogar verbessert (Stewart 2015), während sie sich bei Patienten, die eine Behandlung aufgrund einer Krankheitsprogression absetzen, verschlechtert (Kyriakou 2015). Die hohe Relevanz der progressionsfreien Zeit und des progressionsfreien Überlebens für das Empfinden der Patienten zeigt sich auch auf psychischer Ebene. So geht aus einer Studie von Herschbach *et al.* hervor, dass die Angst vor der Krankheitsprogression die häufigste genannte Angst im Zusammenhang mit der Erkrankung des Patienten darstellt (Herschbach 2004).

Bei PFS handelt es sich somit sowohl nach Einschätzung internationaler Zulassungsbehörden wie auch Fachgesellschaften um einen patientenrelevanten Endpunkt. Weiterhin ist die Verzögerung der TTP ein wichtiges Therapieziel bei der Behandlung des Multiplen Myeloms und stellt somit ebenso einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Operationalisierung

In der ICARIA-MM-Studie wurde PFS gemäß EMA-Leitlinie definiert als Zeitspanne zwischen Zeitpunkt der Randomisierung und Zeitpunkt der ersten dokumentierten Progression der Erkrankung bzw. dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat (EMA 2012b). Der Endpunkt PFS wurde für die Studie ICARIA-MM als primärer Endpunkt benannt, wie es in der Onkologie und insbesondere bei Studien zum Multiplen Myelom üblich ist (Dimopoulos 2016; Holstein 2019; Lonial 2016; Palumbo 2015; Richardson 2019).

Patienten ohne Krankheitsprogression oder Tod vor dem Datenschnitt der Analyse oder vor Beginn einer nachfolgenden Anti-Myelom-Therapie wurden zum letzten Untersuchungszeitpunkt mit Tumorbeurteilung zensiert, je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat (nachfolgende Anti-Myelom-Therapie oder Datenschnitt der Analyse). Ein Patient ohne PFS-Ereignis (Tod oder Krankheitsprogression) und ohne valide Krankheitsbeurteilung nach Baseline wurde auf den Tag der Randomisierung zensiert (Tag 1).

Die Progression wurde mithilfe der IMWG-Kriterien bestimmt und basiert auf Messungen des M-Proteins im Serum und Urin (Kumar 2016). Das Vorliegen eines der folgenden Zustände wurde als Progression definiert:

- Erhöhung des M-Protein-Anteils um $\geq 25\%$ verglichen mit dem niedrigsten gemessenen Wert in zwei aufeinanderfolgenden Messungen, wenn die folgenden Kriterien erfüllt sind:

- Serum M-Protein (absoluter Anstieg $\geq 0,5$ g/dl)
- Erhöhung des M-Protein-Anteil im Serum um ≥ 1 g/dl, wenn der Anteil an M-Protein zu Beginn ≥ 5 g/dl war
- M-Protein im Urin (absoluter Anstieg ≥ 200 mg/24 h)
- Definitive Entwicklung neuer Knochenläsionen oder einer extramedullären Weichteilgewebserkrankung oder Zunahme ≥ 50 % vom Nadir in der Summe der senkrechten Durchmesser bestehender Läsionen der extramedullären Weichteilgewebserkrankung, wenn > 1 Läsion oder ≥ 50 % Zunahme des längsten Durchmessers einer früheren Läsion der extramedullären Weichteilgewebserkrankung > 1 cm in der kurzen Achse

Hierbei wurde berücksichtigt, dass eine klinische Verschlechterung in der Primäranalyse des PFS nicht als Progression betrachtet wird, und eine Progression nicht nur basierend auf einer Progression des M-Proteins diagnostiziert werden kann. Zur Ergebnisdarstellung wurden Median und 95 %-KI nach der Kaplan-Meier-Methode herangezogen.

Validität

Die Beurteilung der Erkrankung (Krankheitsansprechen und Progressionsstatus) basierte auf den IMWG-Kriterien, welche einen etablierten objektiven Standard zur Beurteilung des Krankheitsansprechens und des Progressionsstatus beim Multiplen Myelom darstellen (Kumar 2016). Da die Beurteilung der Erkrankung von einem verblindeten IRC durchgeführt wurde, besteht eine hohe Validität für die Bestimmung des Endpunkts PFS.

Therapieansprechen (Gesamtansprechrare ORR, Zeit bis zum ersten Ansprechen TT1R)

Patientenrelevanz

Das Erreichen einer Remission, welche durch den Endpunkt ORR abgebildet wird, ist ein grundsätzliches Ziel der Therapie des Multiplen Myeloms und somit als patientenrelevant zu erachten. Das Therapieansprechen gemäß IMWG-Kriterien wird primär über eine Reduktion der Anzahl an Myelomzellen im Knochenmark und über eine Senkung der Konzentration der durch Myelomzellen gebildeten M-Proteine im Blut bzw. Serum bestimmt (Kumar 2016). Die Reduzierung dieser beiden Parameter ist mit einer Senkung der Rate krankheitsspezifischer Symptome verbunden: So kann eine Senkung des M-Proteins im Serum und Urin eine Myelombedingte Niereninsuffizienz bzw. Nierenversagen (eine der häufigsten Todesursachen als Folge des Multiplen Myeloms) verhindern bzw. verzögern (Bladé 1998; Oshima 2001). Weiterhin kann eine Reduzierung der Myelomzellen im Knochenmark zu einer Senkung der patientenrelevanten Symptome führen, die mit dem Knochenabbau oder der Beeinträchtigung der Hämatopoese einhergehen, wie z. B. Knochenschmerzen, schwere Infektionen, Fatigue sowie Symptome des Zentralnervensystems (DGHO 2018).

Das Therapieansprechen ermöglicht somit eine Einschätzung der Wirksamkeit und die Prognose einer Therapie. Das Erreichen eines Therapieansprechens ist daher maßgebend für

die Entscheidung über die Fortführung einer Therapie. In diesem Zusammenhang ist ein frühes Therapieansprechen bzw. eine möglichst geringe Zeit bis zum ersten Therapieansprechen bei einer Therapie aufgrund der mit dem Therapieansprechen verbundenen reduzierten Symptomlast erstrebenswert.

Vor diesem Hintergrund sind die Endpunkte ORR und TT1R als patientenrelevant zu erachten.

Operationalisierung

Die Beurteilung des Ansprechens wurde vom IRC verblindet auf Basis der IMWG-Kriterien durchgeführt (Kumar 2016). Die möglichen Beurteilungen lauteten wie folgt:

- Stringentes vollständiges Ansprechen (stringent complete response, sCR)
- Vollständiges Ansprechen (complete response, CR)
- Sehr gutes partielles Ansprechen (very good partial response, VGPR)
- Partielles Ansprechen (partial response, PR)
- Minimales Ansprechen (minimal response, MR)
- Stabile Erkrankung (no change, NC)
- Krankheitsprogression (progressive disease)

ORR wurde in der ICARIA-MM Studie definiert als Anteil an Patienten mit stringentem vollständigem Ansprechen (stringent complete response, sCR), vollständigem Ansprechen (complete response, (CR)), sehr gutem partiellen Ansprechen (very good partial response, VGPR) und einem partiellen Ansprechen (partial response, PR). Die Analyse der ORR erfolgte auf der Basis von binären Variablen. Über diese Variablen wurden das Odds Ratio (OR), das Risk Ratio (RR) und die Risk Difference (RD) berechnet.

TT1R wurde in der ICARIA-MM Studie definiert als Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des ersten Ansprechens mit einer Beurteilung von mindestens partiellem Ansprechen, das nachfolgend bestätigt wurde.

Wurde kein Ansprechen ermittelt, wurden die Patienten zum Zeitpunkt der letzten gültigen Krankheitsbeurteilung vor Krankheitsprogression oder Tod oder zum Zeitpunkt der letzten gültigen Krankheitsbeurteilung vor Beginn einer weiteren Anti-Myelom-Behandlung oder dem Datenschnitt für die Analyse zensiert, je nachdem, welcher Zeitpunkt zuerst eintrat. Zur Ergebnisdarstellung der TT1R wurden Median und 95 %-KI nach der Kaplan-Meier-Methode herangezogen.

Validität

Die Beurteilung der Erkrankung (Krankheitsansprechen und Progressionsstatus) basierte auf den IMWG-Kriterien, welche einen etablierten objektiven Standard zur Beurteilung des

Krankheitsansprechens und des Progressionsstatus beim Multiplen Myelom darstellen (Kumar 2016). Da die Beurteilung der Erkrankung vom IRC verblindet durchgeführt wurde, besteht eine hohe Validität für die Bestimmung der Endpunkte progressionsfreies Überleben und progressionsfreie Zeit.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität (health related quality of life, HRQoL) wird mittels des EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und EQ-5D-5L (EuroQoL 5 Dimensionen 5 Level) bzw. dem EQ Visuellen Analogskala (EQ VAS) bestimmt. Bei allen drei Fragebögen handelt es sich um patientenberichtete Endpunkte (patient reported outcomes, PRO) zur Erhebung der HRQoL, welche somit *per definitionem* patientenrelevante Endpunkte der Kategorie Lebensqualität darstellen.

Alle drei Fragebögen wurden jeweils an Tag 1 des ersten Zyklus, Tag 1 jedes weiteren Zyklus, zum Ende der Therapie, 60 Tage nach der letzten Studienmedikation erhoben und im Rahmen von Ereigniszeitanalysen die jeweilige Veränderung zur Baseline zwischen den Studienarmen verglichen. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population.

EORTC QLQ-C30

Patientenrelevanz

Der Endpunkt EORTC QLQ-C30 ermöglicht eine Erfassung des subjektiven Empfindens von Myelompatienten und ist somit als patientenrelevant anzusehen: So wurde gezeigt, dass ein hoher EORTC QLQ-C30 Punktwert mit einem guten klinischen Ansprechen und weniger unerwünschten Ereignissen (UE) assoziiert ist (Despiegel 2019; EMA 2016; Leleu 2017; LeLeu 2018).

Operationalisierung

Der EORTC QLQ-C30 ist ein Fragebogen zur Messung von Symptomen und Lebensqualität bei Krebserkrankungen und besteht aus 30 Einzelfragen, aus denen 15 Skalen abgeleitet werden. Der Fragebogen beinhaltet drei Multi-Item Symptomskalen (Erschöpfung/Fatigue, Schmerzen, Übelkeit/Erbrechen) und sechs Einzel-Item Symptomskalen (Dyspnoe, Appetitverlust, Schlafstörungen, Diarrhö, finanzielle Schwierigkeiten, Obstipation). Zur Erhebung der Lebensqualität enthält der QLQ-C30 fünf Funktionsskalen (physisches, kognitives und emotionales Empfinden, Rollenfunktion, soziale Funktion) und eine Skala für den globalen Gesundheitszustand (Aaronson 1993; EORTC 2010).

Die Fragen bezüglich Symptom- und Funktionsskalen werden je nach Übereinstimmung jeweils mit Punktwerten von 1 = *überhaupt nicht*, 2 = *wenig*, 3 = *mäßig* oder 4 = *sehr* bewertet. Die Fragen zum globalen Gesundheitszustand umfassen eine Skala von 1 = *sehr schlecht* bis 7 = *ausgezeichnet*. Bei der Auswertung werden die aufsummierten Punktwerte der einzelnen Fragen auf eine Skala von 0 bis 100 übersetzt. Bei den Multi-Item und Einzel-Item Symptomskalen steht ein höherer Punktwert für eine Verschlechterung und ein niedrigerer Wert für eine Verbesserung des Patientenempfindens. Bei den Funktionsskalen und der Skala für den globalen Gesundheitszustand ist es umgekehrt: Ein höherer Punktwert

bedeutet eine Verbesserung und ein niedrigerer Punktwert eine Verschlechterung des Patientenempfindens (Aaronson 1993; EORTC 2010).

Für die Analyse der ICARIA-MM-Studie wurde ein Schwellenwert von ≥ 10 Punkten (Verbesserung und Verschlechterung) gegenüber Studienbeginn festgelegt. Dieser Schwellenwert wurde auch in bisherigen Verfahren zum Multiplen Myelom sowohl von IQWiG wie auch G-BA anerkannt (G-BA 2017b, 2018b, 2018c; IQWiG 2017, 2018a, 2018b).

Die Ergebnisse aus den Multi-Item und Single-Item Symptomskalen werden im Folgenden der Kategorie Morbidität zugeordnet. Die Symptomskalen und Einzelfragen des EORTC QLQ-C30 werden der Kategorie schwere / schwerwiegende Morbidität zugeordnet. Beim strukturierten und validierten PRO Fragebogen EORTC QLQ-C30 wird die Morbidität bereits unter Berücksichtigung der individuell durch den Patienten erfahrenen Belastung erfasst, zusätzlich liegen für diese Fragebögen auch Informationen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor und werden im Rahmen der Gesamtauswertung auch entsprechend berücksichtigt. Die Ergebnisse aus den Funktionsskalen sowie den Fragen zu Gesundheitsstatus und Lebensqualität werden der Kategorie Lebensqualität zugeordnet. Zur Ergebnisdarstellung wurden Median und 95 %-KI nach der Kaplan-Meier-Methode herangezogen.

Validität

Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen ist ein international etabliertes Instrument, mit dem mittels PRO die Schwere der Symptomatik und die Lebensqualität von Krebspatienten ermittelt wird. Der Fragebogen weist eine hohe Reliabilität auf, wurde innerhalb der Indikation des Multiplen Myeloms bereits mehrfach validiert (Cocks 2011; Kvam 2011; Osborne 2012; Wisloff 1996) und wurde bereits in Nutzenbewertungsverfahren zur Einstufung des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet Multiples Myelom sowohl vom G-BA als auch vom IQWiG akzeptiert (G-BA 2016b; IQWiG 2017).

EORTC QLQ-MY20

Patientenrelevanz

Der EORTC QLQ-MY20 Fragebogen ist eine Erweiterung des EORTC QLQ-C30 spezifisch für Myelompatienten. Genauso wie der EORTC QLQ-C30 ist auch der EORTC QLQ-MY20 ein weit verbreiteter patientenrelevanter Endpunkt für die Nutzenbewertungsdimension Lebensqualität (Despiegel 2019; EMA 2016; Leleu 2017).

Operationalisierung

Der EORTC QLQ-MY20 ergänzt den EORTC QLQ-C30 um 20 weitere Fragen, welche spezifisch die Symptome und Lebensqualität von Myelompatienten abdecken. Die Fragen werden hierbei eingeteilt in die Funktionsskalen Zukunftsperspektive und Körperbild sowie die Symptomskalen Krankheitssymptome und behandlungsbedingte unerwünschte Effekte.

Die Fragen werden je nach Übereinstimmung jeweils mit den Punktwerten $1 = \text{überhaupt nicht}$, $2 = \text{wenig}$, $3 = \text{mäßig}$, $4 = \text{sehr}$ bewertet. Für die Auswertung werden die aufsummierten

Punktwerte auf eine Skala von 0 bis 100 übersetzt, wobei ein hoher Wert eine Verschlechterung des Patientenempfindens bedeutet.

Für den EORTC QLQ-MY20 wird ein Schwellenwert von mindestens ≥ 10 Punkten gegenüber Studienbeginn als klinisch relevante Veränderung festgelegt (Cocks 2007; Kvam 2011; Osoba 1998; Vogl 2018). Dieser Schwellenwert in der Indikation Multiples Myelom wurde auch in bisherigen Verfahren zum Multiplem Myelom anerkannt (G-BA 2017b, 2018b).

Die Ergebnisse der Symptomskalen Krankheitssymptome und behandlungsbedingte unerwünschte Effekte werden im Folgenden der Kategorie schwere/ schwerwiegende Morbidität und die Ergebnisse der Funktionsskalen Zukunftsperspektive und Körperbild im Folgenden der Kategorie Lebensqualität zugeordnet. Beim strukturierten und validierten PRO Fragebogen EORTC QLQ-MY20 wird die Morbidität bereits unter Berücksichtigung der individuell durch den Patienten erfahrenen Belastung erfasst, zusätzlich liegen für diesen Fragebogen auch Informationen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor und werden im Rahmen der Gesamtauswertung auch entsprechend berücksichtigt. Zur Ergebnisdarstellung wurden Median und 95 %-KI nach der Kaplan-Meier-Methode herangezogen.

Validität

Der EORTC QLQ-MY20 zeichnet sich durch eine hohe Validität und Reliabilität aus. Eine Validierung des Endpunkts innerhalb der Indikation des Multiplen Myeloms ist bereits mehrfach (in über mehr als 9 Ländern und in unterschiedlicher Sprache) erfolgt (Ahmadzadeh 2016; Cocks 2007; Espinoza-Zamora 2015; Osborne 2012). Die Validität des EORTC QLQ-MY20 ist sowohl von G-BA als auch IQWiG anerkannt (G-BA 2016a, 2016b, 2017a).

EQ-5D-5L

Patientenrelevanz

Der EQ-5D ist ein international anerkannter, indikationsunabhängiger Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität. Der Fragebogen wurde bereits für verschiedene onkologischen Indikationen als patientenrelevant anerkannt, einschließlich des Multiplen Myeloms (G-BA 2018a, 2018c; IQWiG 2017; Proskorovsky 2014).

Operationalisierung

Die 5-Level-Version des EQ-5D (EQ-5D-5L) besteht im Wesentlichen aus zwei Teilen: einem deskriptiven Teil (EQ-5D) und einem Teil mit einer visuellen Analogskala (EQ-5D-VAS). Der deskriptive Teil umfasst die fünf Dimensionen Mobilität, Selbstversorgung, Alltagsaktivitäten, Schmerzen/Unbehagen und Angst/Depression. Jede Dimension wird dabei je nach Schwere in fünf Level eingestuft (Keine, leichte, moderate, schwere und extreme Probleme), welche in der Auswertung jeweils mit einer Ziffer kodiert werden. Die Ziffern für die fünf Dimensionen werden als fünfstellige Ziffer zusammengefasst, welche den Gesundheitszustand des Patienten beschreibt. Beim EQ-5D-VAS wird der Gesundheitszustand auf einer vertikalen visuellen Analogskala (0 bis 100) aufgezeichnet, bei dem die Endpunkte mit „Die beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können“ und „Die schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können“ bezeichnet werden. Der EQ-5D-VAS dient als quantitatives Maß für die Selbsteinschätzung der

Gesundheit eines Patienten (EuroQol group 2015). Für die Auswertung des EQ-5D-5L wurden die deutschen Populationsgewichte eingesetzt (Greiner 2005).

Indikationsübergreifend gilt eine Veränderung des EQ-5D-VAS von 6-8 % als klinisch relevant. Hieraus lässt sich eine MCID (Minimal Clinically Important Difference) von 7 bis 10 bzw. 8 bis 11 Punkten (je nach Anker) ableiten (Pickard 2007). Für das vorliegende Dossier wird in der Hauptanalyse eine Verbesserung oder Verschlechterung auf der VAS um ≥ 10 Punkte als minimale klinisch bedeutsame Veränderung gesehen. In einer Sensitivitätsanalyse wird eine Verbesserung oder Verschlechterung auf der VAS um ≥ 7 Punkte als minimale klinisch bedeutsame Veränderung betrachtet. Zur Ergebnisdarstellung wurden Median und 95 %-KI nach der Kaplan-Meier-Methode herangezogen.

Validität

Der EQ-5D-5L wurde bereits in verschiedenen onkologischen Indikationen, einschließlich des Multiplen Myeloms validiert (Kvam 2011; Rowen 2012; Schwenkglenks 2016).

Nebenwirkungen

Patientenrelevanz

Unerwünschte Ereignisse können sich mittelbar und unmittelbar auf den Gesundheitszustand und die Lebensqualität des Patienten auswirken. Die Bedeutung von UE ist abhängig von ihrer Schwere, Häufigkeit, Behandelbarkeit bzw. Reversibilität. Gemäß § 2 der AM-NutzenV sowie § 3 Kapitel 5 der Verfo ist eine Verringerung der Nebenwirkungen ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt.

Operationalisierung

Folgende sicherheitsrelevante Endpunkte wurden im Dossier berücksichtigt:

- UE gesamt
 - Jegliche UE
 - Schwere UE mit CTCAE Grad ≥ 3
 - Schwerwiegende UE (SUE)
 - UE, die zum Therapieabbruch führen
 - (Milde bis moderate UE mit CTCAE Grad 1-2 werden in Anhang 4-G dargestellt.)
- UE aufgeteilt nach SOC und PT
 - Jegliche UE, die bei ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (CTCAE Grad 3-4), die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
- SUE, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
- UE, die zum Therapieabbruch führen
- UE von besonderem Interesse:
 - Akute Infektionsreaktionen \geq Grad 3
 - Schwangerschaft einer Patientin und Schwangerschaft einer Partnerin eines Patienten
 - Symptomatische Überdosierung (schwer oder schwerwiegend) mit der Studienmedikation (Isatuximab, Pomalidomid, Dexamethason)
 - Zusätzliche primäre Malignome

Die Kodierung der UE erfolgte mithilfe der aktuell verfügbaren MedDRA-Version (Medical Dictionary for Regulatory Activities). Für die Kodierung wurde eine hierarchische Struktur basierend auf der Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und dem bevorzugten Begriff (Preferred Term, PT) genutzt. Für die Beurteilung des Schweregrads der UE wurde der Standard der Allgemeinen Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) des National Cancer Institute (NCI) herangezogen (NCI 2010). Der genaue Wortlaut der UE sowie PT und SOC wurde deskriptiv zusammengefasst.

Die UE wurden für alle randomisierten Patienten erhoben, die mindestens eine Anwendung der Studienmedikation erhalten haben (Sicherheitsanalyseset, SAS). Alle Ereignisse ab der ersten Gabe der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation wurden als treatment-emergent adverse events (TEAE) dokumentiert. Die Definition der TEAE umfasste jedes UE, das zu Baseline noch nicht existierte bzw. erst während der Behandlungsphase mit einer Verschlechterung bestehender Beschwerden zu Baseline assoziiert war.

Validität

Zur Gewährleistung der Patientensicherheit stand ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee zur Verfügung, das die nach den Vorgaben der Guten Klinischen Praxis (Good Clinical Practice, GCP) erforderliche objektive Erfassung der UE durch die Prüfarzte kontrollierte. Da eine subjektive Beurteilung der UE somit ausgeschlossen war und ihre Dokumentation darüber hinaus internationalen Standards wie MedDRA und NCI-CTCAE folgte, ist die Validität des Endpunkts Nebenwirkungen sichergestellt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

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

⁶ 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.

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

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Im Rahmen des Dossiers wurde eine Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt EQ-5D-VAS durchgeführt und berichtet, um die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalyse zu untermauern (Tabelle 4-D). Die Ergebnisse wurden nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-D: Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt EQ-5D-VAS der Studie ICARIA-MM

Situation	Hauptanalyse	Sensitivitätsanalyse
Für den Endpunkt EQ-5D-VAS kann eine Verbesserung oder Verschlechterung auf der VAS um ≥ 7 oder ≥ 10 Punkte als Schwellenwert für eine minimale klinisch bedeutsame Veränderung angesehen werden.	Verbesserung oder Verschlechterung der VAS um ≥ 10 Punkte	Verbesserung oder Verschlechterung der VAS um ≥ 7 Punkte
Abkürzung: EQ-5D-VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale		

Weiterhin wurden in der Studie ICARIA-MM präspezifiziert folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- PFS-Analyse ohne Zensurierung für weitere Anti-Myelom-Therapien
- PFS-Analyse basierend auf Prüferbeurteilung des Ansprechens
- Bewertung des Beginns einer weiteren Anti-Myelom-Therapie als PFS-Ereignis
- Analyse basierend auf den geplanten Bewertungsterminen an Stelle der tatsächlichen Bewertungstermine und später zensuriertem PFS (Analyse wurde dann durchgeführt, wenn eine Nichteinhaltung des im Protokoll definierten Zeitplans für die Krankheitsbewertung zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt wurde)

Da die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen konsistent zu den im Dossier dargestellten Primäranalysen sind (Sanofi 2019) und für die Bewertung des Nutzens und die Ableitung des Zusatznutzens nicht als relevant gesehen werden, werden die Ergebnisse nicht dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Folgende Subgruppenanalyse wurden für die Analyse des primären Endpunkts PFS in der Studie ICARIA-MM a priori definiert (Tabelle 4-E) (Sanofi 2017, 2018b):

Tabelle 4-E: A priori definierte Subgruppenanalysen der ICARIA-MM Studie

Subgruppenmerkmal	Ausprägung
Alter (eCRF)	<ul style="list-style-type: none"> • < 65 Jahre • 65 bis 75 Jahre • ≥ 75 Jahre
Anzahl vorheriger Therapielinien (IRT)	<ul style="list-style-type: none"> • 2 oder 3 • > 3
Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> • männlich • weiblich
Abstammung	<ul style="list-style-type: none"> • Kaukasisch • Asiatisch • andere
Ethnie	<ul style="list-style-type: none"> • hispanisch oder lateinamerikanisch • nicht hispanisch oder lateinamerikanisch
Geographische Region	<ul style="list-style-type: none"> • Westeuropa • Osteuropa • Nordamerika • Asien • Andere Länder
Regulatorische Region	<ul style="list-style-type: none"> • Westliche Länder • Andere Länder
ECOG-PS (Baseline)	<ul style="list-style-type: none"> • 0

Subgruppenmerkmal	Ausprägung
	<ul style="list-style-type: none"> • 1 • 2
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (ISS)	<ul style="list-style-type: none"> • I • II • III
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (R-ISS)	<ul style="list-style-type: none"> • I • II • III
Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16)) bestimmt mittels FISH	<ul style="list-style-type: none"> • Mindestens eine vorhanden • keine
Zytogenetische Abnormalität del(17p)	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein
Vorherige autologe Stammzelltransplantation	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein
Vorherige allogene Transplantation	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein
Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose	<ul style="list-style-type: none"> • IgG • Nicht IgG
Existierende Plasmozytome	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein
Baseline Kreatinin Clearance (MDRD Formel)	<ul style="list-style-type: none"> • > 60 ml/min • ≤ 60 ml/min
Vorherige Therapie mit Anti-CD38 monoklonalen Antikörpern	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein
Refraktär gegenüber Proteasom-Inhibitoren (PI)	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein
Refraktär gegen immunmodulatorischem Wirkstoff (IMiD)	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein
Refraktär gegenüber Lenalidomid im letzten Behandlungsregime	<ul style="list-style-type: none"> • Ja • Nein
<p>Abkürzungen: ECOG-PS Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; IgG: Immunglobulin G; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff; ISS: Internationales Staging System; min: Minute; ml: Milliliter; MM: Multiples Myelom; R-ISS: Revised ISS</p> <p>Quelle: SAP (Sanofi 2017, 2018b)</p>	

Folgende Subgruppen wurden bei der Subgruppenanalyse im SAP der ICARIA-MM-Studie nicht berücksichtigt, da sie aufgrund der Anzahl der Patienten und/oder der weiteren klinischen Bewertung als nicht relevant eingestuft wurden (Sanofi 2018b): vorherige autologe Stammzelltransplantation, vorherige allogene Transplantation, existierende Plasmozytome, vorherige Therapien mit Anti-CD38-Antikörpern und Refraktärität gegenüber IMiDs. Entsprechende Analysen wurden für das Dossier dennoch durchgeführt, auch wenn die Interpretation der gefundenen Effekte mit Bedacht durchgeführt werden sollte.

Subgruppenanalysen wurden im SAP der ICARIA-MM-Studie lediglich für den primären Endpunkt PFS und die sekundären Endpunkte ORR und OS geplant. Da der vorliegende Datenschnitt keine abschließende Bewertung von OS zulässt, sollte dieser mit Bedacht hinsichtlich möglicher Subgruppeneffekte ausgewertet werden. Nur wenn eine medizinische Rationale für die gefundenen Effekte plausibel ist, sollten entsprechende Interpretationen der gefundenen Effekte erfolgen. Die Subgruppenanalyse für die weiteren im Rahmen des Dokuments betrachteten Endpunkte, TTP, TT1R, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, EQ-5D und Nebenwirkungen, erfolgte post-hoc.

Für die Subgruppenanalyse der Wirksamkeitsendpunkte und PROs wurden die Daten der ITT-Population und für die Subgruppenanalyse der Sicherheitsendpunkte das SAS herangezogen.

Durchführung der Subgruppenanalysen

Für alle Ereigniszeitanalysen wurden für jeden Endpunkt die Interaktions-p-Werte der Subgruppen auf der Basis eines zweiseitigen unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit „Behandlung“, „Subgruppenmerkmal“ und „Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal“ als Faktoren berechnet. Auf eine stratifizierte Analyse wurde verzichtet, da es in den Subgruppen zum Teil sehr wenige Ereignisse gab und mit Berücksichtigung der Strata in den Analysen die Konvergenz der statistischen Modelle nicht sichergestellt ist.

Die Subgruppenanalysen der Endpunkte OS (Mortalität), PFS (schwere / schwerwiegende Morbidität), TTP (schwere / schwerwiegende Morbidität), ORR (schwere / schwerwiegende Morbidität) und TT1R (schwere / schwerwiegende Morbidität) wurden auf Basis der Daten der ITT-Population (Datenschnitt vom 11.10.2018) durchgeführt. Die Subgruppenanalysen der Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die auf der Grundlage der Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und dem EQ-5D-VAS erhoben wurden, wurden auf Basis der Daten, deren Patienten der ITT-Population angehören, durchgeführt. Die Subgruppenanalysen der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit basierten auf dem SAS, das alle randomisierten Patienten umfasst, die mindestens eine Anwendung der Studienmedikation erhalten haben.

Für die in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen Sensitivitätsanalysen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Darstellung der Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse des Interaktionstests werden im vorliegenden Dossier für jeden Endpunkt separat dargestellt. Dazu werden die Interaktions-p-Werte der Subgruppenmerkmale

tabellarisch aufgeführt. Gemäß den allgemeinen Methoden des IQWiG wurde ein Interaktions-p-Wert von $< 0,05$ als Beleg für eine Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal interpretiert (IQWiG 2020). Bei Vorliegen eines Belegs für eine Interaktion werden die Ergebnisse der einzelnen Subgruppen im nächsten Schritt ausführlich präsentiert.

Interpretation der Subgruppenanalysen

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass die Durchführung von Interaktionstests mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % (bei einem p-Wert von 0,05) behaftet ist. Bei der Analyse zahlreicher Subgruppen besteht damit eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass die Ergebnisse irgendeiner Subgruppe statistische Signifikanz erreichen, obwohl es sich in Wahrheit um ein zufälliges Ergebnis handelt (IQWiG 2020). Bei einem p-Wert von 0,05, wie er für die Subgruppenanalysen angenommen wurde, würde dies zu einem falsch positiven Signal in einer von 20 Subgruppenanalysen, in denen de facto keine Effektmodifikation vorliegt, führen. Aus diesem Grund und aufgrund des Umstands, dass die betrachteten Studien nicht für Subgruppenanalysen gepowert waren, ergibt sich die Notwendigkeit, Aussagen über die Effekte in den Subgruppen vorsichtig und keinesfalls konfirmatorisch zu interpretieren.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

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

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

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

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*

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

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glennon 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.

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

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

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
ICARIA-MM (NCT02990338)	ja	ja	laufend, nicht rekrutierend	ereignisgesteuert Beginn: 01/2017	Isatuximab/ Dexamethason/ Pomalidomid vs. Dexamethason/ Pomalidomid

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 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 der Tabelle 4-3: 01.03.2021

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

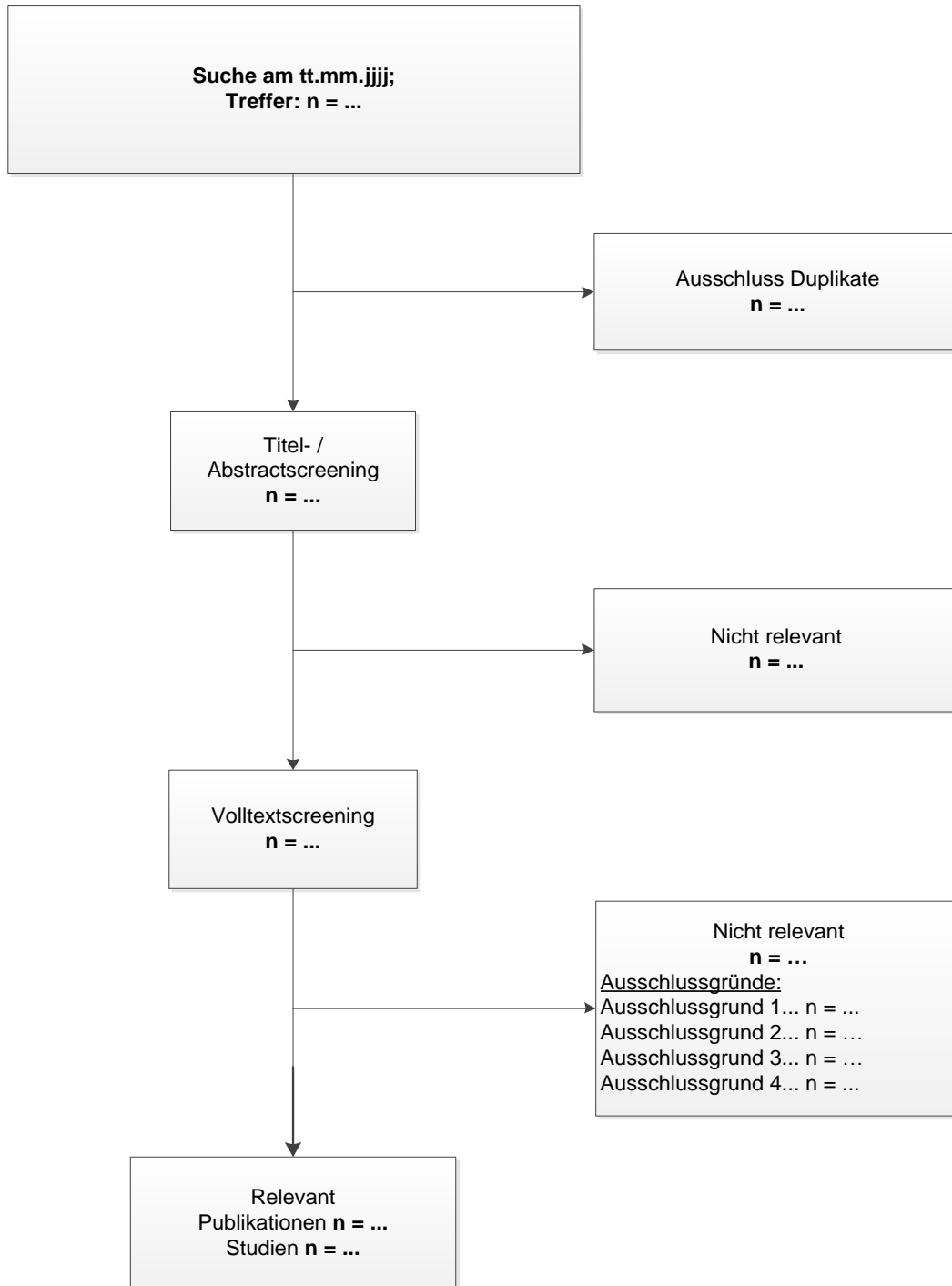
Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem

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

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

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

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



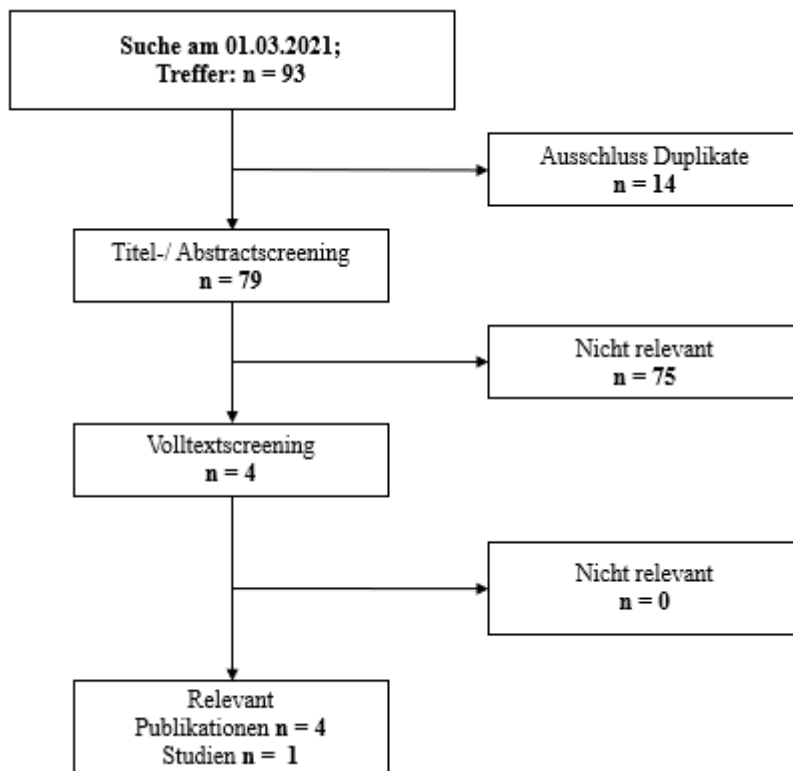


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) 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 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ICARIA- MM	clinicaltrials.gov NCT02990338 (ClinicalTrialsGov 2021) EU-clinical trials register EU CTR:2016-003097-41 (EU-CTR 2016) WHO ICTRP NCT02990338 (WHO ICTRP 2021)	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Die der Tabelle 4-5 zugrundeliegende systematische Studienregisterrecherche erfolgte am 01.03.2021. Die ausgeschlossenen Studien sind mit Ausschlussgrund in Anhang 4-D gelistet.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-6 Relevante Studien aus der Suche auf der Webseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
-	-	-	-	-
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

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

Die der Tabelle 4-6 zugrundeliegende Recherche auf der Webseite des G-BA erfolgte am 01.03.2021.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
ICARIA-MM	ja	ja	nein	ja (Sanofi 2019)	ja (ClinicalTrialsGov 2021; EU-CTR 2016; WHO ICTRP 2021)	ja (Attal 2019; Dimopoulos 2021; EU-CTR 2016)
<p>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 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ICARIA-MM	RCT, offen, zweiarmig, parallel, aktiv-kontrolliert, multizentrisch, Phase III	≥ 18 Jahre Patienten mit Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor erhalten haben ECOG-PS ≤ 2	IPd (N = 154) Pd (N = 153)	Screeningphase: Bis zu 21 Tage vor Randomisierung Behandlungsphase: Ereignisgesteuert; Behandlung bis Krankheitsprogression oder Studienabbruch Mediane Behandlungsdauer: Zum Datenschnitt betrug die mediane Behandlungsdauer für den IPd-Arm 41 Wochen und für den Pd-Arm 24 Wochen Mediane Nachbeobachtungsdauer^a: Zum Datenschnitt betrug die mediane Nachbeobachtungsdauer für den IPd-Arm 11,56 Monate und für den Pd-Arm 11,73 Monate.	Studienzentren: Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Italien, Japan, Kanada, Korea, Neuseeland, Norwegen, Polen, Portugal, Russland, Schweden, Slowakei, Spanien, Taiwan, Tschechien, Türkei, Ungarn, USA Zeitraum: Studienaufnahme (First patient enrolled): 10.01.2017 Datenschnitt: Erste Zwischenanalyse der Wirksamkeitsendpunkte: 11.10.2018 Erste Zwischenanalyse der	Primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS) Sekundäre Endpunkte: Gesamtansprechrate (ORR); Gesamtüberleben (OS); Zeit bis zur Progression (TTP); Zeit bis zum ersten Ansprechen (TT1R); Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit; EORTC QLQ-C30; EORTC QLQ-MY20; EQ-5D-5L

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

	Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit: 22.11.2018 Zweite Zwischenanalyse des Endpunkts Gesamtüberleben: 01.10.2020
<p>a: Basiert auf der medianen Beobachtungsdauer des primären Endpunkts PFS.</p> <p>Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; EQ-5D-5L: EuroQol 5 Dimensions 5 Level; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason; ORR: Gesamtansprechrte (overall response rate); OS: Gesamtüberleben (overall response); PFS: Progressionsfreies Überleben (progression Free Survival); RCT: Randomized Controlled Trial; TTP: Progressionsfreie Zeit (time to progression); TT1R: Zeit bis zum ersten Ansprechen (time to first response)</p> <p>Quelle: Studienbericht (Sanofi 2019)</p>	

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

Studie	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
ICARIA-MM	<p>IPd-Arm: Basierend auf einem 28 Tage Zyklus: <u>Isatuximab:</u> An den Tagen 1, 8, 15 und 22 in Zyklus 1 und dann an den Tagen 1 und 15 für die nachfolgenden Zyklen mit einer Dosis von 10 mg/kg intravenös</p> <p><u>Pomalidomid:</u> 4 mg oral an den Tagen 1 bis 21</p> <p><u>Dexamethason:</u> An den Tagen 1, 8, 15 und 22 mit einer Dosis von 40 mg (oder 20 mg, wenn der Patient \geq 75 Jahre alt war) oral (bevorzugte Administration) oder intravenös (wenn oral nicht möglich war)</p>	<p>Pd-Arm: <u>Pomalidomid:</u> 4 mg oral an den Tagen 1 bis 21</p> <p><u>Dexamethason:</u> An den Tagen 1, 8, 15 und 22 mit einer Dosis von 40 mg (oder 20 mg, wenn der Patient \geq 75 Jahre alt war) oral (bevorzugte Administration) oder intravenös (wenn oral nicht möglich war)</p>	<p>Prämedikation für den IPd-Arm: Patienten, die dem IPd-Arm zugeordnet waren, erhielten vor der Isatuximab-Infusion eine Prämedikation, um das Risiko und den Schweregrad der bei monoklonalen Antikörpern häufig beobachteten IRs zu verringern.</p> <p>Je nachdem, ob Dexamethason oral oder intravenös verabreicht wurde, wurde eine spezifische Vorbehandlung empfohlen.</p> <p>Unabhängig vom Verabreichungsweg (intravenös oder oral) wurde Dexamethason nur einmal verabreicht, da die einmalige Verabreichung sowohl für die Prämedikation als auch für die Studienbehandlung erfolgte.</p> <p>Bei Patienten, die Dexamethason während der Studienbehandlung nicht vertragen konnten, konnte Methylprednisolon 100 mg intravenös nur als Prämedikation verabreicht werden, und beide Arzneimittel konnten nicht gleichzeitig zur Prämedikation angewendet werden.</p>
<p>Abkürzungen: IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; IR: Infusionsreaktionen; kg: Kilogramm, Pd: Pomalidomid + Dexamethason; mg: Milligramm</p> <p>Quelle: Studienbericht (Sanofi 2019)</p>			

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ICARIA-MM

Charakteristika	IPd	Pd	Gesamt
Demografische Charakteristika			
<i>Alter</i>			
N	154	153	307
Jahre MW (SD)	66,6 (9,1)	65,2 (9,5)	65,9 (9,3)
Median	68	66	67
Spannweite: Min, Max	36 ; 83	41 ; 86	36 ; 86

Charakteristika	IPd	Pd	Gesamt
< 65 Jahre n (%)	54 (35,1)	70 (45,8)	124 (40,4)
65 bis 75 Jahre n (%)	68 (44,2)	54 (35,3)	122 (39,7)
≥ 75 Jahre n (%)	32 (20,8)	29 (19,0)	61 (19,9)
Geschlecht			
N	154	153	307
Weiblich n (%)	65 (42,2)	83 (54,2)	148 (48,2)
Männlich n (n%)	89 (57,8)	70 (45,8)	159 (51,8)
Abstammung			
N	154	153	307
kaukasisch n (%)	118 (76,6)	126 (82,4)	244 (79,5)
schwarz/afro-amerikanisch n (%)	1 (0,6)	3 (2,0)	4 (1,3)
asiatisch n (%)	21 (13,6)	15 (9,8)	36 (11,7)
hawaiianisch oder andere asiatisch-pazifische Abstammung n (%)	2 (1,3)	1 (0,7)	3 (1,0)
nicht berichtet/unbekannt n (%)	12 (7,8)	8 (5,2)	20 (6,5)
Ethnie			
N	154	153	307
hispanisch oder lateinamerikanisch n (%)	4 (2,6)	3 (2,0)	7 (2,3)
nicht hispanisch oder lateinamerikanisch n (%)	130 (84,4)	134 (87,6)	264 (86,0)
unbekannt n (%)	2 (1,3)	2 (1,3)	4 (1,3)
nicht berichtet n (%)	18 (11,7)	14 (9,2)	32 (10,4)
Gewicht			
N	154	152	306
Gewicht MW kg (SD)	73,81 (14,09)	72,84 (17,25)	73,33 (15,72)
Median kg	74	72	73
Spannweite kg: Min, Max	34,3 ; 110,0	39,4 ; 140,0	34,3 ; 140,0
Geographische Region			
N	154	153	307
Westeuropa n (%)	55 (35,7)	76 (49,7)	131 (42,7)
Osteuropa n (%)	28 (18,2)	20 (13,1)	48 (15,6)
Nordamerika n (%)	7 (4,5)	5 (3,3)	12 (3,9)
Asien n (%)	21 (13,6)	15 (9,8)	36 (11,7)
Andere Länder n (%)	43 (27,9)	37 (24,2)	80 (26,1)
Regulatorische Region			
N	154	153	307
Westliche Länder n (%)	77 (50,0)	97 (63,4)	174 (56,7)
Andere Länder n (%)	77 (50,0)	56 (36,6)	133 (43,3)
Krankheitsspezifische Charakteristika			
Anzahl vorheriger Therapielinien (IRT)			
N	154	153	307
2 oder 3 n (%)	102 (66,2)	101 (66,0)	203 (66,1)
> 3 n (%)	52 (33,8)	52 (34,0)	104 (33,9)

Charakteristika	IPd	Pd	Gesamt
<i>ECOG PS zu Baseline</i>			
N	154	153	307
0 n (%)	55 (35,7)	69 (45,1)	124 (40,4)
1 n (%)	83 (53,9)	68 (44,4)	151 (49,2)
2 n (%)	16 (10,4)	16 (10,5)	32 (10,4)
<i>Krankheitsstadium bei Studieneintritt (ISS)</i>			
N	154	153	307
I n (%)	64 (41,6)	51 (33,3)	115 (37,5)
II n (%)	53 (34,4)	56 (36,6)	109 (35,5)
III n (%)	34 (22,1)	43 (28,1)	77 (25,1)
unbekannt n(%)	3 (1,9)	3 (2,0)	6 (2,0)
<i>Krankheitsstadium bei Studieneintritt (R-ISS)</i>			
N	154	153	307
I n (%)	39 (25,3)	31 (20,3)	70 (22,8)
II n (%)	99 (64,3)	98 (64,1)	197 (64,2)
III n (%)	16 (10,4)	24 (15,7)	40 (13,0)
<i>Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16)) bestimmt mittels FISH</i>			
N	154	153	307
del(17p) vorhanden n (%)	14 (9,1)	23 (15,0)	37 (12,1)
del(17p) nicht vorhanden n (%)	118 (76,6)	95 (62,1)	213 (69,4)
unbekannt/Daten nicht verfügbar, ob del(17p) vorhanden n (%)	22 (14,3)	35 (22,9)	57 (18,6)
t(4;14) vorhanden n (%)	12 (7,8)	14 (9,2)	26 (8,5)
t(4;14) nicht vorhanden n (%)	119 (77,3)	101 (66,0)	220 (71,7)
unbekannt/Daten nicht verfügbar, ob t(4;14) vorhanden n (%)	23 (14,9)	38 (24,8)	61 (19,9)
t(14;16) vorhanden n (%)	1 (0,6)	4 (2,6)	5 (1,6)
t(14;16) nicht vorhanden n (%)	135 (87,7)	119 (77,8)	254 (82,7)
unbekannt/Daten nicht verfügbar, ob t(14;16) vorhanden n (%)	18 (11,7)	30 (19,6)	48 (15,6)
Hohes zytogenetisches Risiko ^a n (%)	24 (15,6)	36 (23,5)	60 (19,5)
Standard zytogenetisches Risiko n (%)	103 (66,9)	78 (51,0)	181 (59,0)
Unbekannt/Daten nicht verfügbar n (%)	27 (17,5)	39 (25,5)	66 (21,5)
<i>Vorherige Transplantationen</i>			
N	154	153	307
<i>Patienten mit mind. einer Transplantation n (%)</i>	83 (53,9)	90 (58,8)	307 (100)
davon mit allogener Stammzelltransplantation n (%)	2 (1,3)	2 (1,3)	173 (56,4)
davon mit autologer Stammzelltransplantation n (%)	83 (53,9)	90 (58,8)	173 (56,4)
<i>Patienten mit mind. zwei Transplantationen n (%)</i>	27 (17,5)	22 (14,4)	49 (16,0)
davon ausschließlich autologe Transplantation n (%)	25 (16,2)	20 (13,1)	45 (14,7)
Autologe/allogene Transplantation n (%)	2 (1,3)	2 (1,3)	4 (1,3)

Charakteristika	IPd	Pd	Gesamt
<i>Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose</i>			
N	154	153	307
IgG n (%)	102 (66,2)	100 (65,4)	202 (65,8)
IgA n (%)	34 (22,1)	41 (26,8)	75 (24,4)
IgM n (%)	2 (1,3)	0	2 (0,7)
IgD n (%)	0	0	0
IgE n (%)	0	0	0
Nur Kappa leichte Ketten n (%)	8 (5,2)	7 (4,6)	15 (4,9)
Nur Lambda leichte Ketten n (%)	7 (4,5)	4 (2,6)	11 (3,6)
Unbekannt/nicht detektiert n(%)	1 (0,6)	1 (0,7)	2 (0,7)
<i>Existierende Plasmozytome (nach IRC)</i>			
N	154	153	307
Nein n (%)	140 (90,9)	143 (93,5)	283 (92,2)
Ja n (%)	14 (9,1)	10 (6,5)	24 (7,8)
<i>Baseline Kreatinin Clearance</i>			
N	140	141	281
≥ 60 ml/min n (%)	86 (61,4)	94 (66,7)	180 (64,1)
< 60 ml/min n (%)	54 (38,6)	47 (33,3)	101 (35,9)
<i>Vorherige Therapien mit Anti-CD38 monoklonalen Antikörpern</i>			
N	154	153	307
Ja n (%)	1 (0,6)	0	1 (0,3)
Nein n (%)	153 (99,4)	153 (100,0)	306 (99,7)
<i>Refraktär gegenüber Proteasom-Inhibitoren</i>			
N	154	153	307
Ja n (%)	118 (76,6)	115 (75,2)	233 (75,9)
Nein n (%)	36 (23,4)	38 (24,8)	74 (24,1)
<i>Refraktär gegen IMiD</i>			
N	154	153	307
Ja n (%)	147 (95,5)	144 (94,1)	291 (94,8)
Nein n (%)	7 (4,5)	7 (4,6)	23 (7,5)
<i>Refraktär gegenüber Lenalidomid im letzten Behandlungsregime</i>			
N	154	153	307
Ja n (%)	142 (92,2)	138 (90,2)	280 (91,2)
Nein n (%)	12 (7,8)	15 (9,8)	27 (8,8)
<i>Messbares Paraprotein:</i>			
N	154	153	307
Serum M-Protein n (%)	103 (66,9)	107 (69,9)	210 (68,4)
Urin M-Protein n (%)	19 (12,3)	15 (9,8)	34 (11,1)
Serum M-Protein u. Urin M-Protein n (%)	27 (17,5)	27 (17,6)	54 (17,6)
nicht messbar n (%)	5 (3,2)	4 (2,6)	9 (2,9)

Charakteristika	IPd	Pd	Gesamt
<i>Anzahl Vorbehandlungen und Art der Vorbehandlungen</i>			
N	154	153	307
Jegliche Vormedikation n (%)	146 (94,8)	143 (93,5)	289 (94,1)
Antineoplastische und immunmodulatorische Vorbehandlung n (%)	11 (7,1)	4 (2,6)	15 (4,9)
Alkylierende Agenzien n (%)	139 (90,3)	148 (96,7)	287 (93,5)
Proteasom-Inhibitoren n (%)	154 (100)	153 (100)	307 (100)
Immunmodulatoren n (%)	154 (100)	153 (100)	307 (100)
HDAC Inhibitoren n (%)	4 (2,6)	7 (4,6)	11 (3,6)
Monoklonale Antikörper n (%)	2 (1,3)	2 (1,3)	4 (1,3)
Daratumumab n (%)	1 (0,6)	0	1 (0,3)
Elotuzumab n (%)	1 (0,6)	2 (1,3)	3 (1,0)
<i>Zeit seit Erstdiagnose des Multiplen Myeloms</i>			
N	154	153	307
MW (SD)	5,23 (3,24)	5,29 (3,69)	5,26 (3,46)
Median	4,46	4,09	4,23
Spannweite: Min, Max	0,6 ; 18,4	0,5 ; 20,5	0,5 ; 20,5
<p>a: Entweder del(17p), t(4;14) oder t(14;16) vorhanden b: Weder del(17p), t(4;14) noch t(14;16) vorhanden Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; HDAC: Histondeacetylase; IG: Immunglobulin; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; IRC: Independent Review Committee; IRT: Interactive Response Technology; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); kg: Kilogramm; max: Maximum; min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; Pd: Pomalidomid + Dexamethason; R-ISS: Revised ISS; RCT: Randomized Controlled Trial; SD: Standardabweichung (Standard Deviation). Quelle: Studienbericht (Sanofi 2019)</p>			

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

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

Studie ICARIA-MM

Bei der Studie ICARIA-MM handelt es sich um eine laufende, randomisierte, zweiarmige, aktiv-kontrollierte, offene, multinationale, multizentrische Phase-III-Studie. Es werden erwachsene Patienten im Alter ab 18 Jahren mit Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und einen ECOG Performance Status von ≤ 2 aufweisen, untersucht.

Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts am 11. Oktober 2018 (Wirksamkeitsendpunkte) bzw. am 22. November 2018 (Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit) waren 307 Patienten in die Studie eingebunden, davon 154 in Gruppe 1 (IPd-Arm) und 153 in Gruppe 2 (Pd-Arm). Hinsichtlich der demografischen sowie krankheitsspezifischen Patientencharakteristika sind die zwei Gruppen vergleichbar (Tabelle 4-10). Das mediane Alter der Gesamtpopulation betrug 67,0 Jahre; der mit 51,8 % leicht überwiegende Anteil der Patienten waren Männer. Bei Studieneintritt befanden sich 22,8 % der Patienten im ISS-Krankheitsstadium I, weitere 64,2 % im Stadium II und 13 % im Stadium III. Bei der Mehrzahl der in die Studie eingeschlossen Patienten wurde zum Zeitpunkt der Diagnose das Multiple Myelom Typ IgG diagnostiziert (65,8 %). Bei rund einem Viertel (24,4 %) lag bei Diagnose ein Multiples Myelom Typ IgA vor. Insgesamt 24 Patienten (7,8 %) wiesen ein existierendes Plasmozytom auf. Bei etwa der Hälfte der an der Studie teilnehmenden Patienten (49,2 %) lag der ECOG Performance Status zu Baseline bei 1, bei weiteren 40,4 % bei 0 und bei den übrigen 10,4 % bei 2. 289 der Patienten (94,1 %) hatten vor ihrer Studienteilnahme eine Vormedikation jeglicher Art erhalten. Insgesamt 203 Patienten der Gesamtpopulation (66,1 %) waren vor Studienbeginn mit zwei oder drei vorherigen Therapieregimen vorbehandelt, davon 102 Patienten in Gruppe 1 und 101 Patienten in Gruppe 2. Weitere 104 Patienten (33,9 %) waren mit mehr als drei Therapien vorbehandelt, wovon wiederum die eine Hälfte der Patienten in Gruppe 1 war ($n = 52$) und die andere Hälfte in Gruppe 2 ($n = 52$). Insgesamt 173 aller an der Studie teilnehmenden Patienten unterzogen sich im Rahmen der Vortherapie mindestens einer Stammzelltransplantation (173 Patienten allogene (56,4 %), 4 Patienten autolog (1,3 %)), bei weiteren 49 Patienten wurden zwei Transplantationen durchgeführt (45 Patienten ausschließlich autolog (14,7 %), 4 Patienten sowohl allogene als auch autolog).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie ICARIA-MM wird vorwiegend in Ländern durchgeführt, die in Hinblick auf ihre Gesellschaftssysteme, Kultur und Ethnologie zu den Ländern der westlichen Welt zählen. Mit 58,3 % kommt mehr als die Hälfte aller Studienteilnehmer aus West- und Osteuropa. Weitere 3,9 % der Patienten kommen aus Nordamerika und 26,1 % aus anderen nicht-asiatischen Ländern, darunter Australien und Neuseeland. Mehr als zwei Drittel der bis zum Datenschnitt am 11. Oktober 2018 bzw. 22. November 2018 in der Studie behandelten Patienten hatten eine kaukasische Abstammung (79,5 %). 48,2 % waren weiblichen, 51,8 % männlichen Geschlechts. Weiterhin war ein Zentrum aus Deutschland in die Studie eingeschlossen. Nach Aussagen der DGHO und des RKI bestätigt der leicht überwiegende Anteil männlicher Patienten reale Daten im Praxisalltag, nach denen Männer gegenüber Frauen eine etwas höhere Erkrankungsrate haben (DGHO 2018; RKI 2019). Es ist somit davon auszugehen, dass die Studienpopulation den deutschen Versorgungskontext abbildet.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ICARIA-MM	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei ICARIA-MM handelt es sich um eine offene, multizentrische, multinationale, randomisierte, parallele, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie.

Die Randomisierung wurde mittels eines Computer-generierten zentralisierten Randomisierungssystems (interactive response technology, IRT) durchgeführt, welche eine adäquate Erzeugung einer Randomisierungssequenz und auch verdeckte Gruppenzuteilung sicherstellt (Sanofi 2019).

Es wurde ein offenes Studiendesign gewählt, bei dem sowohl die Studienteilnehmer als auch die Prüfärzte nicht verblindet waren. Dies ist darauf begründet, dass erwartet wurde, dass die Studienteilnehmer während der ersten Isatuximab-Applikationen Infusionsreaktionen erfahren, welche eine anschließende Entblindung für eine adäquate medizinische Behandlung notwendig gemacht hätte.

Eine mögliche Verzerrung durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit wird auf Endpunktebene diskutiert, da sich der Einfluss des offenen Studiendesigns je nach Endpunkt unterschiedlich auswirkt. Um den Einfluss des offenen Studiendesigns auf die Wirksamkeitsempunkte zu reduzieren, wurden die Auswertung der Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression von einem verblindeten IRC durchgeführt und basierte auf objektiven Kriterien (IMWG-Kriterien).

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt und es sind nach Abgleich von Studienprotokoll, SAP, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keine

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorhanden. Zwar wird der Wirksamkeitsendpunkt TT1R erst in der zweiten SAP-Version ergänzt (07.11.2018), welche nach dem Datenschnitt für die Wirksamkeitsendpunkte (11.10.2018) veröffentlicht wurde, allerdings ist anzunehmen, dass Auswertungen zu den Wirksamkeitsendpunkten bei der Entwicklung der neuen SAP-Version noch nicht verfügbar waren. Weiterhin waren die Parameter zur Bestimmung der Endpunkte – Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression – bereits in der ersten Version des SAPs integriert und bereits für die Endpunkte ORR, PFS und TTP operationalisiert. Somit stellt der in der zweiten SAP-Version ergänzte Endpunkt TT1R nur eine andere Operationalisierung der bereits in ORR, TTP und PFS berücksichtigten Angaben zum Ansprechen und zur Krankheitsprogression dar.

Vor diesem Hintergrund ist das Verzerrungspotenzial der Studie ICARIA-MM als niedrig anzusehen und die Studie ist geeignet, Ergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit zu liefern.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität						HRQoL			Verträglichkeit
	Gesamtüberleben	Progressionsfreies Überleben	Gesamtansprechrate	Zeit bis zur Krankheitsprogression	Zeit bis zum ersten Ansprechen	EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)	EORTC-QLQ-MY20 (Krankheitssymptome, behandlungsbedingte unerwünschte Effekte)	EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen / globale Skala für Gesundheit und Lebensqualität)	EORTC-QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive, Körperbild)	EQ-5D-VAS	Unerwünschte Ereignisse
ICARIA-MM	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30/MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30/Myeloma Module 20; EQ-5D-5L: EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health related Quality of Life); VAS: Visuelle Analogskala

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung

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

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig

vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

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

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

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

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

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT

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

Tabelle 4-13: Operationalisierung von OS

Studie	Operationalisierung
ICARIA-MM	OS wurde definiert als das Zeitintervall zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Zeitpunkt des Todes unabhängig von der Todesursache. Patienten ohne dokumentiertes Sterbedatum wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem sie nachweislich noch lebten, bzw. dem Datenschnitt der Analyse, je nachdem, welches Datum früher liegt. Die Analysen beruhen auf dem Datenschnitt zum 11.10.2018. Die Ergebnisdarstellung erfolgt nach der Kaplan-Meier-Methode auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt.
Abkürzungen: ITT: Intention-to-treat; OS: Gesamtüberleben (overall survival)	

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

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

Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ICARIA-MM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2). Die folgenden Kriterien weisen auf ein niedriges Verzerrungspotenzial des Endpunktes OS hin:

- 1) Das Ereignis, das bei der Analyse des OS berücksichtigt wird - Tod - ist objektiv und klar definiert. Das Ereignis Tod ist *per se* ein objektives Ereignis (IMWG-Kriterien).
- 2) Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist auszuschließen, da alle durchgeführten Analysen im SAP vor Studienbeginn vordefiniert waren.
- 3) Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population und es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden.

Insgesamt ergibt sich hieraus ein niedriges Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben.

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

Tabelle 4-15: Ergebnisse für OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p- Wert ^e
OS	43/154 (27,9)	NE	56/153 (36,6)	NE	0,69 [0,46; 1,02] 0,0647	0,0631

Datenschnitt: 11.10.2018

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis

b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population)

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: Hazard Ratio zwischen den Behandlungen (IPd/Pd inkl. 95 %-KI und p-Wert), berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an.

e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; Pd: Pomalidomid + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; NE: not estimable (nicht berechenbar); RCT: Randomized Controlled Trial

Quelle: (Sanofi 2021a)

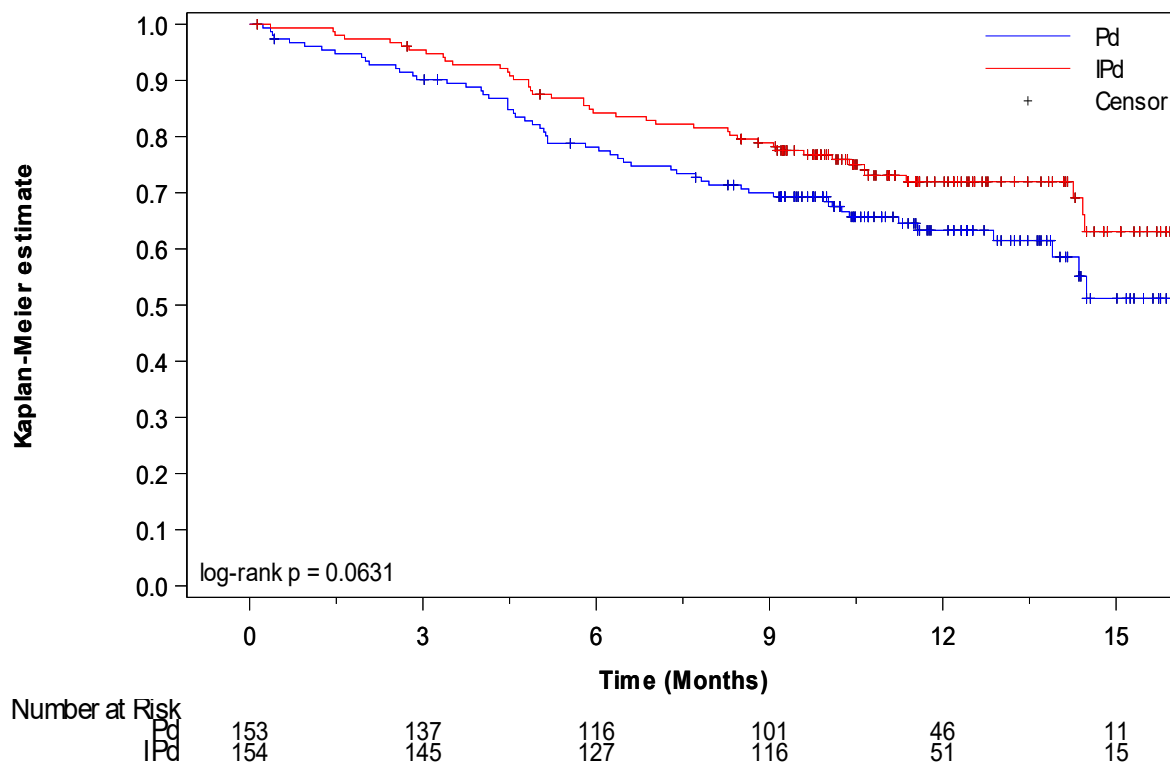


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

Die Analyse des Endpunktes OS zeigt einen Vorteil von IPd gegenüber Pd. Zum Datenschnitt am 11.10.2018 wurde der Median der Gesamtüberlebenszeit in beiden Studienarmen noch nicht erreicht. Im IPd-Arm sind bis zu diesem Zeitpunkt 43 Todesfälle (27,9 %) und im Pd Arm 56 Todesfälle (36,6 %) zu verzeichnen. Die basierend auf dem Cox-Modell geschätzte HR deutet auf eine Verbesserung des OS zugunsten der Behandlung mit IPd im Vergleich zu Pd hin (HR = 0,69; 95 %-KI [0,46; 1,02]) (Tabelle 4-15).

Die Abbildung 4-2 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt OS für die ITT-Population. Der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven weist ebenso auf einen Vorteil von IPd gegenüber Pd in Bezug auf das OS hin, der korrespondierende Log-Rank Test ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,0631$).

Insgesamt deuten die Ergebnisse zum OS auf einen relevanten Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens von IPd gegenüber Pd hin.

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.

Eine Meta-Analyse ist nicht möglich, da nur eine RCT (ICARIA-MM) zur Bewertung zur Verfügung steht.

Die dargestellten Studienergebnisse werden mit Verweis auf den Abschnitt 4.3.1.2.1 (insbesondere Unterabschnitt Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext) als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung von PFS

Studie	Operationalisierung
ICARIA-MM	<p>PFS wurde definiert als Zeitspanne zwischen Zeitpunkt der Randomisierung und Zeitpunkt der ersten dokumentierten Progression der Erkrankung bzw. dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat.</p> <p>Patienten ohne Krankheitsprogression oder Tod vor dem Datenschnitt der Analyse oder vor Beginn einer nachfolgenden Anti-Myelom-Therapie wurden zum letzten zur Verfügung stehenden Untersuchungszeitpunkt mit Tumorbeurteilung zensiert, je nachdem welches Ereignis zuerst auftrat (nachfolgende Anti-Myelom-Therapie oder Datenschnitt der Analyse).</p> <p>Patienten, die ihre Einverständniserklärung vor Eintritt einer Krankheitsprogression zurückgezogen haben und Patienten, die nicht mehr für eine Nachbeobachtung zur Verfügung stehen ("lost-to-follow up"), wurden zum letzten zur Verfügung stehenden Untersuchungszeitpunkt zensiert.</p> <p>Ein Patient ohne PFS-Ereignis (Tod oder Krankheitsprogression) und ohne valide Krankheitsbeurteilung nach Baseline wurde auf den Tag der Randomisierung zensiert (Tag 1).</p> <p>Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgte auf Basis der IMWG-Kriterien durch ein verblindetes unabhängiges Prüfungskomitee (IRC). Eine Krankheitsprogression wurde hierbei wie folgt definiert:</p> <p>Erhöhung des M-Protein-Anteils um $\geq 25\%$ verglichen mit dem niedrigsten gemessenen Wert in zwei aufeinanderfolgenden Messungen, wenn die folgenden Kriterien erfüllt sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serum M-Protein (absoluter Anstieg $\geq 0,5$ g/dl) • Erhöhung des M-Protein-Anteil im Serum um ≥ 1 g/dl, wenn der Anteil an M-Protein zu Beginn ≥ 5 g/dl war • M-Protein im Urin (absoluter Anstieg ≥ 200 mg/24 h) • Bestätigte Entwicklung neuer Knochenläsionen oder einer extramedullären Weichteilgewebserkrankung oder Zunahme $\geq 50\%$ vom Nadir in der Summe der senkrechten Durchmesser bestehender Läsionen der extramedullären Weichteilgewebserkrankung, wenn > 1 Läsion oder $\geq 50\%$ Zunahme des längsten Durchmessers einer früheren Läsion der extramedullären Weichteilgewebserkrankung > 1 cm in der kurzen Achse <p>Ein Rückfall ausgehend von einem kompletten Ansprechen (Complete Response, CR) bei positiver Immunfixation oder Spuren von M-Protein ($<0,5$ g /dl) stellt keine Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien dar.</p> <p>Die Analysen beruhen auf dem Datenschnitt zum 11.10.2018. Die Ergebnisdarstellung erfolgt nach der Kaplan-Meier-Methode auf Basis der ITT-Population, welche alle randomisierten Patienten einschließt.</p>
<p>Abkürzungen: cm: Zentimeter; CR: Komplettes Ansprechen (complete response); dl: Deziliter; g: Gramm; h: Stunde; IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention-to-treat; IMWG: International Multiple Myeloma Working Group; mg: Milligramm; MM: Multiples Myelom; M-Protein: Monoklonales Protein; PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)</p>	

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

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

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ICARIA-MM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2). Die folgenden Kriterien weisen auf ein niedriges Verzerrungspotenzial des Endpunktes PFS hin:

- 1) Es ist keine Beeinflussung der Ergebnisse des Endpunkts zu erwarten, da die Bewertung der Progression von einem verblindeten IRC durchgeführt wurde.
- 2) Die beiden Ereignisse, die bei der Analyse des PFS berücksichtigt werden - Tod und Progression - sind objektiv und klar definiert. Das Ereignis Tod ist *per se* ein objektives Ereignis und das Ereignis Progression wird auf Basis von klar definierten, objektiven Kriterien (IMWG-Kriterien) erfasst.
- 3) Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist auszuschließen, da alle durchgeführten Analysen im SAP vor Studienbeginn vordefiniert waren.
- 4) Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population und es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden.

Insgesamt ergibt sich hieraus ein niedriges Verzerrungspotenzial für den Endpunkt progressionsfreies Überleben.

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

Tabelle 4-18: Ergebnisse für PFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log- Rank p- Wert ^e
Progressionsfreies Überleben	73/154 (47,4)	11,53 [8,94; 13,90]	89/153 (58,2)	6,47 [4,47; 8,28]	0,60 [0,44; 0,81] 0,0012	0,0010

Datenschnitt: 11.10.2018

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis

b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population)

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an.

e: p-Wert berechnet mittels Log-Rank Test stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; Pd: Pomalidomid + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben (progression free survival); RCT: Randomized Controlled Trial

Quelle: (Sanofi 2021a)

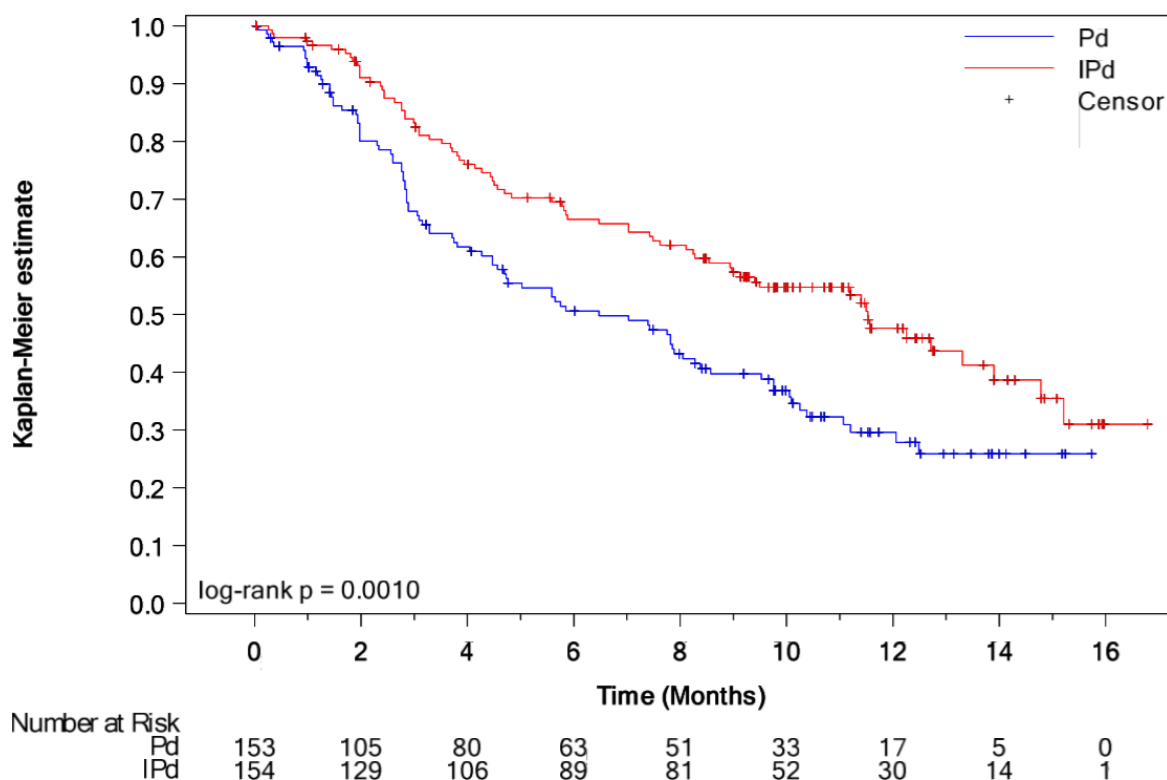


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für Progressionsfreies Überleben

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2020a)

Die Analyse des Endpunktes PFS auf Basis der Bewertung durch das verblindete IRC zeigt einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von IPd gegenüber Pd. Das mediane PFS ist im IPd-Arm der Studie mit 11,53 Monaten (95 %-KI [8,94; 13,90]) um 5,06 Monate länger als im Pd-Arm mit 6,47 Monaten (95 %-KI [4,47; 8,28]) (Tabelle 4-18). Somit ergibt sich ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter absoluter Vorteil von mehr als 5 Monaten für das mediane PFS zugunsten von IPd. Basierend auf dem Cox-Modell zeigt IPd im Vergleich zu Pd eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos auf Progression oder Tod. Die Risikoreduktion wird auf 40 % geschätzt (HR = 0,60; 95 %-KI [0,44; 0,81]) (Tabelle 4-18).

Die Abbildung 4-3 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt PFS für die ITT-Population. Der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven für PFS zeigt einen früh einsetzenden und statistisch signifikanten Vorteil von IPd gegenüber Pd.

Insgesamt belegen die Ergebnisse zum PFS, dem primären Studienendpunkt, einen deutlichen, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil hinsichtlich der Verzögerung des Voranschreitens der Erkrankung von IPd gegenüber Pd.

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.

Eine Meta-Analyse ist nicht möglich, da nur eine RCT (ICARIA-MM) zur Bewertung zur Verfügung steht.

Die dargestellten Studienergebnisse werden mit Verweis auf den Abschnitt 4.3.1.2.1 (insbesondere Unterabschnitt Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext) als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

4.3.1.3.1.3 Progressionsfreie Zeit (TTP) – RCT

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von TTP

Studie	Operationalisierung
ICARIA-MM	<p>TTP wurde definiert als Zeitspanne zwischen Zeitpunkt der Randomisierung und Zeitpunkt der ersten dokumentierten Progression der Erkrankung.</p> <p>Patienten ohne Krankheitsprogression vor dem Datenschnitt der Analyse oder vor dem Beginn einer nachfolgenden Anti-Myelom-Therapie oder Tod des Patienten jeglicher Ursache wurden zum letzten Untersuchungszeitpunkt mit Tumorbeurteilung zensiert, je nachdem, welches Ereignis zuerst auftrat (nachfolgende Anti-Myelom Therapie, Datenschnitt der Analyse, Tod).</p> <p>Patienten, die ihre Einverständniserklärung vor Eintritt einer Krankheitsprogression zurückgezogen haben und Patienten, die nicht mehr für eine Nachbeobachtung zur Verfügung stehen ("lost-to-follow up"), wurden zum letzten zur Verfügung stehenden Untersuchungszeitpunkt zensiert.</p> <p>Die Beurteilung der Krankheitsprogression erfolgte auf Basis der IMWG-Kriterien durch ein unabhängiges Prüfkomitee. Eine Krankheitsprogression wurde hierbei wie folgt definiert:</p> <p>Erhöhung des M-Protein-Anteils um $\geq 25\%$ verglichen mit dem niedrigsten gemessenen Wert in zwei aufeinanderfolgenden Messungen, wenn die folgenden Kriterien erfüllt sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serum M-Protein (absoluter Anstieg $\geq 0,5$ g/dl) • Erhöhung des M-Protein-Anteil im Serum um ≥ 1 g/dl , wenn der Anteil an M-Protein zu Beginn ≥ 5 g/dl war • M-Protein im Urin (absoluter Anstieg ≥ 200 mg/24 h) • Bestätigte Entwicklung neuer Knochenläsionen oder einer extramedullären Weichteilgewebserkrankung oder Zunahme $\geq 50\%$ vom Nadir in der Summe der senkrechten Durchmesser bestehender Läsionen der extramedullären Weichteilgewebserkrankung, wenn >1 Läsion oder $\geq 50\%$ Zunahme des längsten Durchmessers einer früheren Läsion der extramedullären Weichteilgewebserkrankung >1 cm in der kurzen Achse <p>Ein Patient ohne Krankheitsprogression und ohne valide Krankheitsbeurteilung nach Baseline wurde auf den Tag der Randomisierung zensiert (Tag 1).</p>

Ein Rückfall ausgehend von einem kompletten Ansprechen (Complete Response, CR) bei positiver Immunfixation oder Spuren von M-Protein (<0,5 g /dl) stellt keine Krankheitsprogression gemäß den IMWG-Kriterien dar.

Die Analysen beruhen auf dem Datenschnitt zum 11.10.2018. Die Ergebnisdarstellung erfolgt nach der Kaplan-Meier-Methode auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt.

Abkürzungen: cm: Zentimeter; CR: Komplettes Ansprechen; dl: Deziliter; g: Gramm; h: Stunde; IMWG: International Myeloma Working Group; ITT: Intention-to-treat; mg: Milligramm; MM: Multiples Myelom; M-Protein: Monoklonales Protein; TTP: Progressionfreie Zeit (time to progression)

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 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt TTP in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ICARIA-MM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2). Die folgenden Kriterien weisen auf ein niedriges Verzerrungspotenzial des Endpunktes TTP hin:

- 1) Es ist keine Beeinflussung der Ergebnisse des Endpunktes zu erwarten, da die Bewertung der Progression von einem verblindeten IRC durchgeführt wurde.
- 2) Das Ereignis, das bei der Analyse des TTP berücksichtigt wird - Progression - ist objektiv und klar definiert. Das Ereignis Progression wird auf Basis von klar definierten, objektiven Kriterien (IMWG-Kriterien) erfasst.
- 3) Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist auszuschließen, da alle durchgeführten Analysen im SAP vor Studienbeginn vordefiniert waren.

- 4) Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population und es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden.

Insgesamt ergibt sich hieraus ein niedriges Verzerrungspotenzial für den Endpunkt progressionsfreie Zeit.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für TTP aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log- Rank-p- Wert
TTP	62/154 (40,3)	12,71 [11,20; 15,21]	78/153 (51,0)	7,75 [5,03; 9,76]	0,57 [0,41; 0,80] 0,0012	0,0010

Datenschnitt: 11.10.2018

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis

b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population)

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an.

e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der jeweiligen Gruppe der Analyse-Population; Pd: Pomalidomid + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; RCT: Randomized Controlled Trial; TTP: Progressionsfreie Zeit (time to progression)

Quelle: (Sanofi 2021a)

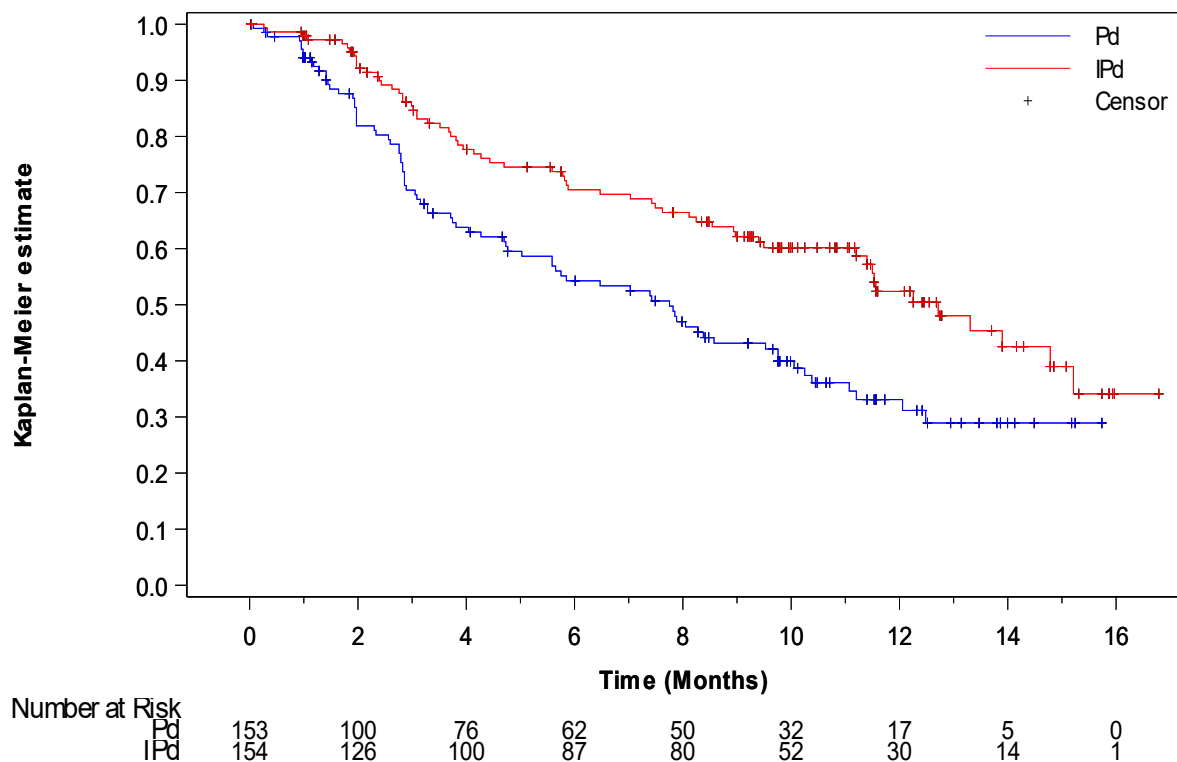


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für TTP

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

Die Analyse des Endpunktes TTP auf Basis der Bewertung durch das verblindete IRC zeigt einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von IPd gegenüber Pd. Die mediane TTP ist im IPd-Arm der Studie mit 12,71 Monaten (95 %-KI [11,20; 15,21]) um 4,96 Monate länger als im Pd-Arm mit 7,75 Monaten (95 %-KI [5,03; 9,76]) (Tabelle 4-21). Somit ergibt sich ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter absoluter Vorteil von fast 5 Monaten für die mediane TTP zugunsten von IPd. Basierend auf dem Cox-Modell zeigt IPd im Vergleich zu Pd eine statistisch signifikante Verzögerung der Progression. Die Risikoreduktion wird auf 43 % geschätzt (HR = 0,57; 95 %-KI [0,41; 0,80]).

Die Abbildung 4-4 zeigt die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt TTP für die ITT-Population. Der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven zeigt einen früh einsetzenden und statistisch signifikanten Vorteil von IPd gegenüber Pd.

Insgesamt belegen die Ergebnisse zur TTP, einen deutlichen, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil hinsichtlich der Zeit bis zur Krankheitsprogression von IPd gegenüber Pd.

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.

Eine Meta-Analyse ist nicht möglich, da nur eine RCT (ICARIA-MM) zur Bewertung zur Verfügung steht.

Die dargestellten Studienergebnisse werden mit Verweis auf den Abschnitt 4.3.1.2.1 (insbesondere Unterabschnitt Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext) als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

4.3.1.3.1.4 Therapieansprechen

4.3.1.3.1.4.1 Gesamtansprechrates (ORR) – RCT

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von ORR

Studie	Operationalisierung
ICARIA-MM	<p>ORR ist definiert als Anteil der Patienten, die während oder nach der Behandlung mit der Studienmedikation aber vor Beginn einer nachfolgenden Myelomtherapie ein partielles Ansprechen (PR) oder besser erreicht haben. ORR umfasst somit das stringente komplette Ansprechen (sCR), das komplette Ansprechen (CR), das sehr gute partielle Ansprechen (VGPR) und PR.</p> <p>Die Beurteilung der Krankheitsprogression bzw. des Ansprechens erfolgte auf Basis der IMWG-Kriterien durch ein unabhängiges Prüfkomitee. sCR, CR, VGPR und PR wurden hierbei wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sCR <ul style="list-style-type: none"> ○ Negative Immunfixierung des Serums und Urins ○ Verschwinden von jeglichen Plasmozytomen ○ < 5 % Plasmazellen im Knochenmark ○ Ein normales FLC-Verhältnis von 0,26-1,65 ○ Abwesenheit von klonalen Zellen im Knochenmark durch Immunhistochemie (κ/λ-Verhältnis $\leq 4:1$ oder $\leq 1:2$ für κ- bzw. λ-Patienten nach Zählung von ≥ 100 Plasmazellen) • CR <ul style="list-style-type: none"> ○ Negative Immunfixierung des Serums und Urins ○ Verschwinden von jeglichen Plasmozytome ○ <5 % Plasmazellen im Knochenmark ○ Ein normales FLC-Verhältnis von 0,26-1,65 • VGPR <ul style="list-style-type: none"> ○ Durch Immunfixierung jedoch nicht durch Elektrophorese detektierbares M-Protein in Serum und Urin

<ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ 90 % Reduktion von M-Protein im Serum sowie Senkung des M-Proteinlevels im Urin um < 100 mg/24 h. • PR <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ 50% Reduktion des M-Proteins im Serum sowie Reduzierung des M-Proteins im Urin innerhalb von 24 h um ≥ 90 % oder auf < 200 mg/24 h ○ Falls zu Baseline verfügbar, eine ≥ 50 % Reduktion der Größe der Plasmozytome <p>Zur Einstufung in die unterschiedlichen Ansprechstufen waren jeweils die entsprechende Beurteilung bei zwei konsekutiven Messungen notwendig.</p> <p>Die Analysen beruhen auf dem Datenschnitt zum 11.10.2018. Die Analyse erfolgte auf der Basis von binären Variablen. Über diese Variablen wurden das Odds Ratio (OR), das Risk Ratio (RR) und die Risk Difference (RD) berechnet.</p>
<p>Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (complete response); FLC: Freie Leichtketten (free light chain); h: Stunden;; mg: Milligramm; MM: Multiples Myelom; M-Protein: Monoklonales Protein; ORR: Gesamtansprechrate (overall response rate); PR: Partielles Ansprechen (partial response); sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent complete response); VGPR: Sehr Gutes Partielles Ansprechen (very good partial response)</p>

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt ORR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ICARIA-MM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2). Die folgenden Kriterien weisen auf ein niedriges Verzerrungspotenzial des Endpunktes ORR hin:

- 1) Es ist keine Beeinflussung der Ergebnisse des Endpunkts zu erwarten, da die Bewertung des Ansprechens von einem verblindeten IRC durchgeführt wurde.

- 2) Das Ereignis, das bei der Analyse des ORR berücksichtigt wird - Ansprechen - ist objektiv und klar definiert. Das Ereignis Gesamtansprechrates wird auf Basis von klar definierten, objektiven Kriterien (IMWG-Kriterien) erfasst.
- 3) Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist auszuschließen, da alle durchgeführten SAP vor Studienbeginn vordefiniert waren.
- 4) Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population und es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden.

Insgesamt ergibt sich hieraus ein niedriges Verzerrungspotenzial für den Endpunkt progressionsfreie Zeit.

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für ORR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	IPd n ^a /N ^b (% ^c)	Pd n ^a /N ^b (% ^c)	IPd vs. PD		
			RR [95 % KI] p-Wert ^d	OR [95 % KI] p-Wert ^d	RD [95 % KI] p-Wert ^d
sCR	0	1/153 (0,65)	-	-	-
CR	7/154 (4,55)	2/153 (1,31)	-	-	-
VGPR	42/154 (27,27)	10/153 (6,54)	-	-	-
PR	44/154 (28,57)	41/153 (26,80)	-	-	-
MR	10/154 (6,49)	17/153 (11,11)	-	-	-
Stabile Erkrankung	33/154 (21,43)	45/153 (29,41)	-	-	-
Nicht-progressive Erkrankung	4/154 (2,60)	3/153 (1,96)	-	-	-
Progressive Erkrankung	6/154 (3,90)	14/153 (9,15)	-	-	-
Unbestätigte progressive Erkrankung	1/154 (0,65)	4/153 (2,61)	-	-	-
Nicht evaluierbar	7/154 (4,55)	16/153 (10,46)	-	-	-

ORR (sCR, CR, VGPR oder PR)	93/154 (60,39)	54/153 (35,29)	1,72 [1,34; 2,21] < 0,0001	2,81 [1,76; 4,47] < 0,0001	25,05 [4,21; 35,90] < 0,0001
<p>Datenschnitt 11.10.2018</p> <p>-: Die Berechnung der Effektschätzer ist bei den Endpunkten sCR, CR, VGPR, PR, MR, stabile Erkrankung, nicht-progressive Erkrankung, progressive Erkrankung und unbestätigte progressive Erkrankung nicht bewertbar.</p> <p>a: Anzahl der Patienten mit Ereignis</p> <p>b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population)</p> <p>c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %</p> <p>d: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inklusive 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels PROC GLIMMIX Prozedur und einem Modell mit den Faktoren Behandlung, Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT.</p> <p>Abkürzungen: CR: komplettes Ansprechen (Complete Response); IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology, ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MR: Minimales Ansprechen (Minimal Response); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrage (Overall response rate); Pd: Pomalidomid + Dexamethason; PR: partielles Ansprechen (Partial Response); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response).</p> <p>Quelle: (Sanofi 2021a)</p>					

Die Analyse des Endpunktes ORR (sCR, CR, VGPR oder PR) basierend auf dem IRC zeigte unter IPd mit 60,39 % eine deutlich höhere Ansprechrage als unter Pd mit 35,29 %. Dabei ergab sich sowohl aus einer RR von 1,72 (95 %-KI [1,34; 2,21]) als auch einer OR von 2,81 (95 %-KI [1,76; 4,47]) ein signifikanter p-Wert kleiner 0,0001. RR und OR zeigen demzufolge kein abweichendes Bild. Bezüglich des Endpunktes ORR zeigte IPd somit eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Pd. Zudem zeigte sich für das CR eine numerische Überlegenheit (höheres Ansprechen) im IPd-Arm mit sieben Patienten im Vergleich zum Pd-Arm mit drei Patienten (Tabelle 4-24).

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.

Eine Meta-Analyse ist nicht möglich, da nur eine RCT (ICARIA-MM) zur Bewertung zur Verfügung steht.

Die dargestellten Studienergebnisse werden mit Verweis auf den Abschnitt 4.3.1.2.1 (insbesondere Unterabschnitt Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext) als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

4.3.1.3.1.4.2 Zeit bis zum ersten Ansprechen (TT1R) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zum ersten Ansprechen für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Operationalisierung von TT1R

Studie	Operationalisierung
ICARIA-MM	<p>TT1R wird definiert als Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Evaluation, bei der der Patient alle Kriterien für ein partielles Ansprechen (Partial Response, PR) oder besser erreicht hat. Dies umfasst das stringente komplette Ansprechen (sCR), das komplette Ansprechen (CR), das sehr gute partielle Ansprechen (VGPR) und PR.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Beurteilung der Krankheitsprogression bzw. des Ansprechens erfolgte auf Basis der IMWG-Kriterien durch ein unabhängiges Prüfkomitee. sCR, CR, VGPR und PR wurden hierbei wie folgt definiert: <ul style="list-style-type: none"> ○ Negative Immunfixierung des Serums und Urins ○ Verschwinden von jeglichen Plasmozytomen ○ <5 % Plasmazellen im Knochenmark ○ Ein normales FLC-Verhältnis von 0,26-1,65 ○ Abwesenheit von klonalen Zellen im Knochenmark durch Immunhistochemie (κ/λ-Verhältnis $\leq 4:1$ oder $\leq 1:2$ für κ- bzw. λ-Patienten nach Zählung von ≥ 100 Plasmazellen) • CR <ul style="list-style-type: none"> ○ Negative Immunfixierung des Serums und Urins ○ Verschwinden von jeglichen Plasmozytome ○ <5 % Plasmazellen im Knochenmark ○ Ein normales FLC-Verhältnis von 0,26-1,65 • VGPR <ul style="list-style-type: none"> ○ Durch Immunfixierung jedoch nicht durch Elektrophorese detektierbares M-Protein in Serum und Urin ○ ≥ 90 % Reduktion von M-Protein im Serum sowie Senkung des M-Proteinlevels im Urin um < 100 mg/24 h. • PR <ul style="list-style-type: none"> ○ ≥ 50 % Reduktion des M-Proteins im Serum sowie Reduzierung des M-Proteins im Urin innerhalb von 24 h um ≥ 90 % oder auf < 200 mg/24 h ○ Falls zu Baseline verfügbar, eine ≥ 50 % Reduktion der Größe der Plasmozytome <p>Zur Einstufung in die unterschiedlichen Ansprechstufen waren jeweils die entsprechende Beurteilung bei zwei konsekutiven Messungen notwendig.</p> <p>Die Analysen beruhen auf dem Datenschnitt zum 11.10.2018. Die Ergebnisdarstellung erfolgt nach der Kaplan-Meier-Methode auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt.</p>
<p>Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); FLC: Freie Leichtketten (free light chain); h: Stunden; IMWG: International Myeloma Working Group; ITT: Intention-to-treat; mg: Milligramm; MM: Multiples Myelom; M-Protein: Monoklonales Protein; PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); sCR: stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response); TT1R: Zeit bis zum ersten Ansprechen (time to first response); VGPR: Sehr Gutes Partielles Ansprechen (Very Good Partial Response)</p>	

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt TT1R in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2). Die folgenden Kriterien weisen auf ein niedriges Verzerrungspotenzial des Endpunktes TT1R hin:

- 1) Es ist keine Beeinflussung der Ergebnisse des Endpunkts zu erwarten, da die Bewertung des Ansprechens von einem verblindeten IRC durchgeführt wurde.
- 2) Das Ereignis, das bei der Analyse des TT1R berücksichtigt wird - Ansprechen - ist objektiv und klar definiert. Das Ereignis Zeit bis zum ersten Ansprechen wird auf Basis von klar definierten, objektiven Kriterien (IMWG-Kriterien) erfasst.
- 3) Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist auszuschließen, da alle durchgeführten Analysen im SAP vor Studienbeginn vordefiniert waren.
- 4) Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population und es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden.

Insgesamt ergibt sich hieraus ein niedriges Verzerrungspotenzial für den Endpunkt progressionsfreie Zeit.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt TT1R für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-27: Ergebnisse für TT1R aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^d p-Wert	Log- Rank-p- Wert ^e
TT1R	93/154 (60,4)	1,94 [1,31; 2,00]	54/153 (35,3)	3,02 [2,83; 5,06]	1,86 [1,33; 2,61] 0,0003	0,0002

Datenschnitt: 11.10.2018

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis

b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population)

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT. Tod wurde als Zensierung verwendet. Eine HR > 1 zeigt einen Vorteil für IPd an.

e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; Pd: Pomalidomid + Dexamethason; RCT: Randomized Controlled Trial; TT1R: Zeit bis zum ersten Ansprechen (time to first response);

Quelle: (Sanofi 2021a)

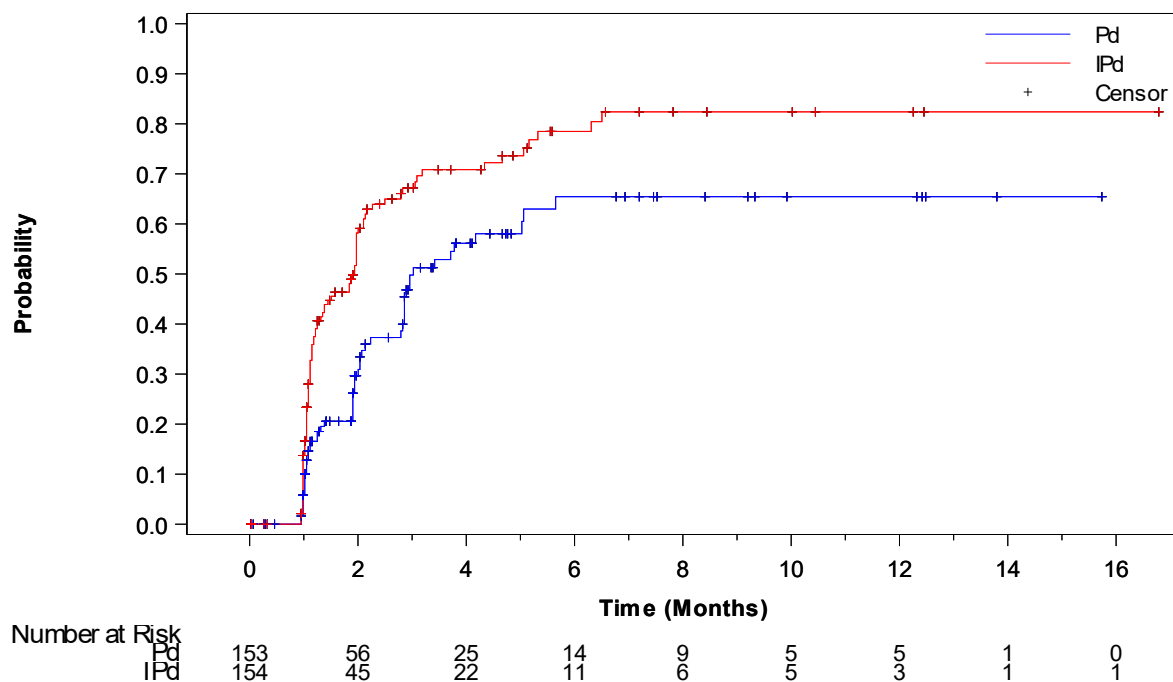


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für TT1R

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

Die Analyse des Endpunktes TT1R auf Basis der Bewertung durch das verblindete IRC zeigt einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von IPd gegenüber Pd. Die mediane TT1R ist im IPd-Arm der Studie mit 1,94 Monaten (95 %-KI [1,31; 2,00]) um 1,08 Monate kürzer als im Pd-Arm mit 3,02 Monaten (95 %-KI [2,83; 5,06]) (Tabelle 4-27). Somit ergibt sich ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter absoluter Vorteil für die mediane TT1R zugunsten von IPd. Basierend auf dem Cox-Modell zeigt IPd im Vergleich zu Pd einen statistisch signifikanten Unterschied in der Zeit bis zum ersten Ansprechen (HR = 1,86; 95 %-KI: [1,33; 2,61]) (Tabelle 4-27).

Die Abbildung 4-5 zeigt die korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt TT1R für die ITT-Population. Der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven zeigt einen früh einsetzenden und statistisch signifikanten Vorteil von IPd gegenüber Pd.

Insgesamt belegen die Ergebnisse zum TT1R einen deutlichen, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Ansprechen von IPd gegenüber Pd.

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.

Eine Meta-Analyse ist nicht möglich, da nur eine RCT (ICARIA-MM) zur Bewertung zur Verfügung steht.

Die dargestellten Studienergebnisse werden mit Verweis auf den Abschnitt 4.3.1.2.1 (insbesondere Unterabschnitt Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext) als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

4.3.1.3.1.5 EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – RCT

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

Studie	Operationalisierung
ICARIA-MM	<p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein Fragebogen zur Messung von Symptomen und Lebensqualität bei Krebserkrankungen und besteht aus 30 Einzelfragen, aus denen 15 Skalen abgeleitet werden. Der Fragebogen beinhaltet drei Multi-Item Symptomskalen (Erschöpfung/Fatigue, Schmerzen, Übelkeit/Erbrechen) und sechs Einzel-Item Symptomskalen (Dyspnoe, Appetitverlust, Schlafstörungen, Diarrhö, finanzielle Schwierigkeiten, Obstipation). Die Symptomskalen werden zur Erhebung der Morbidität eingesetzt.</p> <p>Domäne EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</p> <p>Die Fragen bezüglich Symptom- und Funktionskalen werden je nach Übereinstimmung jeweils mit Punktwerten von 1 bis 4 und die Fragen zum globalen Gesundheitszustand von 1 bis 7 bewertet. Bei der Auswertung werden die aufsummierten Punktwerte der einzelnen Fragen auf eine Skala von 0 bis 100 übersetzt. Bei den Multi-Item und Einzel-Item Symptomskalen steht ein höherer Punktwert für eine Verschlechterung und ein niedrigerer Wert für eine Verbesserung des Patientenempfindens. Die Fragebögen wurden jeweils zu Baseline und Tag 1 des jeweiligen Zyklus erhoben.</p> <p>Die Änderungen in den Symptomskalen unter der Therapie sind operationalisiert als die Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Für die Analyse wurden alle Patienten der ITT-Population berücksichtigt. Todesfälle sind als Zensurierung in die Analyse eingegangen.</p> <p>Klinisch bedeutsame Veränderungen werden im Rahmen von Ereigniszeitanalysen dargestellt, bei denen die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um mindestens 10 Punkte, Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um mindestens 10 Punkte, gegenüber Studienbeginn (Minimal Clinically Important Difference, MCID) ermittelt wurde.</p> <p>Zusätzlich wurde eine MMRM-Analyse für alle Zeitpunkte durchgeführt mit dem Wert Change-from-Baseline als Zielvariable und den Faktoren Behandlung, stratifiziert nach Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT, Zyklus, Interaktion zwischen Behandlung und Zyklus, sowie Interaktion zwischen Alter (< 75/ ≥ 75) und vorherige Therapielinien (2-3/ > 3).</p> <p>Fehlende Werte wurden mittels LOCF-Imputation ergänzt.</p>

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IRT: Interactive Response Technology, ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; MCID: Minimal Clinically Important Difference; MM: Multiples Myelom; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurements

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 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2). Die folgenden Kriterien weisen auf ein hohes Verzerrungspotenzial des Endpunktes EORTC QLQ-C30 hin:

- 1) Mit 78,6 % für den IPd- und 75,3 % für den Pd-Arm war die Rücklaufquote zum Therapieende sehr hoch und es wurden mehr als 70 %, aber unter 95 % der Patienten der ITT-Population in die Analysen aufgenommen.
- 2) Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist auszuschließen. Dementgegen besteht ein Risiko für die Beeinflussung des Ergebnisses durch das Wissen des Patienten um die Behandlung.
- 3) Es konnten keine weiteren Aspekte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial identifiziert werden.

Insgesamt ergibt sich hieraus ein hohes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-C30.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-30: Rücklaufquote des Fragebogens EORTC QLQ-C30 für die Population unter Behandlung und die ITT-Population

Endpunkt	Rücklaufquoten Population unter Behandlung ^a				Rücklaufquoten ITT-Population ^b			
	IPd		Pd		IPd		Pd	
Anzahl der Patienten der Analyse-Population (N)	154		153		154		153	
	Anzahl Fragebögen n/n (%)				Anzahl Fragebögen n/n (%)			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	152	142 (93,4)	149	142 (95,3)	153	142 (92,8)	151	142 (94,0)
Zyklus 2	143	138 (96,5)	131	125 (95,4)	145	138 (95,2)	135	125 (92,6)
Zyklus 3	137	131 (95,6)	115	114 (99,1)	138	131 (94,9)	118	114 (96,6)
Zyklus 4	124	124 (100,0)	105	103 (98,1)	126	124 (98,4)	106	103 (97,2)
Zyklus 5	113	110 (97,3)	88	85 (96,6)	113	110 (97,3)	91	85 (93,4)
Zyklus 6	109	106 (97,2)	79	71 (89,9)	109	106 (97,3)	81	71 (87,7)
Zyklus 7	100	97 (97,0)	72	67 (93,1)	100	97 (97,0)	73	67 (91,8)
Zyklus 8	95	92 (96,8)	63	59 (93,7)	96	92 (95,8)	66	59 (89,4)
Zyklus 9	91	85 (93,4)	60	57 (95,0)	92	85 (92,4)	60	57 (95,0)
Zyklus 10	81	77 (95,1)	57	53 (93,0)	83	77 (92,8)	58	53 (91,4)
Zyklus 11	69	76 (110,1)	49	50 (102,0)	80	76 (95,0)	53	50 (94,3)
Zyklus 12	55	63 (114,6)	38	43 (113,2)	73	63 (86,3)	47	43 (91,5)
Zyklus 13	39	51 (130,8)	29	33 (113,8)	63	51 (81,0)	41	33 (80,5)
Zyklus 14	27	36 (133,3)	16	23 (143,8)	50	36 (72,0)	29	23 (79,3)
Zyklus 15	22	27 (122,7)	13	16 (123,1)	40	27 (67,5)	23	16 (69,6)

Endpunkt	Rücklaufquoten Population unter Behandlung ^a				Rücklaufquoten ITT-Population ^b			
	IPd		Pd		IPd		Pd	
Zyklus 16	17	18 (105,9)	10	11 (110,0)	24	18 (75,0)	17	11 (64,7)
Zyklus 17	10	14 (140,0)	3	10 (333,3)	19	14 (73,7)	12	10 (83,3)
Zyklus 18	6	9 (150,0)	1	2 (200,0)	11	9 (81,8)	9	2 (22,2)
Zyklus 19	1	6 (600,0)	0	1	10	6 (60,0)	5	1 (20,0)
Therapieende	75	61 (81,3)	95	77 (81,1)	81	61 (75,3)	98	77 (78,6)

Datenschnitt: 11.10.2018

a: Fragebögen werden von all denjenigen Patienten erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Behandlung sind. Die erhaltenen Fragebögen umfassen auch die ausgefüllten Fragebögen von Patienten, die zu dem jeweiligen Zeitpunkt nicht unter Behandlung standen.

b: Fragebögen werden erwartet von allen Patienten der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Patienten.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a); Die Prozentangaben in Klammern stellen Ergebnisse eigener Berechnungen dar, die auf der angegebenen Quelle basieren.

Für den EORTC QLQ-C30 waren zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 Ergebnisse zu Therapieende von 75,3 % der Patienten der ITT-Population im IPd Arm und 78,6 % der Patienten der ITT-Population im Pd-Arm verfügbar. Bis einschließlich Zyklus 14 lagen die Rücklaufquoten in beiden Behandlungsarmen bei durchgängig über 70 %. Bei denjenigen Patienten, die zu den entsprechenden Erhebungszeitpunkten unter Behandlung waren, umfasste die Rücklaufquote der Fragebögen 81,3 % im IPd-Arm und 81,1 % im Pd-Arm (Tabelle 4-30).

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID \geq 10 Punkte)

Endpunkt	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank-p-Wert ^e
Appetitverlust	88/154 (57,1)	5,75 [4,70; 8,44]	68/153 (44,4)	10,68 [6,54; NE]	1,32 [0,96; 1,82] 0,0856	0,0846
Obstipation	76/154 (49,4)	8,05 [5,03; NE]	85/153 (55,6)	4,27 [2,89; 7,92]	0,72 [0,53; 0,99] 0,0423	0,0414
Diarrhö	69/154 (44,8)	13,01 [7,00; NE]	46/153 (30,1)	NE [NE; NE]	1,51 [1,04; 2,20] 0,0312	0,0301

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

Dyspnoe	86/154 (55,8)	4,83 [2,89; 12,48]	75/153 (49,0)	6,57 [3,84; NE]	1,10 [0,81; 1,51] 0,5414	0,5408
Fatigue	114/154 (74,0)	2,27 [1,91; 3,58]	104/153 (68,0)	2,83 [1,97; 3,75]	1,00 [0,76; 1,31] 0,9903	0,9903
Finanzielle Schwierigkeiten	60/154 (39,0)	NE [9,99; NE]	54/153 (35,3)	NE [11,60; NE]	1,11 [0,77; 1,61] 0,5686	0,5681
Schlafstörungen	87/154 (56,5)	6,57 [4,70; 9,50]	69/153 (45,1)	9,72 [4,67; NE]	1,26 [0,92; 1,72] 0,1585	0,1576
Übelkeit und Erbrechen	60/154 (39,0)	NE [10,68; NE]	57/153 (37,3)	NE [11,30; NE]	0,97 [0,67; 1,39] 0,8508	0,8509
Schmerzen	93/154 (60,4)	5,55 [3,19; 7,66]	80/153 (52,3)	6,14 [3,78; 9,82]	1,09 [0,81; 1,47] 0,5798	0,5791

Datenschnitt: 11.10.2018

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis

b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population)

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI inkl. p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT. Tod wurde als Zensierung verwendet. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an.

e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason;

IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen; MCID: Minimal Clinically Important Difference; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; Pd: Pomalidomid + Dexamethason; NE: not estimable (nicht berechenbar); RCT: Randomized Controlled Trial

Quelle: (Sanofi 2021a)

In der Gesamtschau der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte der mittels EORTC QLQ-C30 erhobenen krankheitsbedingten Symptome zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 wurde für den Parameter Obstipation ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Dreifachkombination IPd gegenüber Pd nachgewiesen. Das dazugehörige HR beträgt 0,72 (95 %-KI [0,53; 0,99]). Für den Parameter Diarrhö wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Zweifachkombination Pd gegenüber IPd nachgewiesen. Das dazugehörige HR beträgt 1,51 (95 %-KI [1,04; 2,20]).

Der Punktschätzer liegt für alle Parameter, bis auf die Parameter Obstipation, Fatigue und Übelkeit und Erbrechen, zugunsten der Zweifachkombination Pd.

Die nachfolgende Abbildung 4-6 bis Abbildung 4-14 geben die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für alle erfassten Symptomskalen wieder.

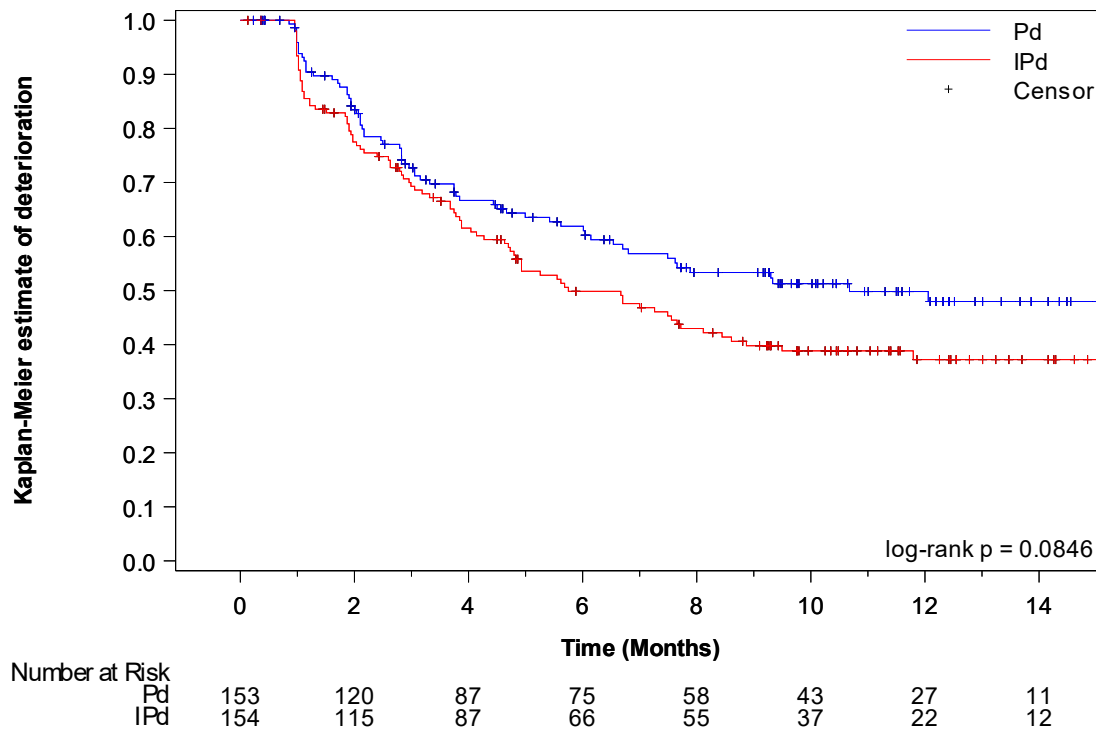


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

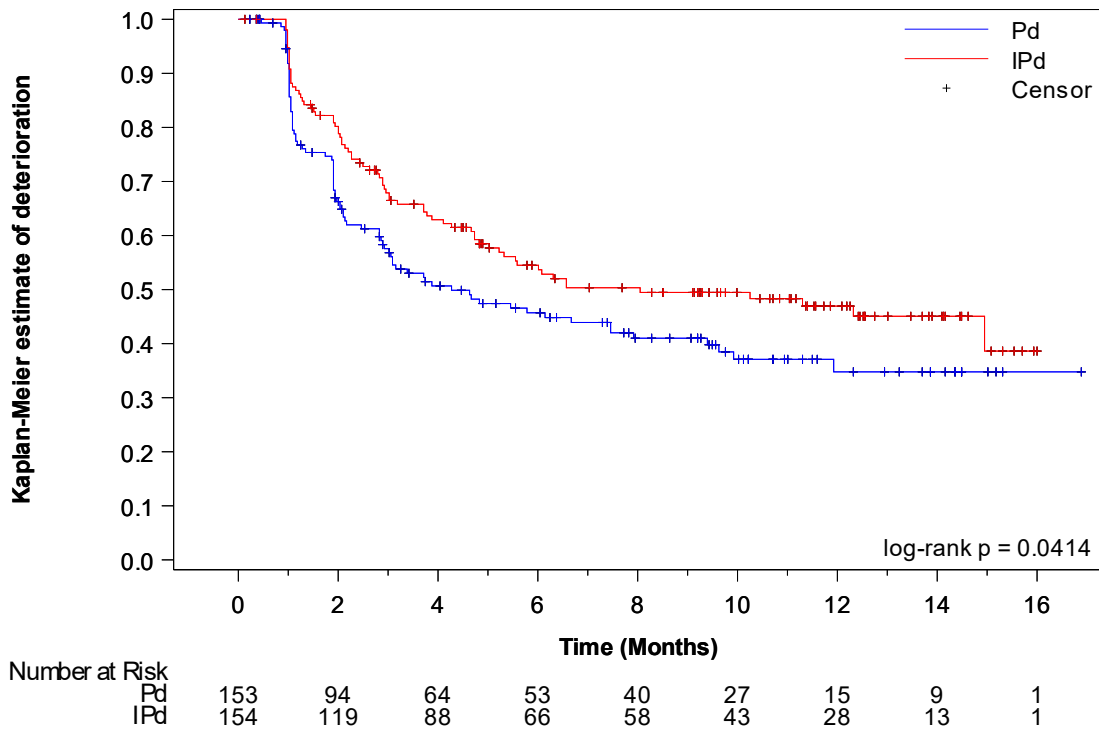


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Obstipation

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

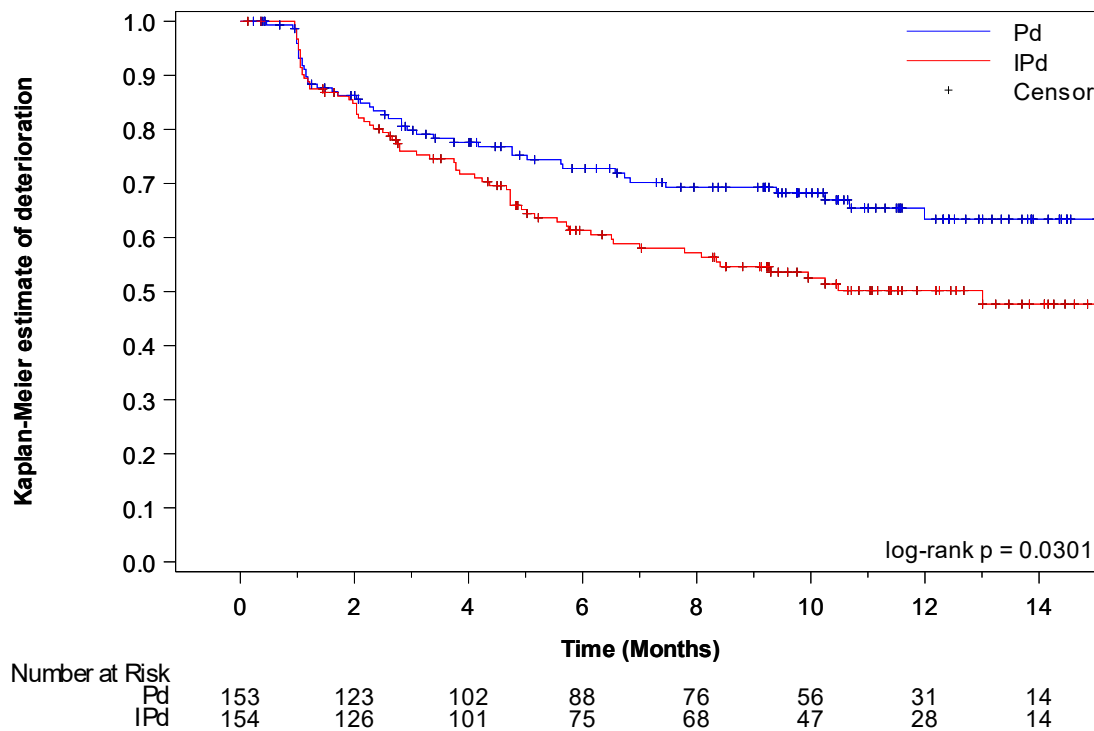
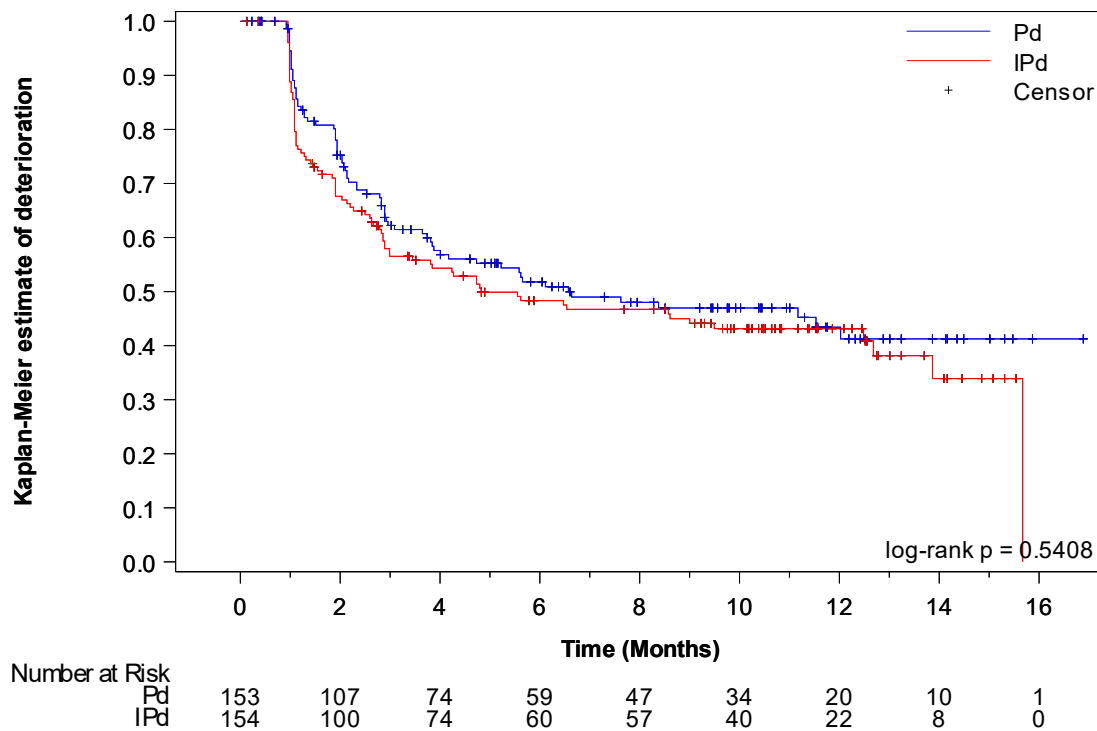


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Diarrhö

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason



Quelle: (Sanofi 2021a)

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

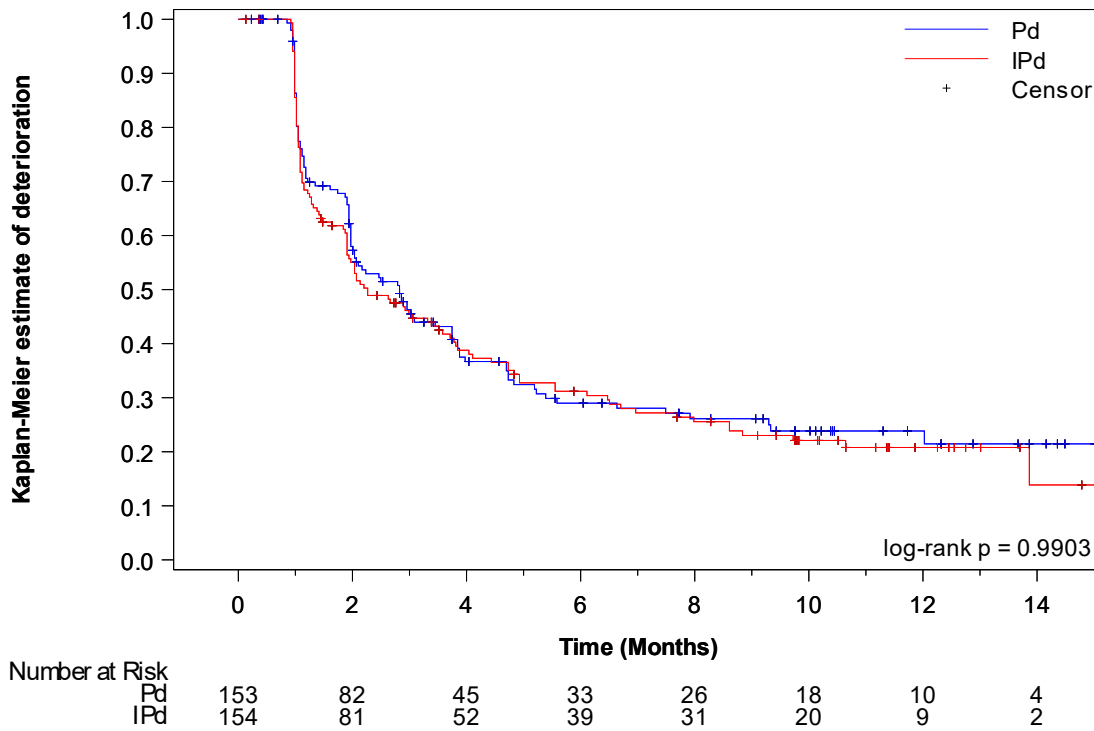


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Fatigue

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

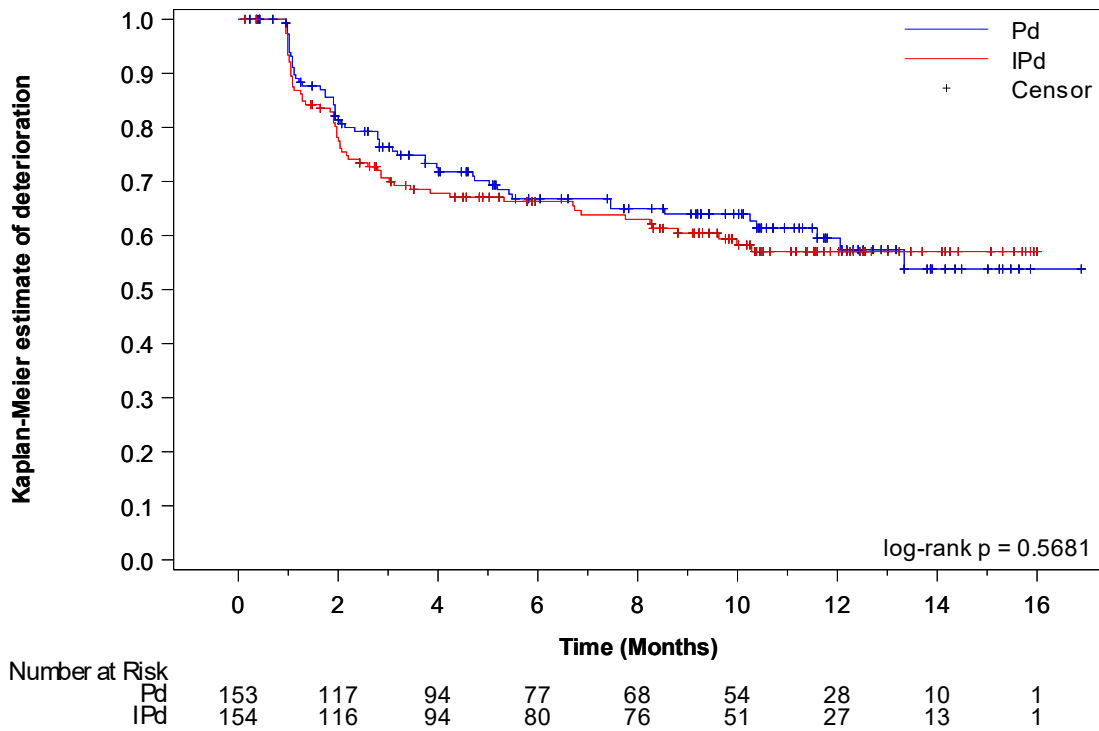


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

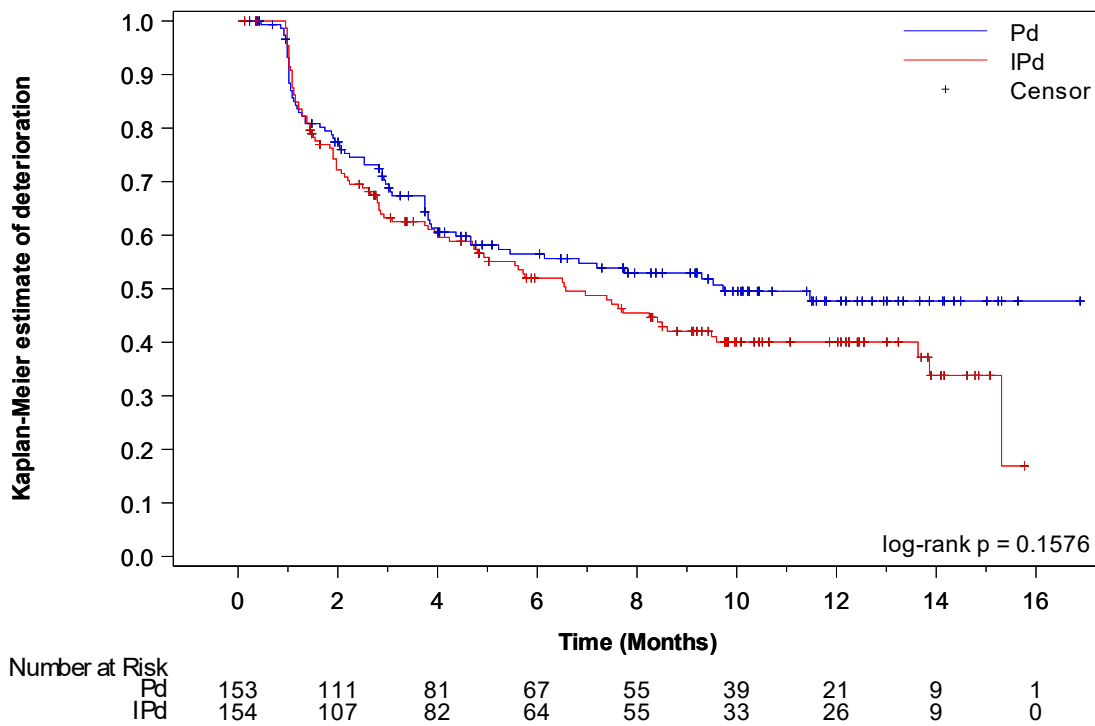


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Schlafstörungen

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

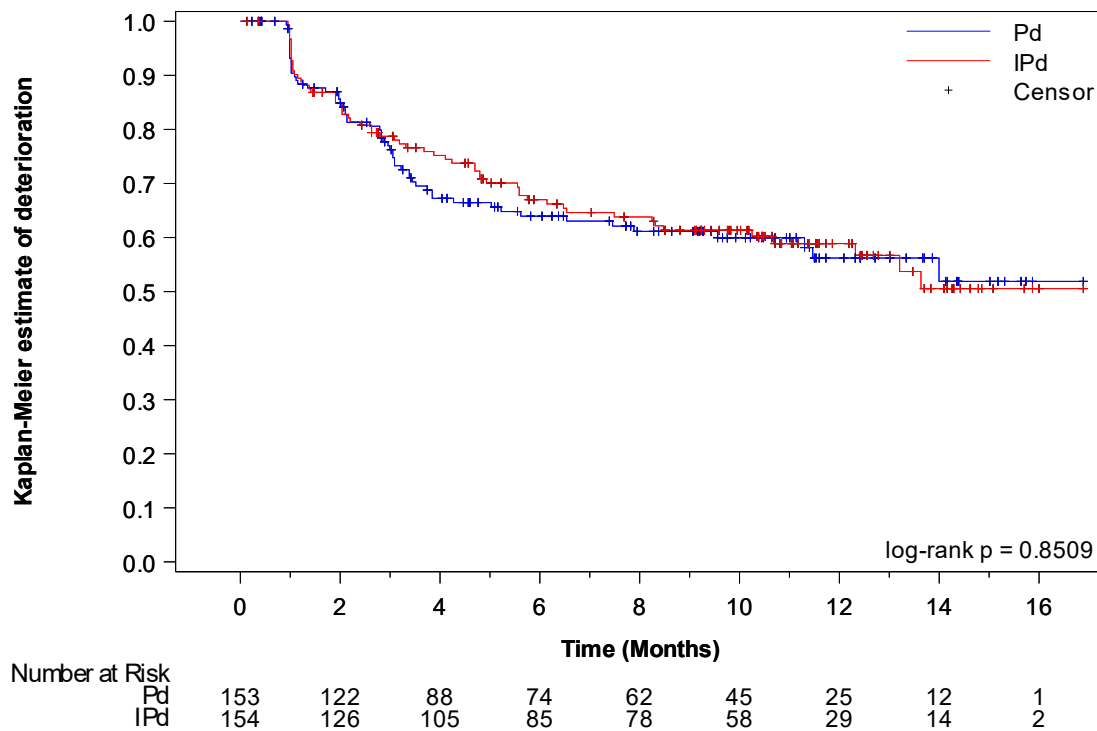


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

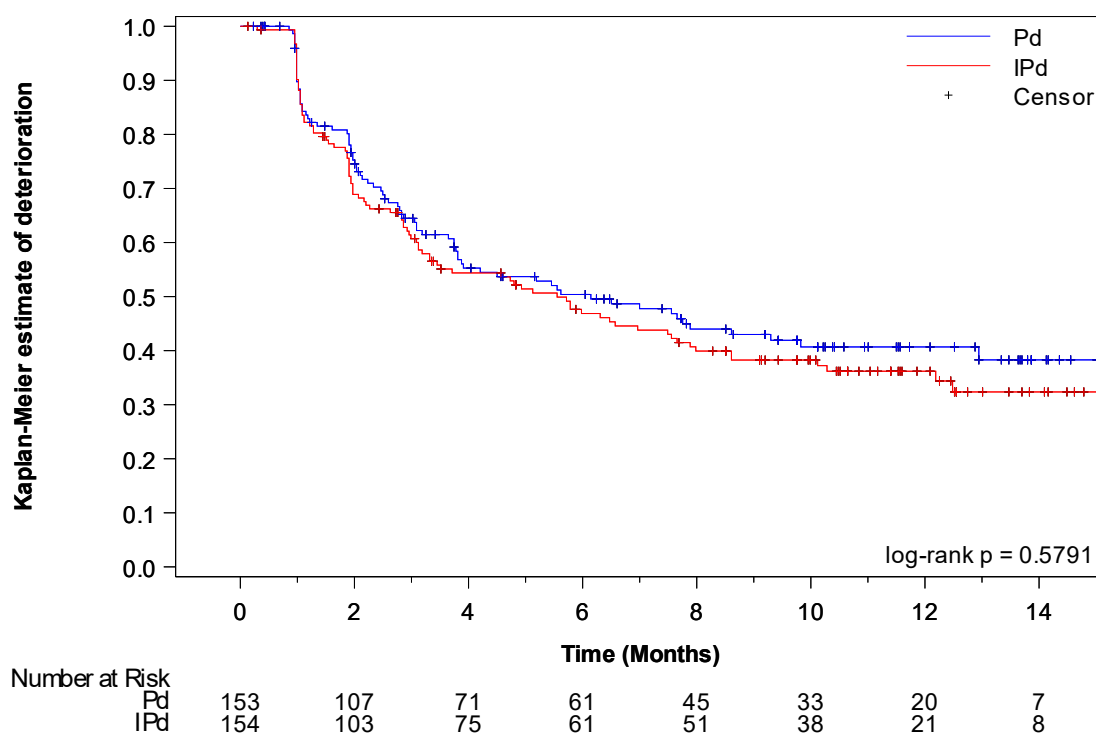


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Schmerzen

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte)

Endpunkt	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank-p-Wert ^e
Appetitverlust	32/154 (20,8)	NE [NE; NE]	26/153 (17,9)	NE [NE; NE]	1,11 [0,66; 1,87] 0,6828	0,6816
Obstipation	25/154 (16,2)	NE [NE; NE]	31/153 (20,3)	NE [NE; NE]	0,69 [0,40; 1,16] 0,1607	0,1583
Diarrhö	9/154 (5,8)	NE [NE; NE]	19/153 (12,4)	NE [NE; NE]	0,41 [0,18; 0,90] 0,0269	0,0222
Dyspnoe	44/154 (28,6)	NE [15,67; NE]	38/153 (24,8)	NE [NE; NE]	1,03 [0,66; 1,59] 0,9081	0,9080

Fatigue	59/154 (38,3)	15,67 [11,66; NE]	58/153 (37,9)	NE [9,33; NE]	0,88 [0,61; 1,26] 0,4745	0,4741
Finanzielle Schwierigkeiten	20/154 (13,0)	NE [NE; NE]	22/153 (14,4)	NE [NE; NE]	0,82 [0,45; 1,50] 0,5175	0,5175
Schlafstörungen	30/154 (19,5)	NE [NE; NE]	22/153 (14,4)	NE [NE; NE]	1,26 [0,73; 2,19] 0,4093	0,4082
Übelkeit und Erbrechen	19/154 (12,3)	NE [NE; NE]	18/153 (11,8)	NE [NE; NE]	0,92 [0,48; 1,77] 0,8106	0,8106
Schmerzen	34/154 (22,1)	NE [NE; NE]	48/153 (31,4)	NE [NE; NE]	0,61 [0,39; 0,95] 0,0,0275	0,0260

Datenschnitt: 11.10.2018

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis

b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population)

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI inkl. p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT. Tod wurde als Zensierung verwendet. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an.

e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall, MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; Pd: Pomalidomid + Dexamethason; NE: not estimable (nicht berechenbar); RCT: Randomized Controlled Trial

Quelle: (Sanofi 2021a)

In der Gesamtschau der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte der mittels EORTC QLQ-C30 erhobenen krankheitsbedingten Symptomen zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 wurde für die Parameter Diarrhö und Schmerzen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Dreifachkombination IPd gegenüber Pd nachgewiesen. Das HR für den Parameter Diarrhö beträgt 0,41 (95 %-KI [0,18; 0,90]), das HR für den Parameter Schmerzen beträgt 0,61 (95%-KI [0,39; 0,95]).

Der Punktschätzer liegt für alle Parameter, bis auf den Parameter Schlafstörungen, Dyspnoe und Appetitverlust, zugunsten der Dreifachkombination IPd gegenüber Pd.

Die nachfolgende Abbildung 4-15 bis Abbildung 4-23 geben die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für alle erfassten Symptomskalen wieder.

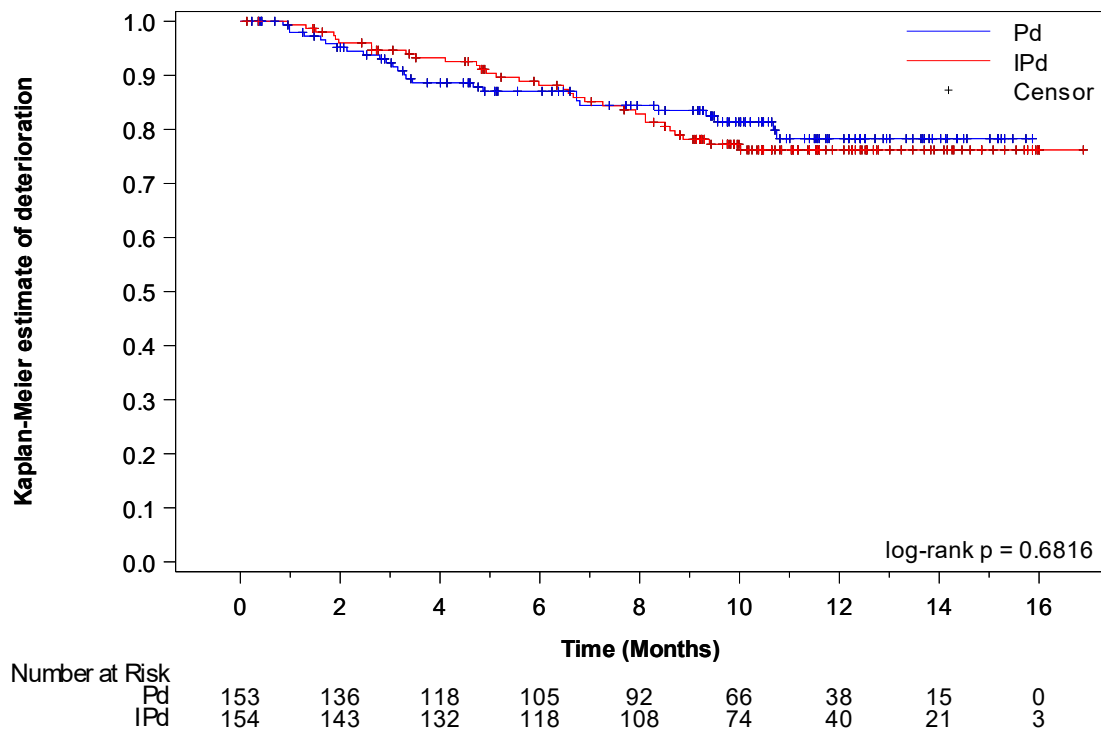


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

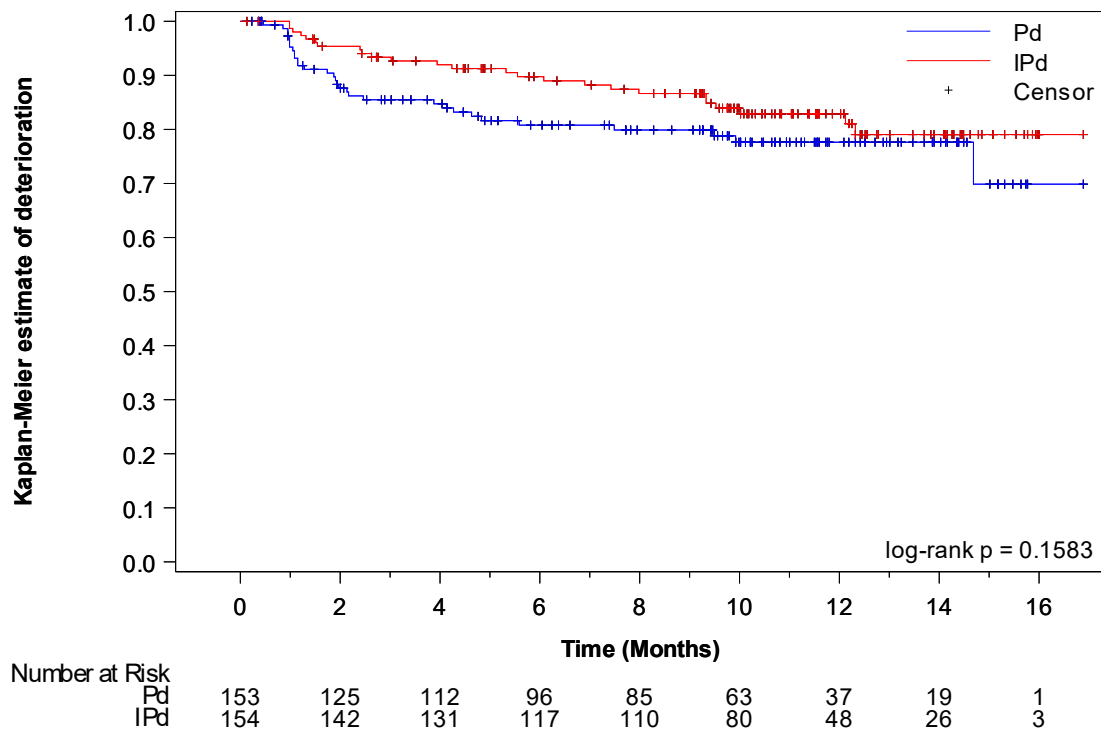


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Obstipation

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

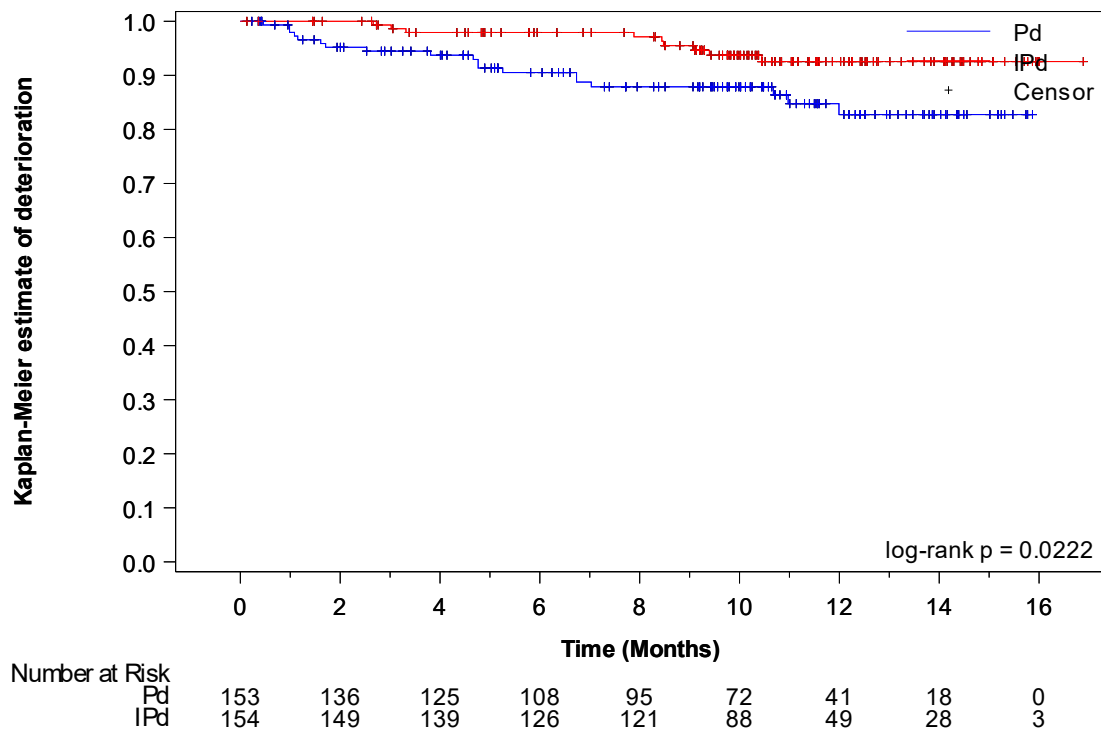


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Diarrhö

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

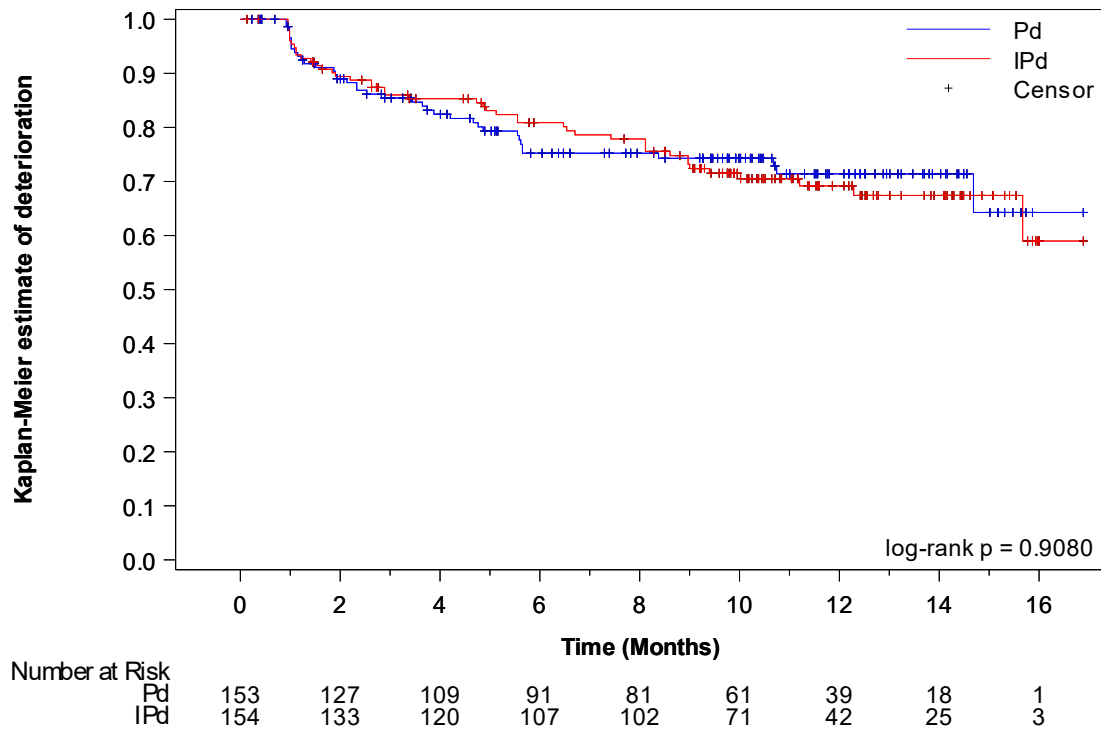


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

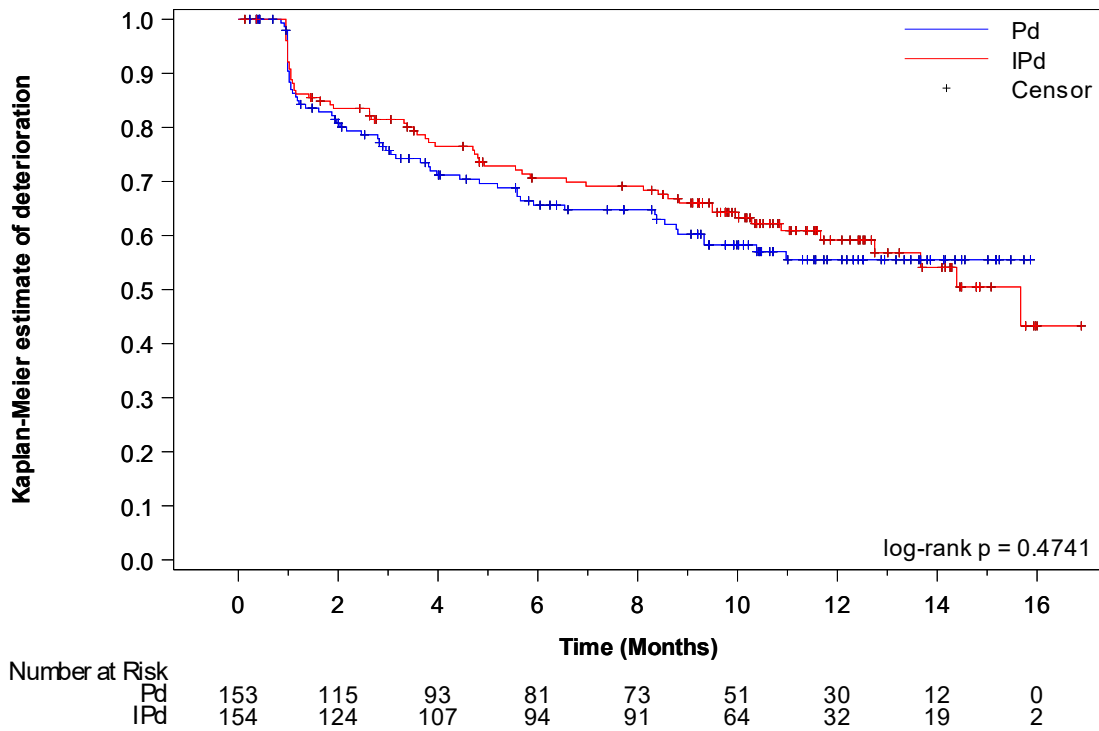


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Fatigue

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

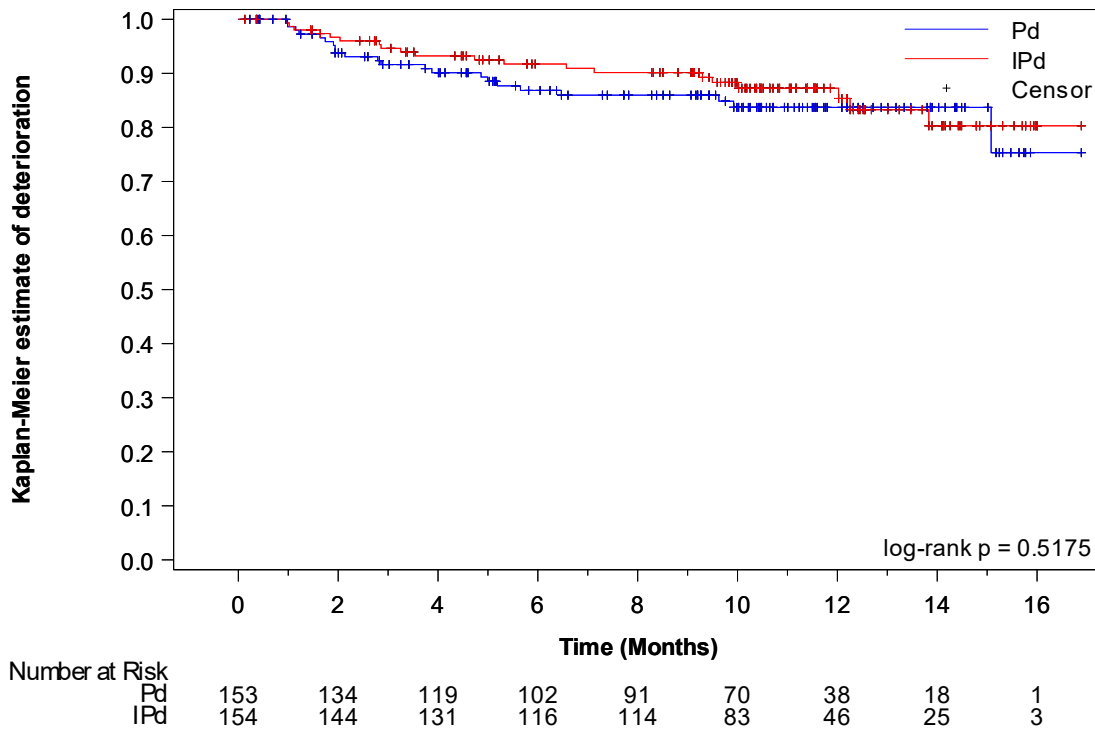


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

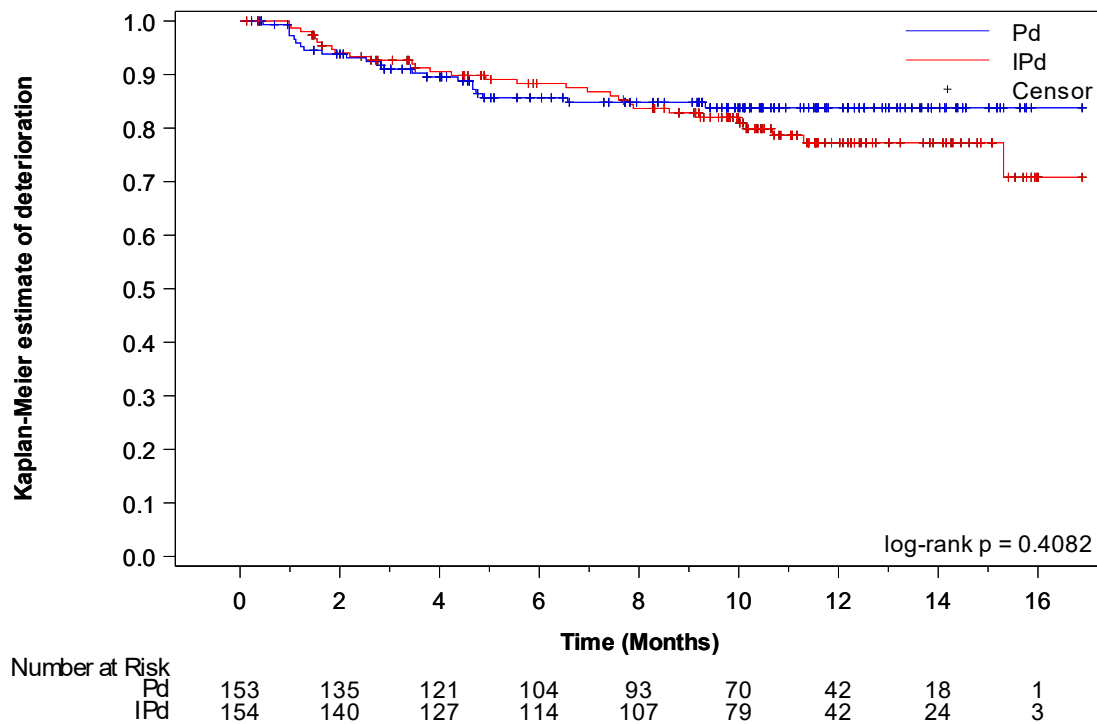


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

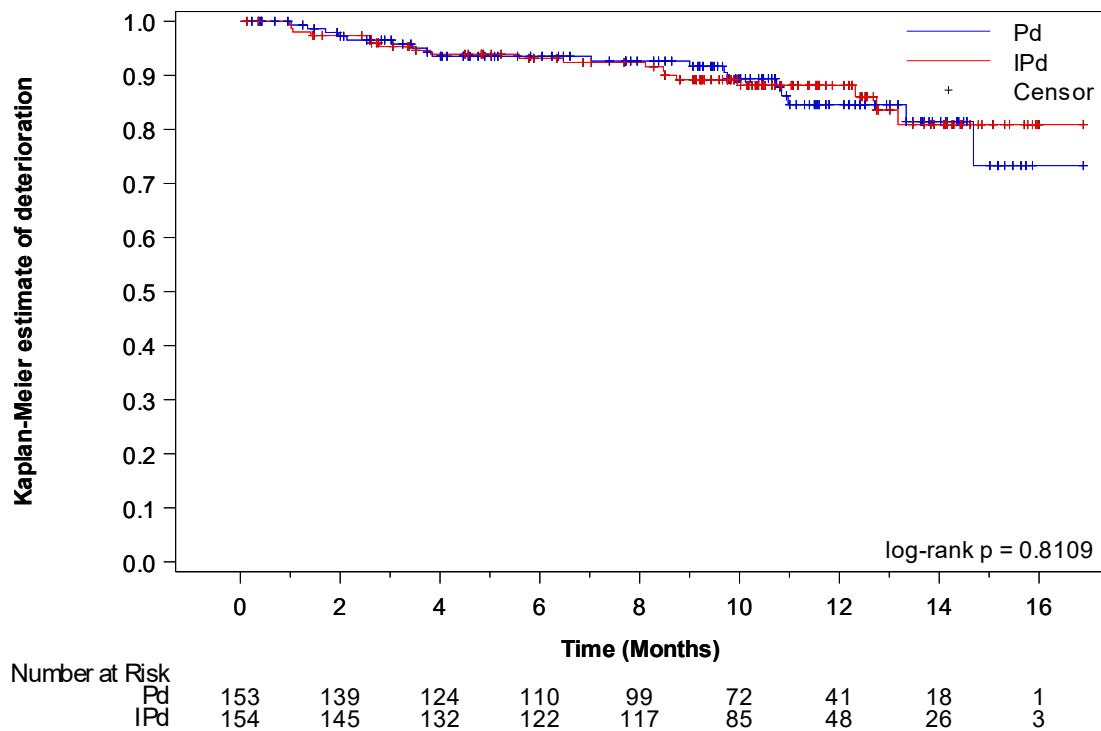


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

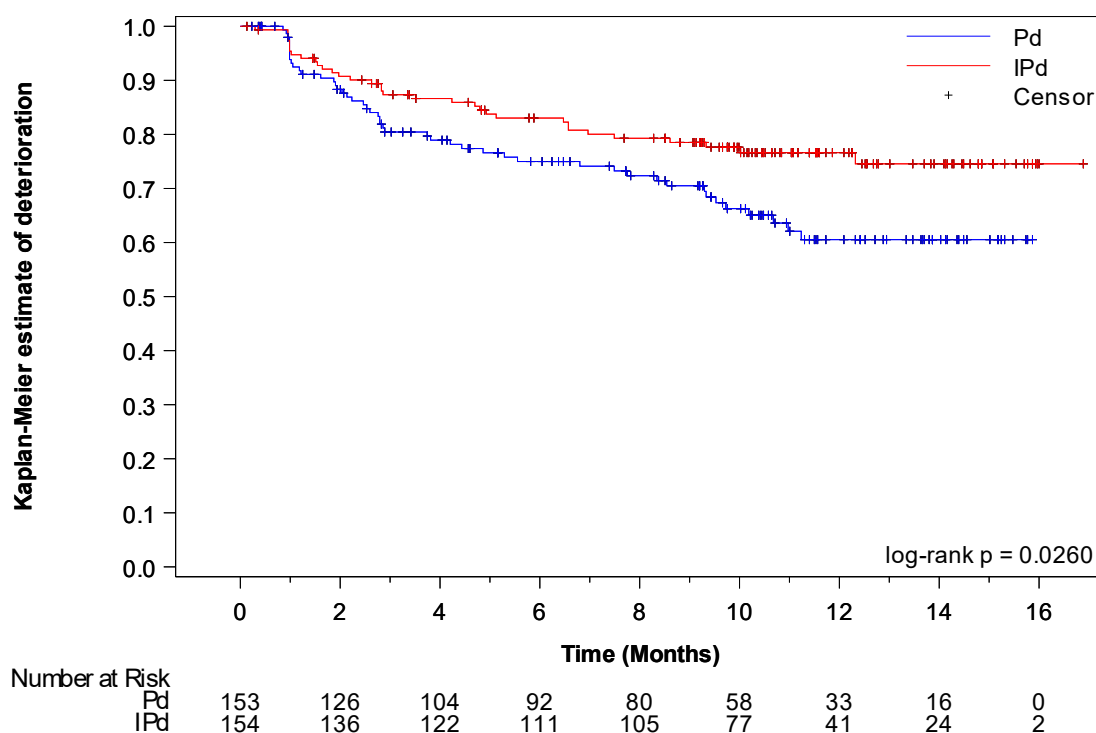


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Schmerzen

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte)

Endpunkt	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (%) ^c	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (%) ^c	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank-p-Wert ^e
Appetitverlust	38/154 (24,7)	NE [NE; NE]	33/153 (21,6)	NE [NE; NE]	1,09 [0,68; 1,74] 0,7107	0,7101
Obstipation	20/154 (13,0)	NE [NE; NE]	18/153 (11,8)	NE [NE; NE]	1,07 [0,57; 2,03] 0,8331	0,8329
Diarrhö	32/154 (20,8)	NE [NE; NE]	37/153 (24,2)	NE [NE; NE]	0,77 [0,48; 1,24] 0,2838	0,2825
Dyspnoe	39/154 (25,3)	NE [NE; NE]	37/153 (24,2)	NE [NE; NE]	0,95 [0,60; 1,49] 0,8144	0,8145
Fatigue	82/154 (53,2)	5,06 [2,89; NE]	76/153 (49,7)	6,87 [3,78; NE]	1,02 [0,74; 1,39] 0,9224	0,9224

Finanzielle Schwierigkeiten	35/154 (22,7)	NE [NE; NE]	31/153 (20,3)	NE [NE; NE]	1,09 [0,67; 1,77] 0,7296	0,7292
Schlafstörungen	52/154 (33,8)	NE [NE; NE]	59/153 (38,6)	NE [9,30; NE]	0,76 [0,52; 1,11] 0,1528	0,1515
Übelkeit und Erbrechen	21/154 (13,6)	NE [NE; NE]	23/153 (15,0)	NE [NE; NE]	0,88 [0,49; 1,59] 0,6685	0,6682
Schmerzen	85/154 (55,2)	4,30 [2,23; 12,06]	77/153 (50,3)	3,78 [1,94; NE]	1,00 [0,74; 1,37] 0,9763	0,9762

Datenschnitt: 11.10.2018

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis

b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population)

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI inkl. p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT. Tod wurde als Zensierung verwendet. Eine HR > 1 zeigt einen Vorteil für IPd an.

e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; Pd: Pomalidomid + Dexamethason; NE: not estimable (nicht berechenbar); RCT: Randomized Controlled Trial

Quelle: (Sanofi 2021a)

In der Gesamtschau der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um ≥ 10 Punkte der mittels EORTC QLQ-C30 erhobenen krankheitsbedingten Symptome zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 wurde für keinen Parameter ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen.

Der Punktschätzer liegt gleichermaßen häufig zugunsten der Dreifachkombination IPd wie zugunsten der Zweifachkombination Pd.

Die nachfolgende Abbildung 4-24 bis Abbildung 4-32 geben die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für alle erfassten Symptomskalen wieder.

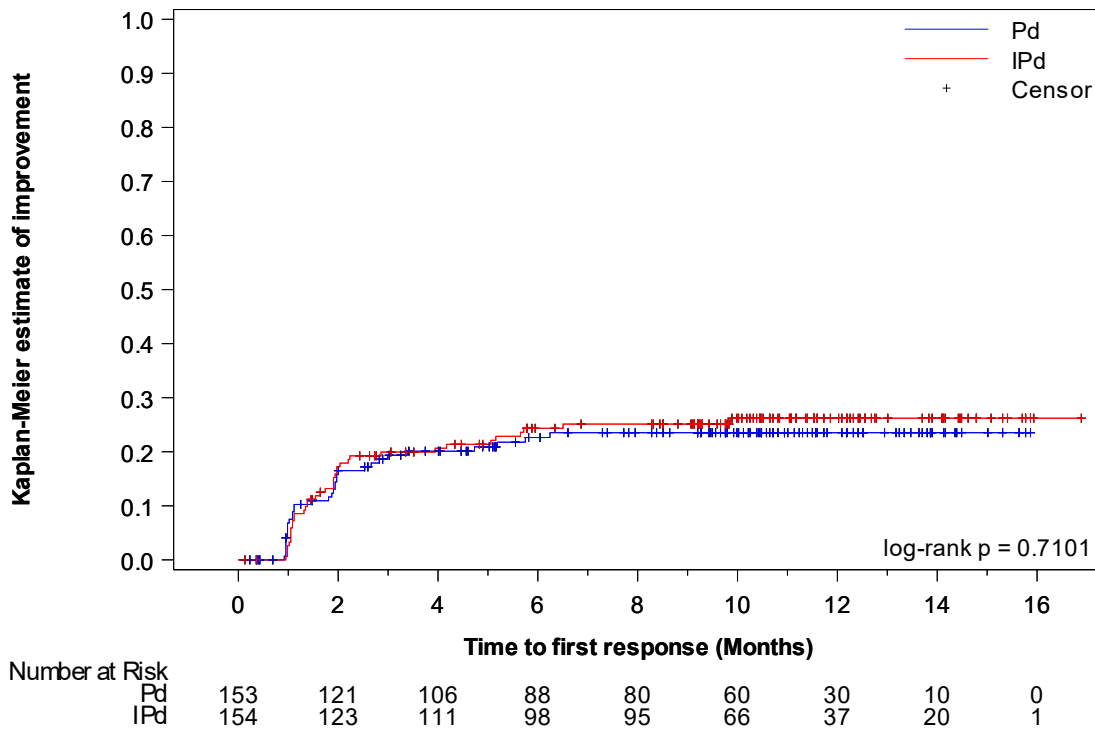


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust

IpD: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

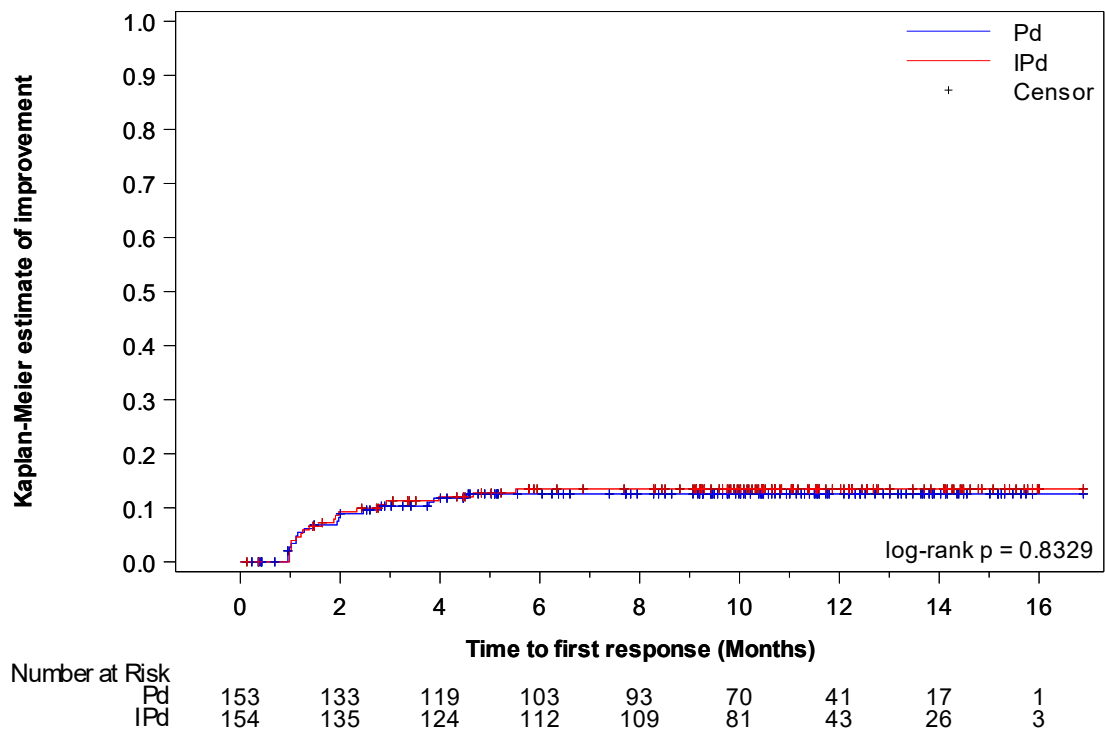


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 – Obstipation

IpD: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

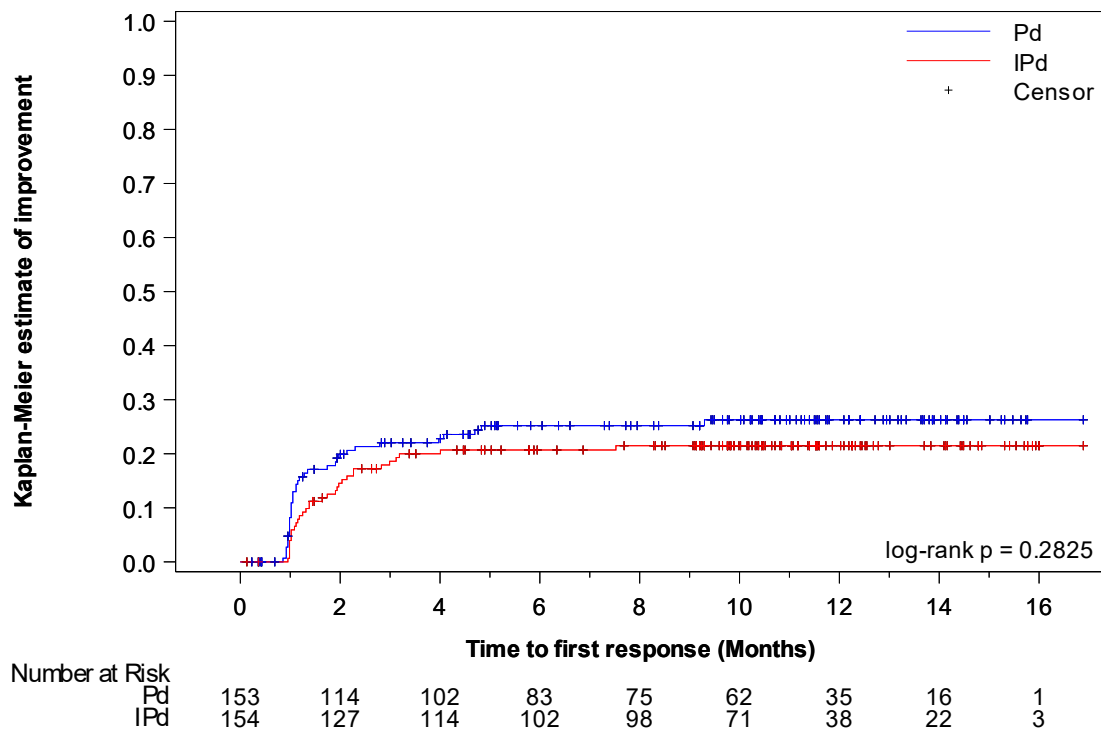


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 – Diarrhö

IpD: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

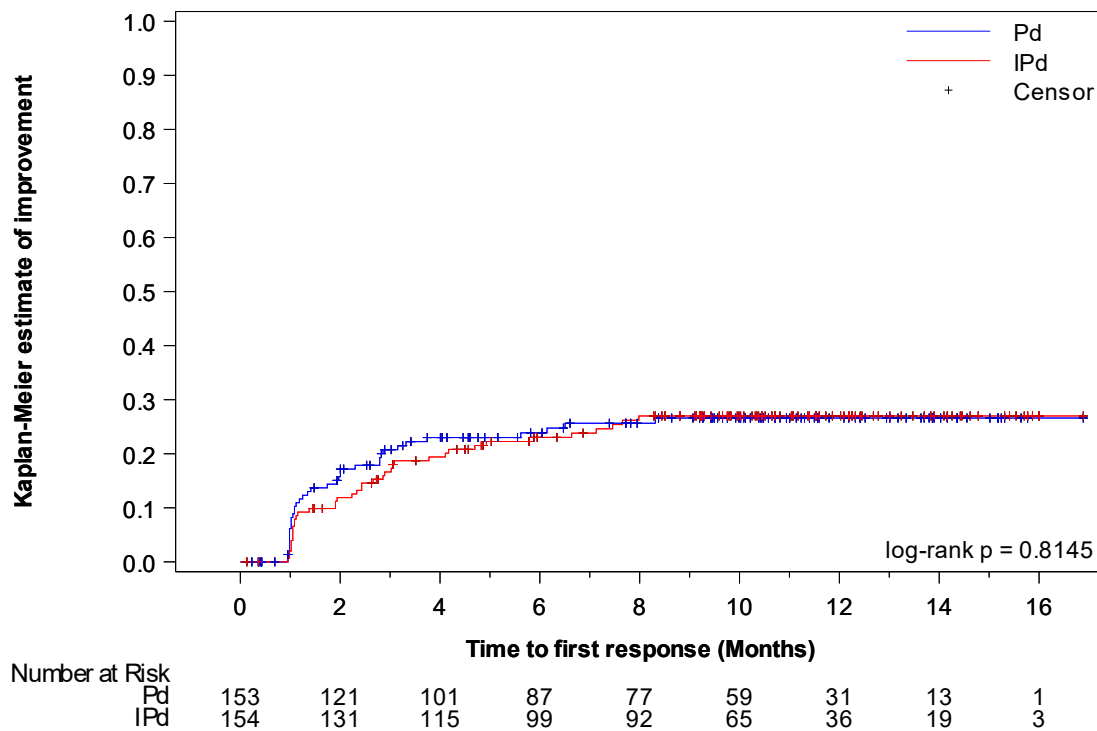


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

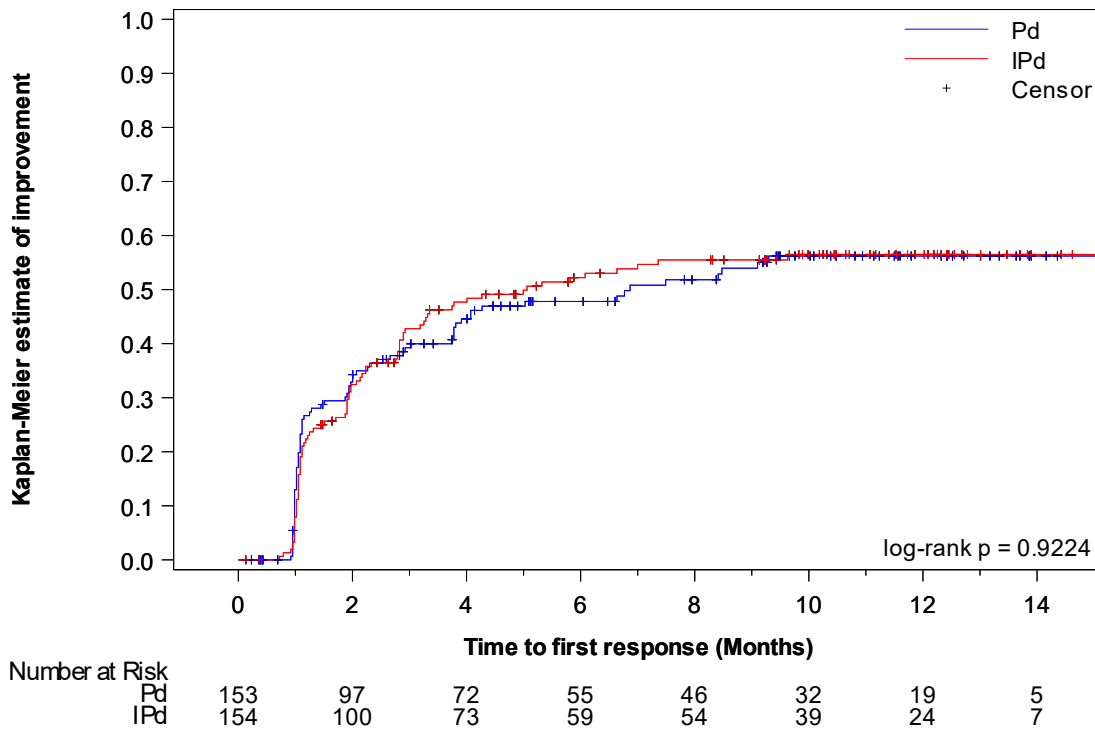


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 – Fatigue

IpD: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

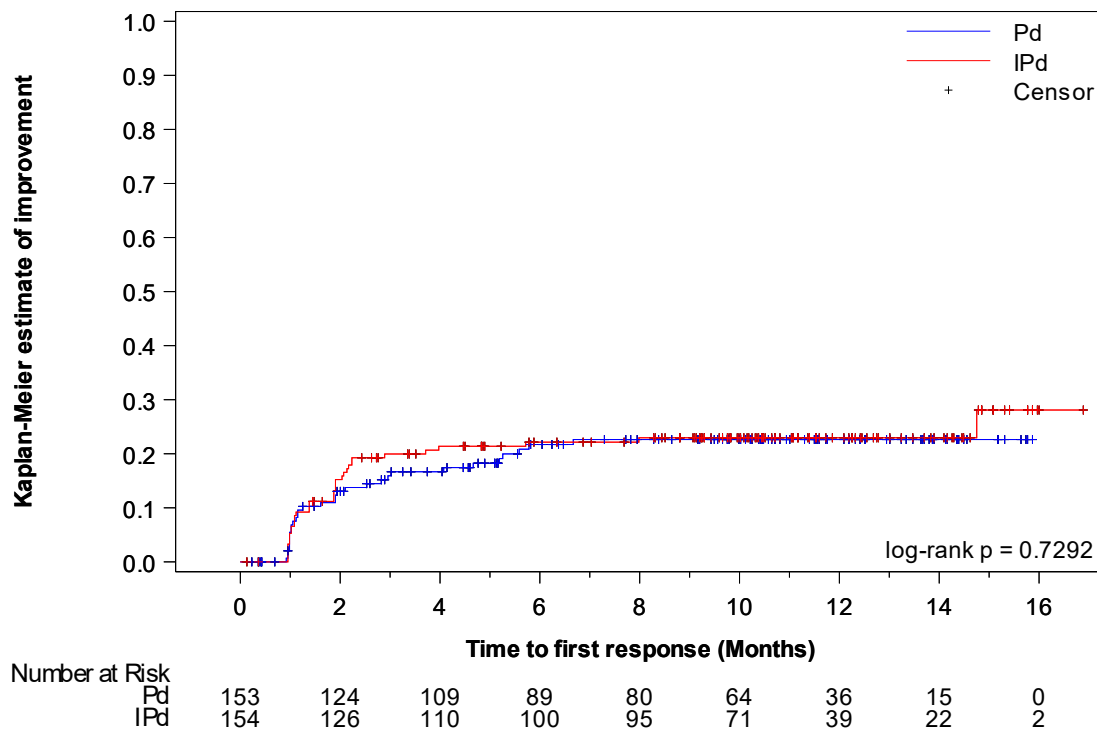


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

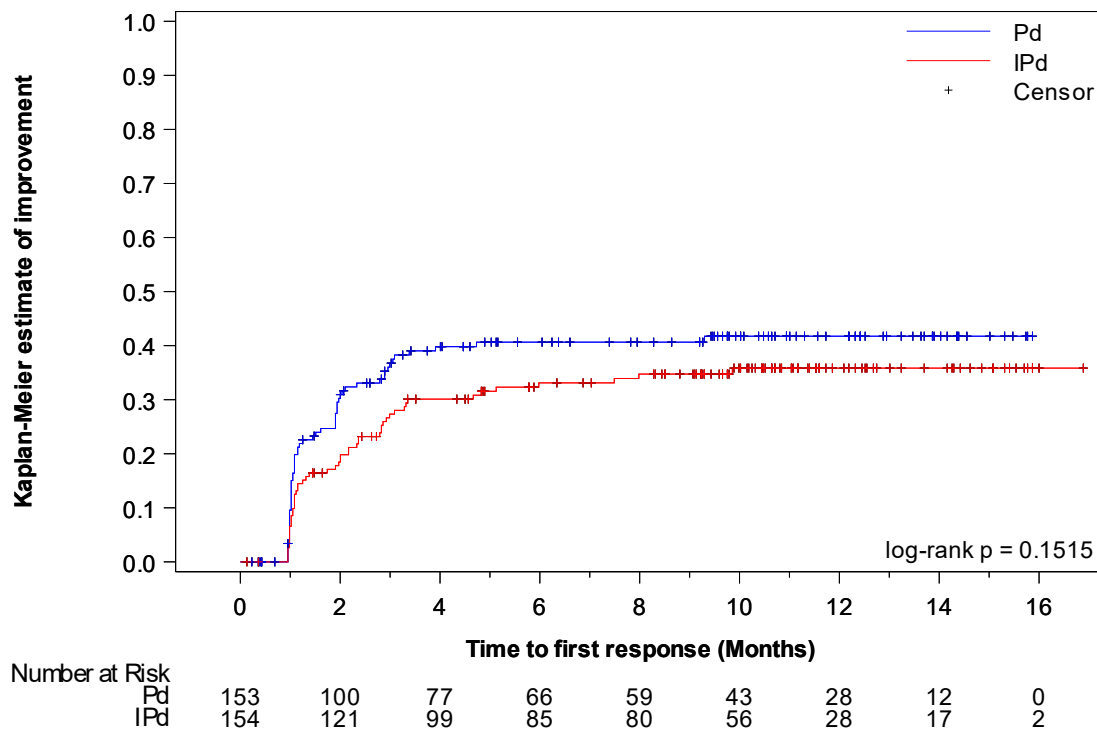


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 – Schlafstörungen

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

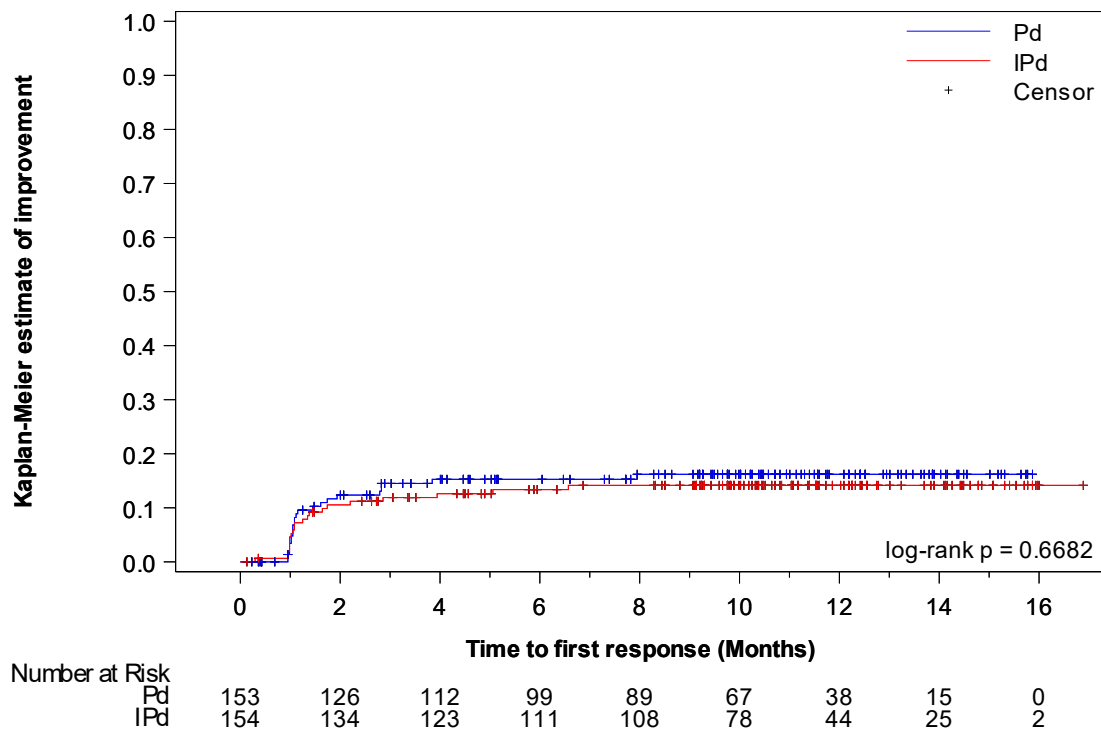


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

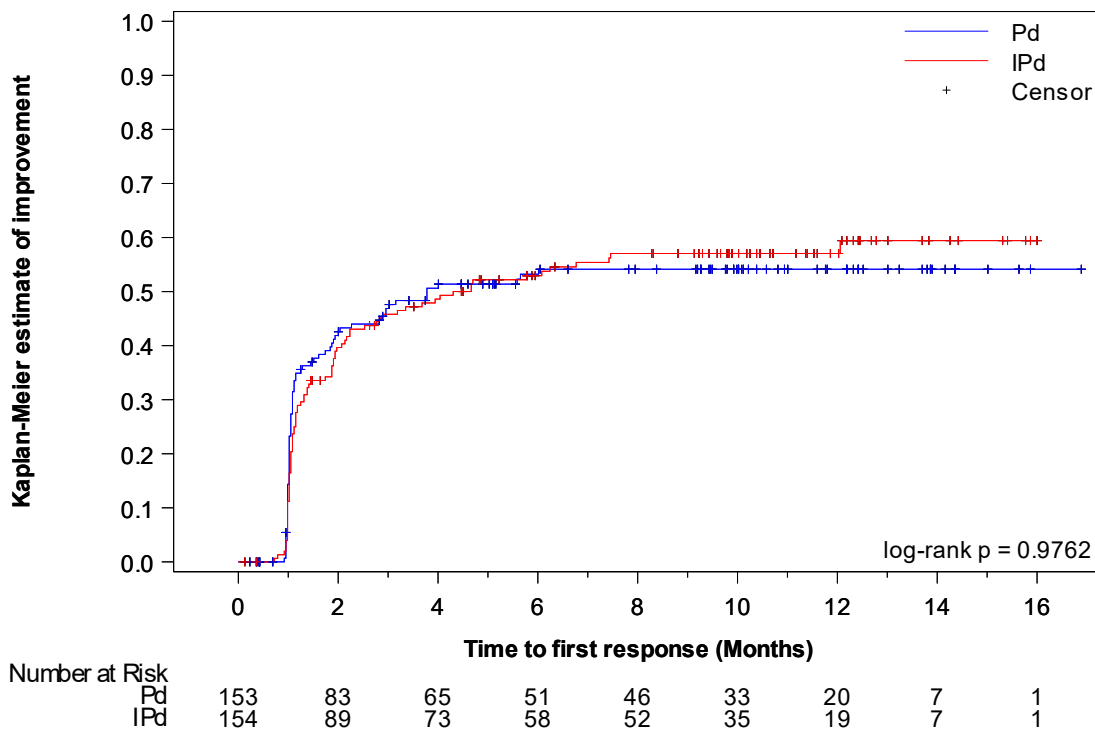


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 – Schmerzen

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte)

Endpunkt	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank-p-Wert ^e
Appetitverlust	24/154 (15,6)	NE [NE; NE]	17/153 (11,1)	NE [NE; NE]	1,28 [0,68; 2,38] 0,4436	0,4425
Obstipation	10/154 (6,5)	NE [NE; NE]	13/153 (8,5)	NE [NE; NE]	0,69 [0,30; 1,58] 0,3789	0,3762
Diarrhö	23/154 (14,9)	NE [NE; NE]	25/153 (16,3)	NE [NE; NE]	0,84 [0,48; 1,48] 0,5454	0,5454
Dyspnoe	15/154 (9,7)	NE [NE; NE]	16/153 (10,5)	NE [NE; NE]	0,83 [0,41; 1,68] 0,6041	0,6036

Fatigue	28/154 (18,2)	NE [NE; NE]	24/153 (15,7)	NE [NE; NE]	1,07 [0,62; 1,84] 0,8120	0,8116
Finanzielle Schwierigkeiten	19/154 (12,3)	NE [NE; NE]	12/153 (7,8)	NE [NE; NE]	1,46 [0,71; 3,01] 0,3063	0,3007
Schlafstörungen	29/154 (18,8)	NE [NE; NE]	35/153 (22,9)	NE [NE; NE]	0,71 [0,43; 1,16] 0,1654	0,1633
Übelkeit und Erbrechen	14/154 (9,1)	NE [NE; NE]	13/153 (8,5)	NE [NE; NE]	0,97 [0,46; 2,08] 0,9445	0,9445
Schmerzen	43/154 (27,9)	NE [14,55; NE]	34/153 (22,2)	NE [NE; NE]	1,21 [0,77; 1,90] 0,4118	0,4111

Datenschnitt: 11.10.2018

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis

b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population)

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI inkl. p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT. Tod wurde als Zensierung verwendet. Eine HR > 1 zeigt einen Vorteil für IPd an.

e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; Pd: Pomalidomid + Dexamethason; NE: not estimable (nicht berechenbar); RCT: Randomized Controlled Trial

Quelle: (Sanofi 2021a)

In der Gesamtschau der Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte der mittels EORTC QLQ-C30 erhobenen krankheitsbedingten Symptome zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 wurde für keinen Parameter ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen.

Der Punktschätzer liegt für die Parameter Appetitverlust, Fatigue, Finanzielle Schwierigkeiten und Schmerzen zugunsten der Dreifachkombination IPd.

Die nachfolgende Abbildung 4-33 bis Abbildung 4-41 geben die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für alle erfassten Symptomskalen wieder.

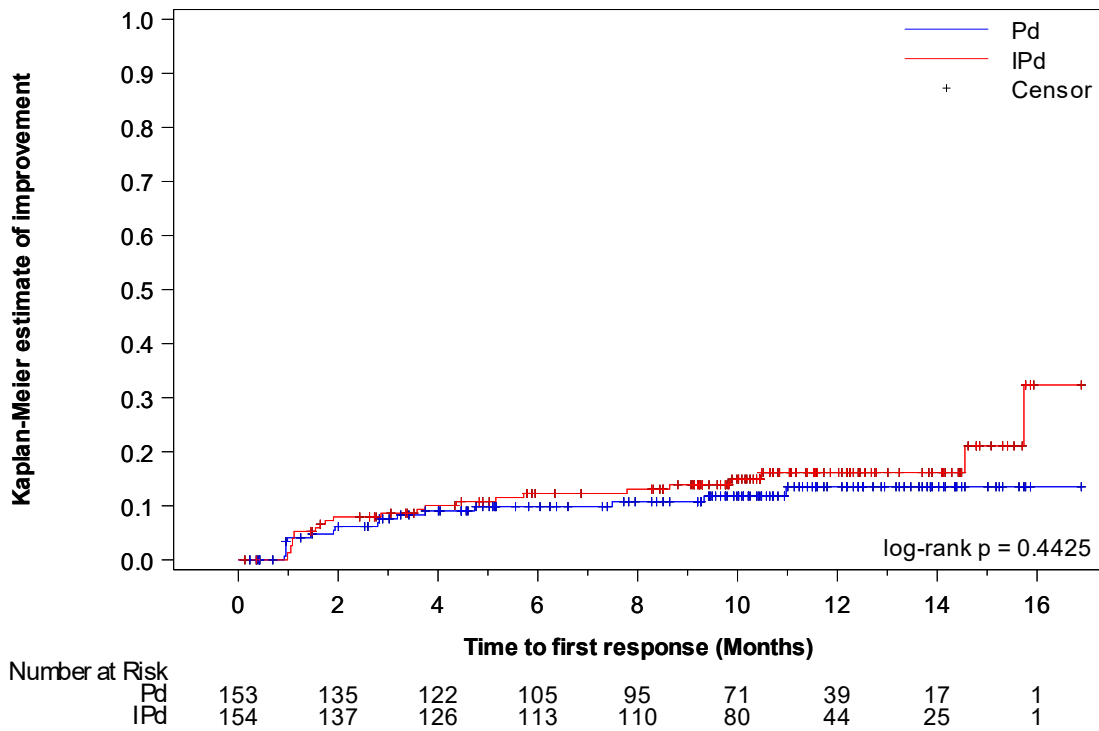


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

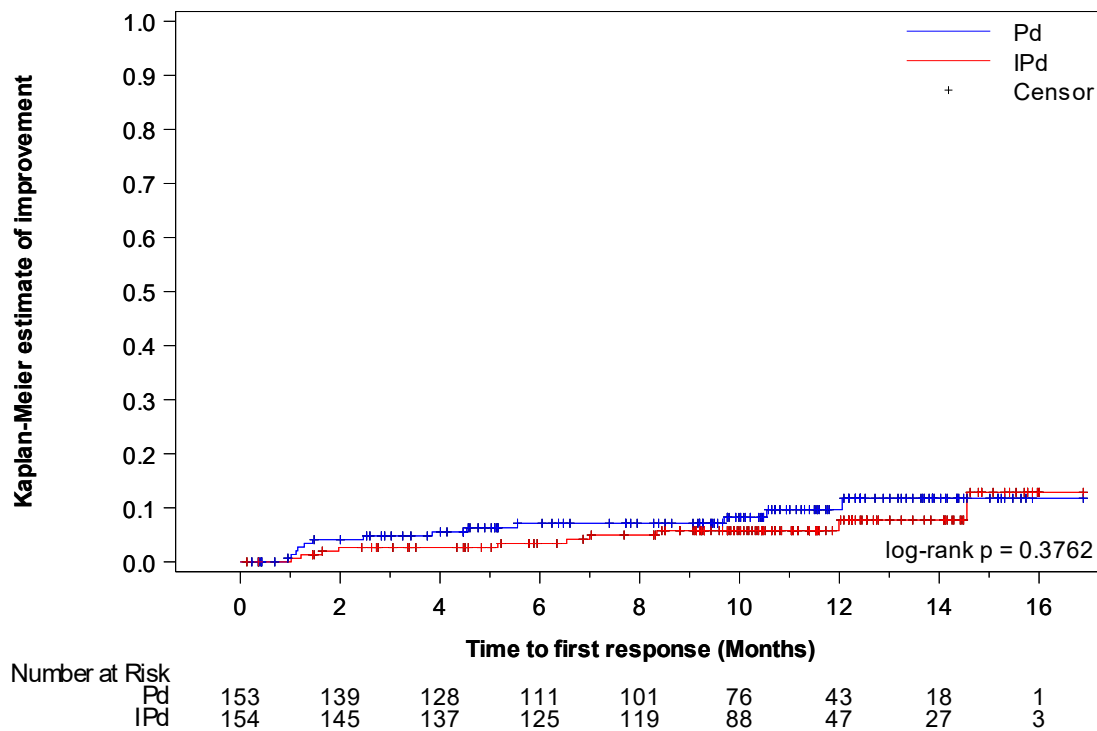


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der EORTC QLQ-C30 – Obstipation

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

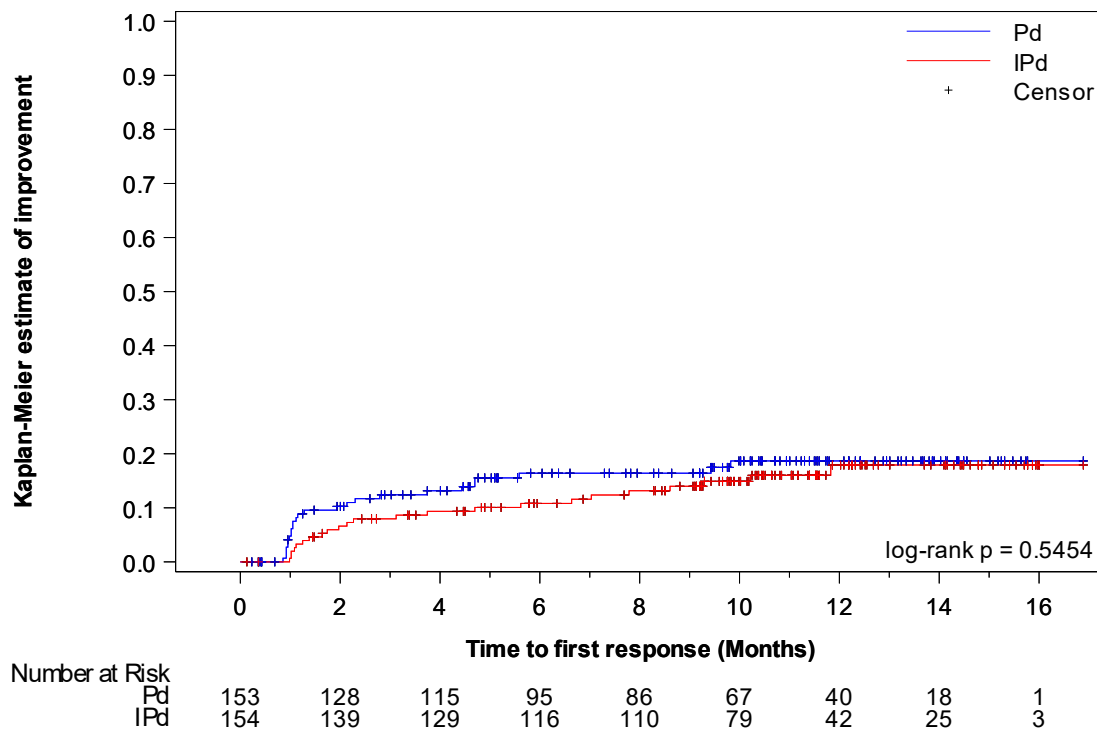


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der EORTC QLQ-C30 – Diarrhö

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

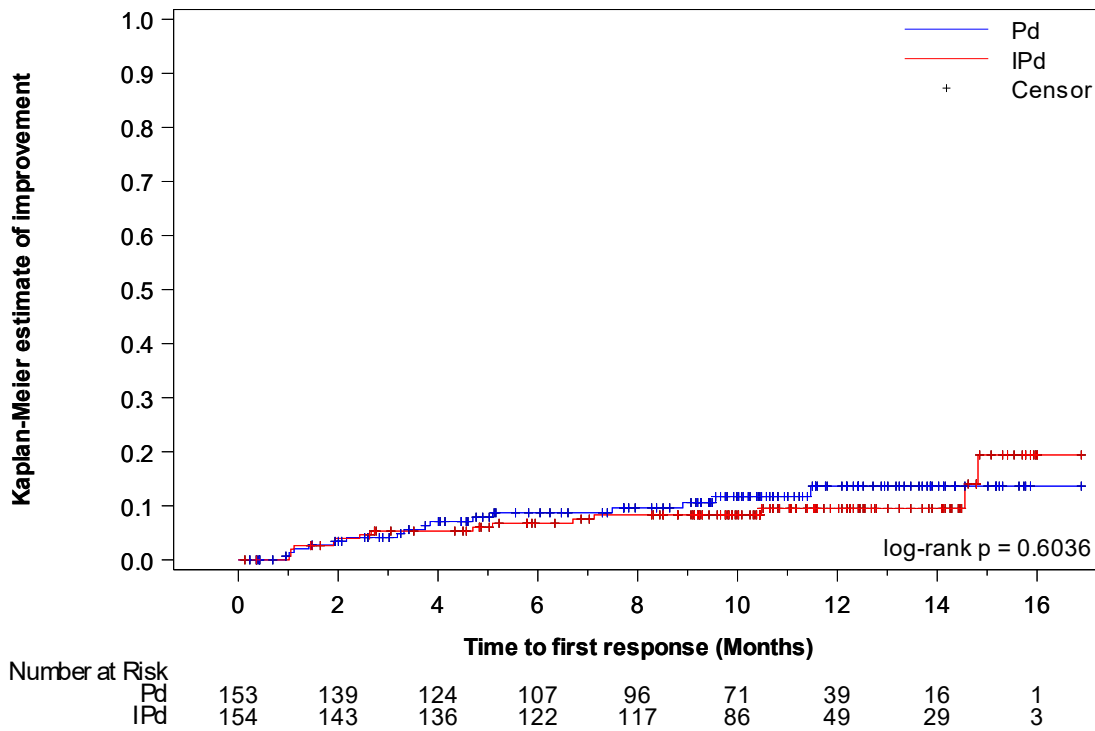


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

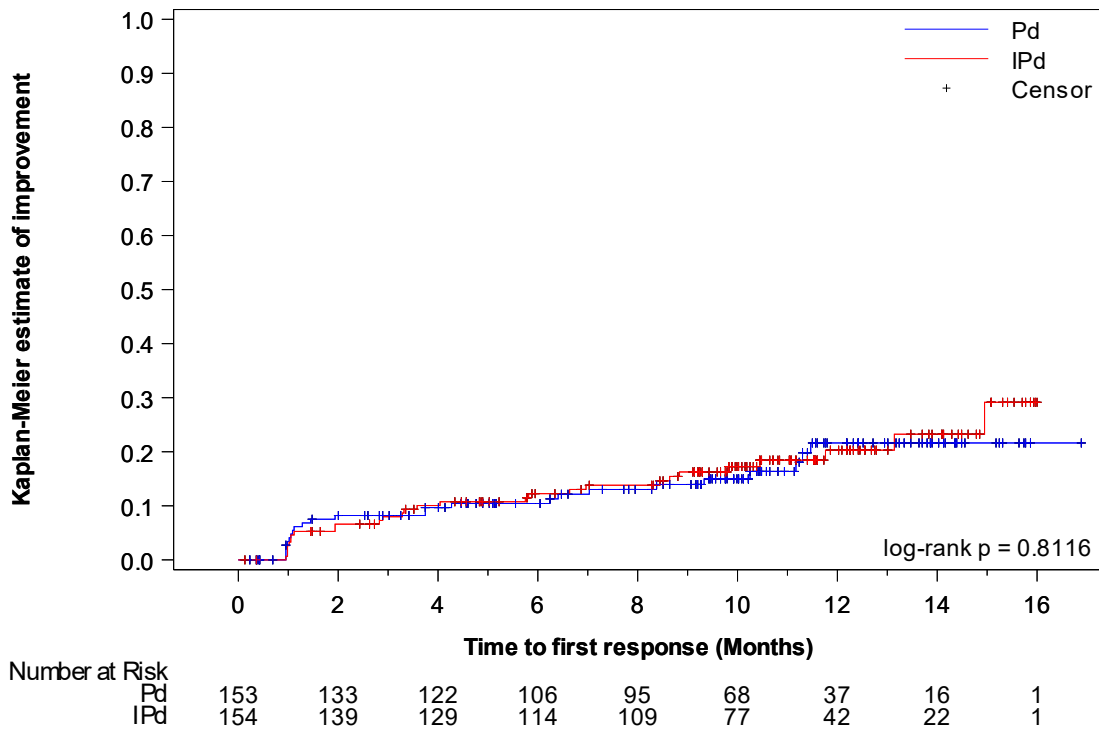


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der EORTC QLQ-C30 – Fatigue

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

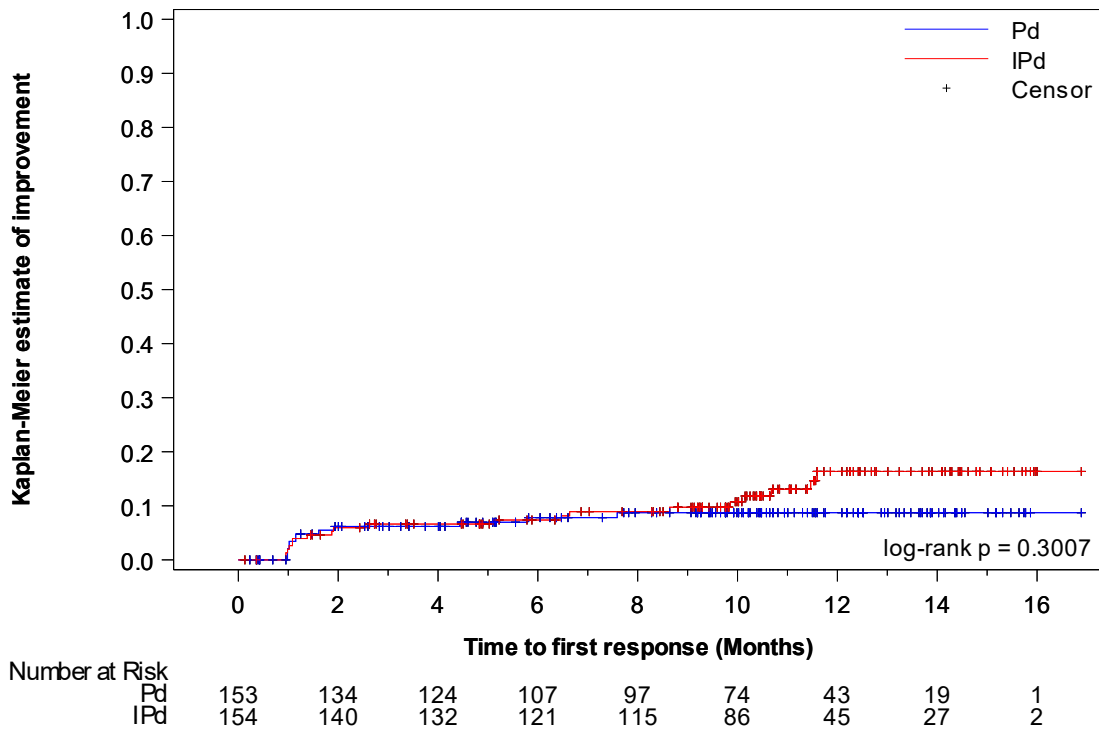


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

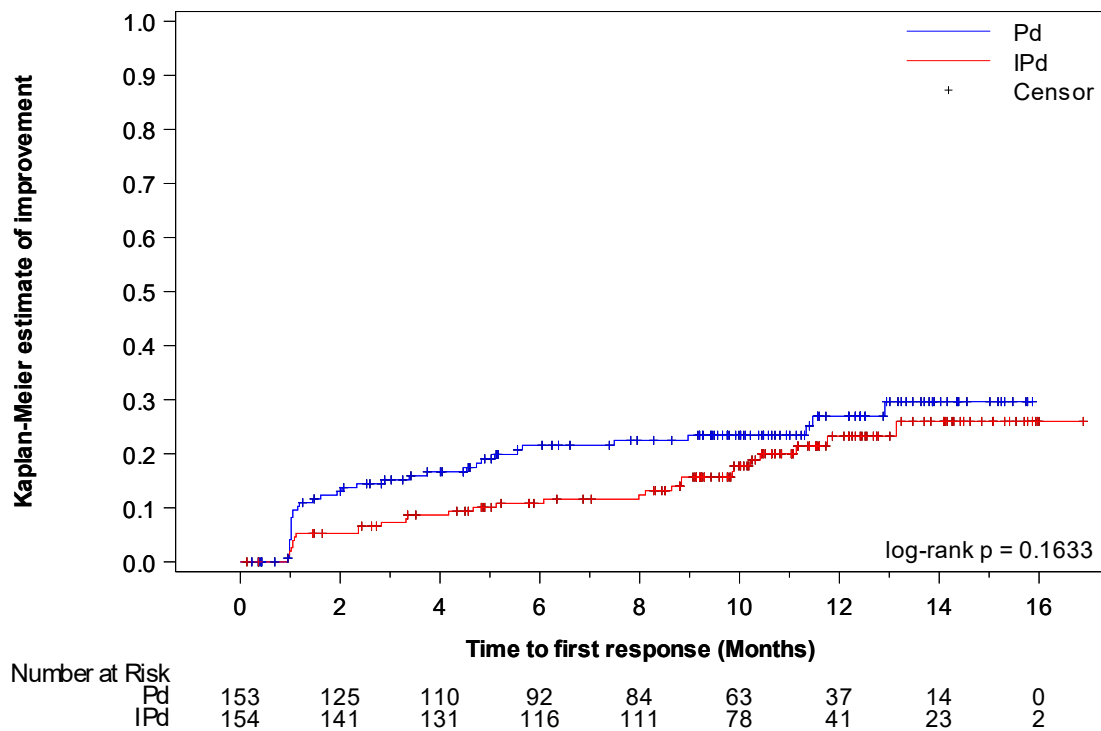


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der EORTC QLQ-C30 – Schlafstörungen

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

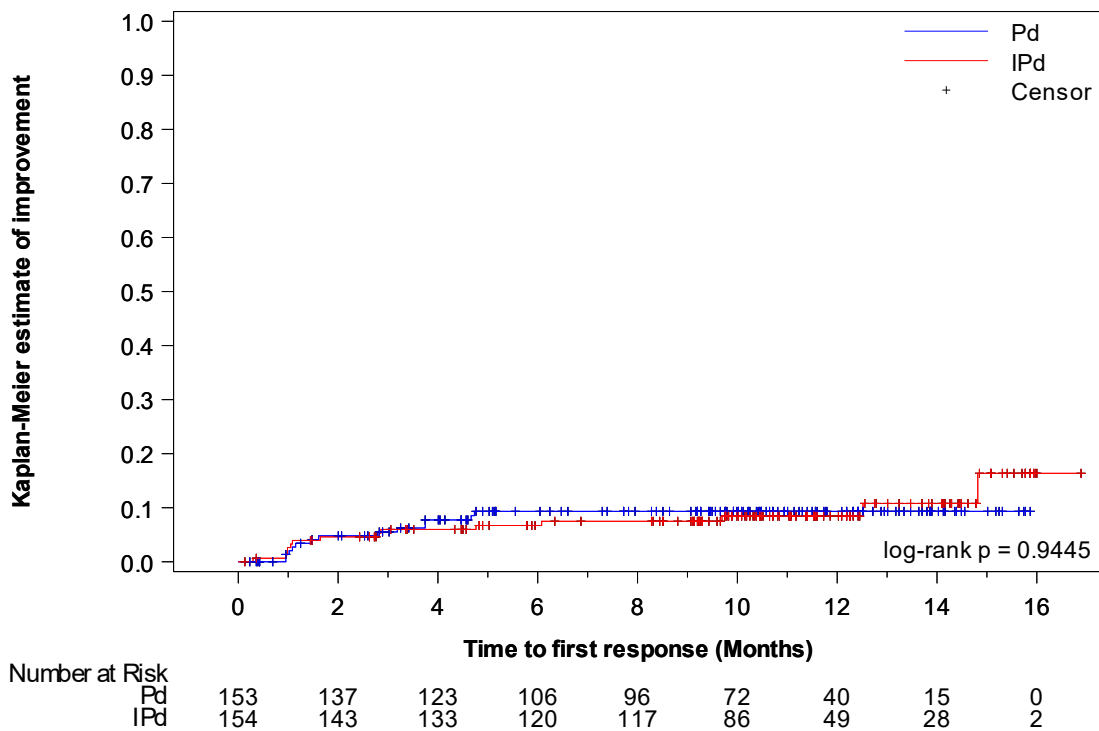


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

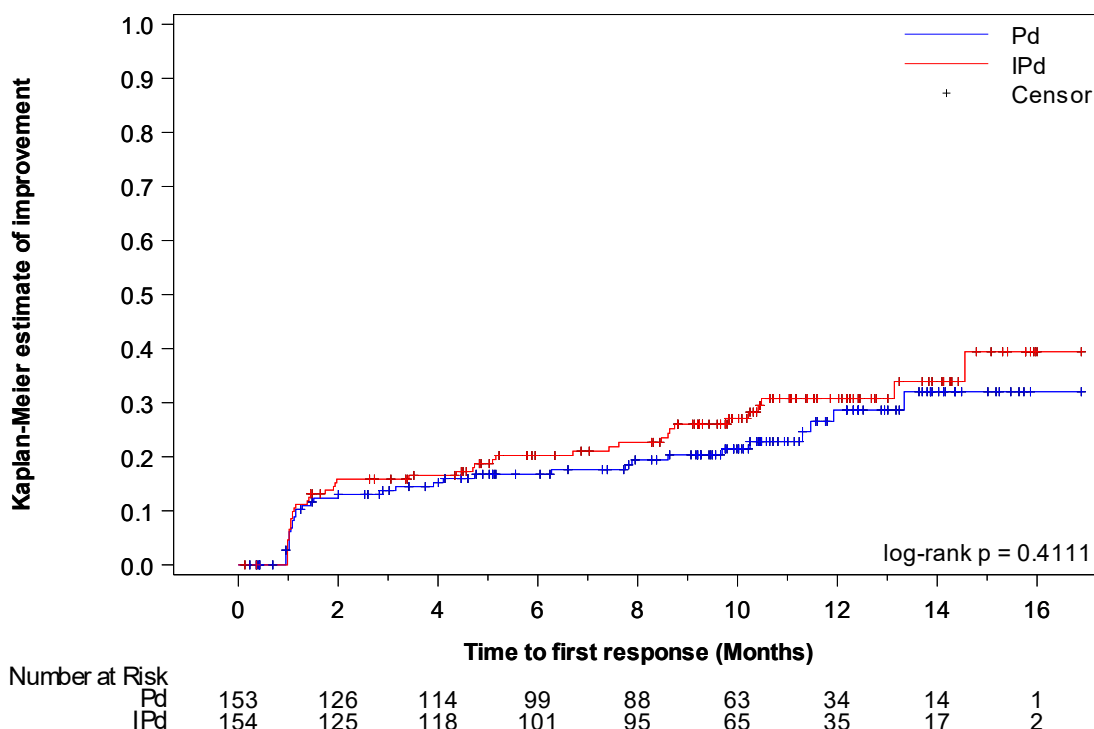


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der EORTC QLQ-C30 – Schmerzen

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

Tabelle 4-35: MMRM-Analyse der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

	IPd				Pd				IPd vs. Pd	
	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	LS-Mean CFB Differenz [95 %-KI]; p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI] ^f
Appetitverlust										
Baseline	154	15,51 (23,95)	144	NE	153	15,26 (24,99)	142	NE	NE	NE
Zyklus 2	154	18,08 (24,99)	142	3,31 (1,78)	153	13,28 (22,66)	128	-1,13 (1,83)	4,43 [-0,57; 9,43] 0,0824	0,21 [-0,03; 0,45]
Zyklus 3	154	14,95 (22,89)	136	0,93 (1,82)	153	14,37 (24,56)	116	-0,36 (1,94)	1,29 [-3,91; 6,50] 0,6265	0,06 [-0,19; 0,31]
Zyklus 4	154	12,70 (20,16)	126	-1,57 (1,87)	153	13,46 (25,66)	104	-1,07 (2,05)	-0,50 [-5,95; 4,94] 0,8570	-0,02 [-0,28; 0,24]

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

	IPd				Pd				IPd vs. Pd	
	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	LS-Mean CFB Differenz [95 %-KI]; p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI] ^f
Zyklus 5	154	12,98 (22,02)	113	-0,45 (1,97)	153	13,11 (19,86)	89	-1,52 (2,22)	1,07 [-4,74; 6,88] 0,7179	0,05 [-0,23; 0,33]
Zyklus 6	154	12,35 (20,17)	108	-2,25 (2,01)	153	9,70 (20,08)	79	-5,50 (2,34)	3,25 [-2,81; 9,31] 0,2925	0,16 [-0,13; 0,45]
Zyklus 7	154	13,80 (18,45)	99	-0,65 (2,10)	153	11,27 (21,78)	71	-2,38 (2,46)	1,73 [-4,61; 8,07] 0,5932	0,08 [-0,22; 0,39]
Zyklus 8	154	12,98 (19,63)	95	-1,68 (2,15)	153	9,68 (21,24)	62	-3,38 (2,63)	1,70 [-4,96; 8,37] 0,6159	0,08 [-0,24; 0,40]
Zyklus 9	154	11,85 (18,23)	90	-2,71 (2,21)	153	9,77 (24,19)	58	-1,82 (2,74)	-0,89 [-7,79; 6,01] 0,8005	-0,04 [-0,37; 0,29]
Zyklus 10	154	12,76 (21,45)	81	-0,84 (2,33)	153	10,12 (23,72)	56	-2,03 (2,80)	1,19 [-5,95; 8,33] 0,7436	0,06 [-0,28; 0,40]
Zyklus 11	154	12,39 (20,88)	78	-1,68 (2,39)	153	7,84 (15,76)	51	-5,08 (2,92)	3,40 [-4,00; 10,80] 0,3677	0,16 [-0,19; 0,51]
Zyklus 12	154	12,31 (21,71)	65	-2,07 (2,58)	153	6,06 (14,86)	44	-6,67 (3,14)	4,60 [-3,38; 12,58] 0,2581	0,22 [-0,16; 0,60]
Zyklus 13	154	13,73 (23,26)	51	-2,35 (2,89)	153	6,06 (13,06)	33	-7,03 (3,62)	4,69 [-4,39; 13,76] 0,3112	0,23 [-0,21; 0,67]
Zyklus 14	154	13,16 (21,28)	38	-2,55 (3,35)	153	13,04 (16,63)	23	-1,83 (4,27)	-0,72 [-11,37; 9,93] 0,8943	-0,04 [-0,55; 0,48]
Zyklus 15	154	12,35 (20,98)	27	-1,60 (4,00)	153	8,33 (14,91)	16	-7,90 (5,16)	6,31 [-6,50; 19,11] 0,3344	0,30 [-0,31; 0,92]
Zyklus 16	154	10,00 (15,67)	20	-6,12 (4,61)	153	11,11 (16,41)	12	-6,28 (5,82)	0,17 [-14,41; 14,74] 0,9820	0,01 (-0,70; 0,72)

	IPd				Pd				IPd vs. Pd	
	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	LS-Mean CFB Differenz [95 %-KI]; p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI] ^f
Zyklus 17	154	11,90 (21,11)	14	-2,41 (5,47)	153	13,33 (23,31)	10	-4,20 (6,35)	1,79 [-14,66; 18,24] 0,8310	0,09 [-0,72; 0,90]
Zyklus 18	154	3,70 (11,11)	9	NE	153	0,00 (0,00)	2	NE	NE	NE
Zyklus 19	154	5,56 (13,61)	6	NE	153	0,00 (NE)	1	NE	NE	NE
Obstipation										
Baseline	154	10,19 (20,59)	144	NE	153	11,03 (23,73)	142	NE	NE	NE
Zyklus 2	154	14,08 (23,59)	142	4,30 (1,89)	153	18,23 (27,39)	128	8,46 (1,94)	-4,16 [-9,47; 1,15] 0,1245	-0,19 [-0,43; 0,05]
Zyklus 3	154	16,42 (25,98)	136	6,64 (1,92)	153	21,26 (29,94)	116	10,87 (2,04)	-4,23 [-9,73; 1,28] 0,1322	-0,19 [-0,44; 0,06]
Zyklus 4	154	17,20 (27,24)	126	6,31 (1,98)	153	18,91 (28,54)	104	9,54 (2,16)	-3,23 [-8,98; 2,52] 0,2705	-0,15 [-0,41; 0,11]
Zyklus 5	154	14,75 (24,78)	113	4,82 (2,08)	153	17,60 (23,62)	89	7,13 (2,33)	-2,31 [-8,43; 3,81] 0,4598	-0,10 [-0,38; 0,17]
Zyklus 6	154	13,89 (21,92)	108	4,02 (2,13)	153	21,52 (27,75)	79	10,18 (2,47)	-6,17 [-12,56; 0,23] 0,0587	-0,28 [-0,57; 0,01]
Zyklus 7	154	14,81 (21,94)	99	4,19 (2,22)	153	16,43 (24,48)	71	5,96 (2,59)	-1,77 [-8,46; 4,92] 0,6044	-0,08 [-0,38; 0,22]
Zyklus 8	154	12,98 (20,80)	95	1,90 (2,28)	153	17,74 (22,47)	62	8,05 (2,77)	-6,14 [-13,17; 0,88] 0,0866	-0,28 [-0,60; 0,04]
Zyklus 9	154	12,59 (22,11)	90	3,03 (2,34)	153	18,39 (27,34)	58	7,37 (2,89)	-4,34 [-11,63; 2,95] 0,2432	-0,20 [-0,53; 0,13]
Zyklus 10	154	12,35 (24,41)	81	2,39 (2,46)	153	17,86 (31,76)	56	6,00 (2,96)	-3,60 [-11,15; 3,94] 0,3486	-0,16 [-0,50; 0,18]

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

	IPd				Pd				IPd vs. Pd	
	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	LS-Mean CFB Differenz [95 %-KI]; p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI] ^f
Zyklus 11	154	11,11 (20,57)	78	0,38 (2,52)	153	16,34 (24,38)	51	7,08 (3,09)	-6,70 [-14,52; 1,12] 0,0930	-0,30 [-0,65; 0,05]
Zyklus 12	154	16,92 (22,14)	65	6,41 (2,72)	153	15,15 (23,24)	44	2,71 (3,31)	3,71 [-4,69; 12,10] 0,3863	0,17 [-0,21; 0,55]
Zyklus 13	154	15,69 (24,36)	51	3,75 (3,03)	153	18,18 (23,70)	33	3,93 (3,78)	-0,19 [-9,69; 9,31] 0,9692	-0,01 [-0,45; 0,43]
Zyklus 14	154	13,16 (23,94)	38	0,37 (3,50)	153	15,94 (22,18)	23	2,13 (4,45)	-1,75 [-12,86; 9,35] 0,7569	-0,08 [-0,60; 0,44]
Zyklus 15	154	12,35 (22,92)	27	-0,26 (4,16)	153	16,67 (14,34)	16	-0,37 (5,36)	0,11 [-13,20; 13,42] 0,9867	0,01 [-0,61; 0,62]
Zyklus 16	154	13,33 (25,13)	20	-0,23 (4,80)	153	19,44 (22,29)	12	5,86 (6,07)	-6,09 [-21,26; 9,09] 0,4315	-0,29 [-1,00; 0,43]
Zyklus 17	154	14,29 (17,12)	14	5,39 (5,64)	153	10,00 (16,10)	10	-0,71 (6,61)	6,10 [-10,95; 23,16] 0,4828	0,29 [-0,52; 1,10]
Zyklus 18	154	7,41 (22,22)	9	NE	153	16,67 (23,57)	2	NE	NE	NE
Zyklus 19	154	5,56 (13,61)	6	NE	153	0,00 (NE)	1	NE	NE	NE
Diarrhö										
Baseline	154	11,81 (22,81)	144	NE	153	13,15 (21,73)	142	NE	NE	NE
Zyklus 2	154	12,21 (21,55)	142	0,09 (1,51)	153	10,42 (20,81)	128	-2,08 (1,56)	2,16 [-2,10; 6,42] 0,3199	0,12 [-0,12; 0,36]
Zyklus 3	154	8,82 (19,13)	136	-2,63 (1,55)	153	8,33 (18,06)	116	-4,08 (1,65)	1,46 [-2,99; 5,90] 0,5203	0,08 [-0,17; 0,33]

	IPd				Pd				IPd vs. Pd	
	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	LS-Mean CFB Differenz [95 %-KI]; p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI] ^f
Zyklus 4	154	5,29 (14,24)	126	-7,05 (1,60)	153	7,69 (17,52)	104	-4,55 (1,75)	2,49 [-7,14; 2,15] 0,2925	-0,14 [-0,40; 0,12]
Zyklus 5	154	8,55 (19,30)	113	-3,87 (1,68)	153	7,12 (14,63)	89	-6,07 (1,89)	2,19 [-2,77; 7,16] 0,3862	0,12 [-0,16; 0,40]
Zyklus 6	154	12,65 (23,11)	108	-1,15 (1,72)	153	5,91 (14,87)	79	-7,02 (2,00)	5,87 [0,70; 11,04] 0,0261	0,33 [0,04; 0,62]
Zyklus 7	154	9,43 (18,47)	99	-2,80 (1,79)	153	7,04 (14,82)	71	-5,65 (2,10)	2,86 [-2,56; 8,27] 0,3010	0,16 [-0,14; 0,47]
Zyklus 8	154	8,77 (18,33)	95	-3,43 (1,84)	153	9,68 (17,48)	62	-3,35 (2,25)	-0,08 [-5,77; 5,61] 0,9781	0,00 [-0,32; 0,31]
Zyklus 9	154	10,37 (20,39)	90	-2,91 (1,89)	153	8,05 (19,05)	58	-4,19 (2,33)	1,28 [-4,61; 7,16] 0,6709	0,07 [-0,26; 0,40]
Zyklus 10	154	8,64 (18,84)	81	-3,35 (1,99)	153	8,93 (19,58)	56	-4,06 (2,38)	0,72 [-5,37; 6,80] 0,8177	0,04 [-0,30; 0,38]
Zyklus 11	154	11,54 (20,69)	78	-0,23 (2,04)	153	7,84 (15,76)	51	-4,80 (2,49)	4,57 [-1,75; 10,88] 0,1564	0,25 [-0,10; 0,61]
Zyklus 12	154	10,26 (17,60)	65	-1,45 (2,20)	153	9,85 (19,79)	44	-2,24 (2,68)	0,80 [-6,02; 7,61] 0,8185	0,04 [-0,34; 0,43]
Zyklus 13	154	11,76 (24,79)	51	-1,22 (2,47)	153	6,06 (15,49)	33	-5,05 (3,09)	3,83 [-3,93; 11,59] 0,3335	0,22 [-0,22; 0,66]
Zyklus 14	154	7,89 (21,13)	38	-5,90 (2,87)	153	4,35 (11,48)	23	-6,99 (3,66)	1,09 [-8,03; 10,21] 0,8142	0,06 [-0,46; 0,58]
Zyklus 15	154	7,41 (16,88)	27	-6,27 (3,43)	153	12,50 (23,96)	16	0,31 (4,42)	-6,59 [-17,56; 4,39] 0,2393	-0,37 [-0,99; 0,25]
Zyklus 16	154	5,00 (12,21)	20	-9,60 (3,95)	153	16,67 (26,59)	12	5,87 (4,98)	-15,48 [-27,95; -	-0,88 [-1,59; -0,17]

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

	IPd				Pd				IPd vs. Pd	
	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	LS-Mean CFB Differenz [95 %-KI]; p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI] ^f
									3,00] 0,0151	
Zyklus 17	154	11,90 (21,11)	14	-0,06 (4,70)	153	10,00 (16,10)	10	-0,42 (5,44)	0,36 [-13,74; 14,46] 0,9600	0,02 [-0,79; 0,83]
Zyklus 18	154	11,11 (33,33)	9	NE	153	16,67 (23,57)	2	NE	NE	NE
Zyklus 19	154	5,56 (13,61)	6	NE	153	0,00 (NE)	1	NE	NE	NE
Dyspnoe										
Baseline	154	18,52 (24,55)	144	NE	153	21,13 (26,77)	142	NE	NE	NE
Zyklus 2	154	25,35 (26,61)	142	7,08 (2,00)	153	22,40 (2,19)	128	2,79 (2,06)	4,29 [-1,35; 9,93] 0,1357	0,18 [-0,06; 0,42]
Zyklus 3	154	25,74 (27,51)	136	7,67 (2,04)	153	27,59 (24,79)	116	7,68 (2,17)	0,01 [-5,85; 5,82] 0,9963	0,00 [-0,25; 0,25]
Zyklus 4	154	24,60 (26,73)	126	6,77 (2,10)	153	22,76 (25,13)	104	4,05 (2,29)	2,72 [-3,38; 8,81] 0,3820	0,12 [-0,14; 0,38]
Zyklus 5	154	20,94 (24,88)	113	3,17 (2,20)	153	24,72 (22,77)	89	4,68 (2,47)	-1,52 [-8,00; 4,97] 0,6466	-0,06 [-0,34; 0,21]
Zyklus 6	154	24,69 (25,52)	108	6,45 (2,26)	153	22,36 (23,09)	79	1,32 (2,61)	5,13 [-1,64; 11,90] 0,1375	0,22 [-0,07; 0,51]
Zyklus 7	154	21,89 (25,71)	99	2,58 (2,35)	153	26,29 (26,38)	71	6,56 (2,75)	-3,98 [-11,07; 3,11] 0,2713	-0,17 [-0,48; 0,13]
Zyklus 8	154	21,40 (23,38)	95	1,92 (2,41)	153	24,73 (24,84)	62	4,85 (2,93)	-2,92 [-10,37; 4,52] 0,4413	-0,13 [-0,44; 0,19]
Zyklus 9	154	24,44 (26,35)	90	4,06 (2,48)	153	23,56 (26,50)	58	4,28 (3,06)	-0,23 [-7,95; 7,50] 0,9541	-0,01 [-0,34; 0,32]
Zyklus 10	154	27,98	81	9,35 (2,60)	153	22,02	56	2,69 (3,13)	6,66 [-1,34;	0,28

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

	IPd				Pd				IPd vs. Pd	
	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	LS-Mean CFB Differenz [95 %-KI]; p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI] ^f
		(26,59)				(26,42)			14,65] 0,1026	[-0,06; 0,62]
Zyklus 11	154	28,21 (27,43)	78	8,21 (2,67)	153	21,57 (21,93)	51	1,12 (3,27)	7,10 [-1,20; 15,39] 0,0934	0,30 [-0,05; 0,65]
Zyklus 12	154	24,62 (27,18)	65	5,61 (2,88)	153	25,76 (26,77)	44	3,24 (3,50)	2,36 [-6,53; 11,26] 0,6020	0,10 [-0,28; 0,48]
Zyklus 13	154	24,18 (28,35)	51	3,66 (3,20)	153	27,27 (28,20)	33	5,53 (4,00)	-1,86 [-11,91; 8,18] 0,7159	-0,08 [-0,52; 0,36]
Zyklus 14	154	25,44 (26,21)	38	5,51 (3,69)	153	27,54 (23,89)	23	6,96 (4,70)	-1,45 [-13,18; 10,27] 0,8081	-0,06 [-0,58; 0,45]
Zyklus 15	154	20,99 (18,83)	27	4,75 (4,39)	153	25,00 (31,03)	16	5,08 (5,65)	-0,33 [-14,37; 13,72] 0,9633	-0,01 [-0,63; 0,60]
Zyklus 16	154	25,00 (21,29)	20	6,68 (5,06)	153	27,78 (23,92)	12	5,10 (6,40)	1,59 [-14,43; 17,60] 0,8461	0,07 [-0,64; 0,78]
Zyklus 17	154	16,67 (21,68)	14	0,80 (5,94)	153	13,33 (17,21)	10	-3,84 (6,97)	4,64 [-13,33; 22,61] 0,6127	0,21 [-0,60; 1,02]
Zyklus 18	154	18,52 (17,57)	9	NE	153	33,33 (47,14)	2	NE	NE	NE
Zyklus 19	154	16,67 (18,26)	6	NE	153	33,33 (NE)	1	NE	NE	NE
Fatigue										
Baseline	154	35,03 (23,99)	144	NE	153	37,95 (25,36)	142	NE	NE	NE
Zyklus 2	154	39,59 (24,02)	142	3,92 (1,61)	153	36,55 (25,83)	128	0,92 (1,66)	3,00 [-1,54; 7,54] 0,1955	0,16 [-0,08; 0,40]

	IPd				Pd				IPd vs. Pd	
	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	LS-Mean CFB Differenz [95 %-KI]; p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI] ^f
Zyklus 3	154	39,13 (23,85)	136	4,86 (1,64)	153	37,26 (24,49)	116	2,89 (1,75)	1,97 [-2,74; 6,68] 0,4121	0,10 [-0,14; 0,35]
Zyklus 4	154	36,33 (21,97)	126	1,88 (1,69)	153	38,03 (24,02)	104	4,19 (1,85)	-2,31 [-7,23; 2,61] 0,3575	-0,12 [-0,38; 0,14]
Zyklus 5	154	35,79 (21,61)	113	2,22 (1,78)	153	38,08 (24,15)	89	3,28 (2,00)	-1,06 [-6,30; 4,18] 0,6909	-0,06 [-0,33; 0,22]
Zyklus 6	154	32,82 (20,17)	108	-0,38 (1,82)	153	34,03 (21,60)	79	-0,30 (2,11)	-0,08 [-5,55; 5,39] 0,9766	0,00 [-0,29; 0,29]
Zyklus 7	154	35,80 (17,79)	99	2,52 (1,90)	153	36,62 (22,01)	71	2,78 (2,22)	-0,26 [-5,99; 5,47] 0,9284	-0,01 [-0,32; 0,29]
Zyklus 8	154	34,50 (21,10)	95	1,38 (1,95)	153	36,92 (23,36)	62	3,79 (2,37)	-2,41 [-8,43; 3,60] 0,4313	-0,13 [-0,45; 0,19]
Zyklus 9	154	34,44 (20,40)	90	0,84 (2,00)	153	35,82 (26,25)	58	2,10 (2,47)	-1,26 [-7,50; 4,98] 0,6919	-0,07 [-0,40; 0,26]
Zyklus 10	154	34,43 (21,63)	81	1,94 (2,11)	153	35,12 (24,14)	56	0,84 (2,53)	1,10 [-5,35; 7,55] 0,7371	0,06 (-0,28; 0,40)
Zyklus 11	154	36,32 (21,09)	78	2,75 (2,16)	153	35,08 (20,89)	51	0,80 (2,64)	1,95 [-4,74; 8,64] 0,5669	0,10 (-0,25; 0,45)
Zyklus 12	154	35,56 (21,89)	65	1,19 (2,33)	153	36,87 (26,77)	44	1,22 (2,83)	-0,03 [-7,22; 7,16] 0,9936	0,00 [-0,38; 0,38]
Zyklus 13	154	34,42 (22,36)	51	-0,05 (2,59)	153	29,29 (19,80)	33	-3,46 (3,24)	3,40 [-4,73; 11,54] 0,4121	0,18 [-0,25; 0,62]
Zyklus 14	154	35,96 (21,21)	38	1,04 (3,00)	153	29,47 (21,35)	23	-1,66 (3,82)	2,70 [-6,82; 12,23] 0,5776	0,15 [-0,37; 0,66]
Zyklus 15	154	32,92 (18,87)	27	-1,06 (3,57)	153	31,94 (19,82)	16	-2,06 (4,60)	1,00 [-10,43; 12,42] 0,8640	0,05 [-0,56; 0,67]

	IPd				Pd				IPd vs. Pd	
	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	LS-Mean CFB Differenz [95 %-KI]; p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI] ^f
Zyklus 16	154	35,00 (16,23)	20	-1,38 (4,12)	153	37,96 (23,43)	12	5,25 (5,20)	-6,63 [-19,64; 6,39] 0,3183	-0,36 [-1,07; 0,35]
Zyklus 17	154	34,92 (18,42)	14	0,51 (4,85)	153	32,22 (21,88)	10	2,34 (5,67)	-1,83 [-16,47; 12,80] 0,8059	-0,10 [-0,91; 0,71]
Zyklus 18	154	34,57 (15,16)	9	NE	153	22,22 (0,00)	2	NE	NE	NE
Zyklus 19	154	44,44 (18,59)	6	NE	153	11,11 (NE)	1	NE	NE	NE
Finanzielle Schwierigkeiten										
Baseline	154	13,43 (22,41)	144	NE	153	14,32 (23,95)	142	NE	NE	NE
Zyklus 2	154	16,67 (23,74)	142	3,04 (1,77)	153	15,63 (25,76)	128	0,92 (1,83)	2,12 [-2,88; 7,12] 0,4060	0,10 [-0,14; 0,34]
Zyklus 3	154	13,24 (20,40)	136	0,03 (1,81)	153	15,23 (23,83)	116	1,61 (1,91)	-1,58 [-6,74; 3,58] 0,5482	-0,08 [-0,32; 0,17]
Zyklus 4	154	13,76 (21,20)	126	1,40 (1,86)	153	14,74 (22,19)	104	1,15 (2,02)	0,25 [-5,13; 5,63] 0,9280	0,01 [-0,25; 0,27]
Zyklus 5	154	11,50 (21,26)	113	-1,31 (1,94)	153	15,36 (24,65)	89	0,87 (2,17)	-2,18 [-7,90; 3,54] 0,4546	-0,11 [-0,38; 0,17]
Zyklus 6	154	12,35 (21,66)	108	-0,35 (2,00)	153	15,61 (27,13)	79	1,71 (2,30)	-2,06 [-8,03; 3,92] 0,4997	-0,10 [-0,39; 0,19]
Zyklus 7	154	13,47 (22,92)	99	0,40 (2,08)	153	12,21 (21,26)	71	-1,82 (2,42)	2,22 [-4,04; 8,48] 0,4867	0,11 [-0,20; 0,41]
Zyklus 8	154	13,68 (22,01)	95	0,56 (2,13)	153	15,59 (23,93)	62	1,40 (2,58)	-0,84 [-7,41; 5,73] 0,8011	-0,04 [-0,36; 0,28]
Zyklus 9	154	13,70 (21,72)	90	0,44 (2,19)	153	17,82 (25,14)	58	3,96 (2,70)	-3,52 [-10,34; 3,30] 0,3112	-0,17 [-0,50; 0,16]

	IPd				Pd				IPd vs. Pd	
	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	LS-Mean CFB Differenz [95 %-KI]; p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI] ^f
Zyklus 10	154	10,70 (20,29)	81	-3,36 (2,30)	153	13,10 (22,63)	56	-1,32 (2,77)	-2,04 [-9,10; 5,01] 0,5700	-0,10 [-0,44; 0,24]
Zyklus 11	154	15,81 (23,86)	78	1,71 (2,36)	153	15,69 (25,26)	51	0,20 (2,89)	1,51 [-5,81; 8,83] 0,6862	0,07 [-0,28; 0,42]
Zyklus 12	154	13,33 (22,67)	65	-0,65 (2,53)	153	20,45 (27,10)	44	5,25 (3,08)	-5,90 [-13,73; 1,93] 0,1397	-0,29 [-0,67; 0,09]
Zyklus 13	154	12,42 (21,04)	51	-0,43 (2,81)	153	12,12 (21,76)	33	-2,43 (3,50)	2,00 [-6,81; 10,81] 0,6558	0,10 [-0,34; 0,54]
Zyklus 14	154	15,79 (22,91)	38	1,03 (3,23)	153	14,49 (24,26)	23	3,66 (4,11)	-2,63 [-12,89; 7,62] 0,6146	-0,13 [-0,65; 0,38]
Zyklus 15	154	13,58 (16,69)	27	0,64 (3,83)	153	18,75 (29,74)	16	3,52 (4,93)	-2,88 [-15,12; 9,36] 0,6447	-0,15 [-0,76; 0,47]
Zyklus 16	154	15,00 (17,01)	20	1,88 (4,42)	153	25,00 (32,18)	12	6,84 (5,59)	-4,96 [-18,93; 9,02] 0,4867	-0,25 [-0,96; 0,46]
Zyklus 17	154	14,29 (17,12)	14	0,25 (5,15)	153	16,67 (17,57)	10	-0,95 (6,08)	1,20 [-14,45; 16,84] 0,8807	0,06 [-0,75; 0,87]
Zyklus 18	154	7,41 (14,70)	9	NE	153	16,67 (23,57)	2	NE	NE	NE
Zyklus 19	154	16,67 (18,26)	6	NE	153	0,00 (NE)	1	NE	NE	NE
Schlafstörungen										
Baseline	154	20,37 (26,77)	144	NE	153	27,46 (29,25)	142	NE	NE	NE
Zyklus 2	154	22,30 (24,38)	142	-0,05 (1,96)	153	23,96 (26,10)	128	-1,57 (2,02)	1,51 [-4,00; 7,03] 0,5907	0,07 [-0,17; 0,30]

	IPd				Pd				IPd vs. Pd	
	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	LS-Mean CFB Differenz [95 %-KI]; p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI] ^f
Zyklus 3	154	21,08 (24,95)	136	-1,54 (2,00)	153	22,41 (25,17)	116	-3,45 (2,13)	1,91 [-3,83; 7,65] 0,5139	0,08 [-0,17; 0,33]
Zyklus 4	154	22,22 (25,30)	126	-1,36 (2,06)	153	20,83 (27,16)	104	-5,48 (2,26)	4,12 [-1,88; 10,12] 0,1780	0,18 [-0,08; 0,44]
Zyklus 5	154	18,29 (23,57)	113	-4,26 (2,17)	153	27,34 (29,54)	89	-0,16 (2,44)	-4,10 [-10,50; 2,31] 0,2099	-0,18 [-0,46; 0,10]
Zyklus 6	154	20,99 (23,05)	108	-1,65 (2,22)	153	22,36 (27,59)	79	-4,20 (2,58)	2,56 [-4,11; 9,23] 0,4520	0,11 [-0,18; 0,40]
Zyklus 7	154	20,54 (22,69)	99	-2,60 (2,31)	153	21,13 (25,97)	71	-4,28 (2,71)	1,68 [-5,30; 8,67] 0,6364	0,07 [-0,23; 0,38]
Zyklus 8	154	20,35 (24,45)	95	-2,51 (2,37)	153	23,66 (25,88)	62	-1,28 (2,89)	-1,23 [-8,57; 6,11] 0,7420	-0,05 [-0,37; 0,27]
Zyklus 9	154	20,74 (22,11)	90	-1,58 (2,44)	153	21,26 (26,27)	58	-4,00 (3,01)	2,42 [-5,18; 10,02] 0,5329	0,10 [-0,22; 0,43]
Zyklus 10	154	18,52 (24,72)	81	-3,48 (2,56)	153	20,24 (25,17)	56	-5,14 (3,08)	1,65 [-6,21; 9,51] 0,6799	0,07 [-0,27; 0,41]
Zyklus 11	154	18,38 (23,20)	78	-4,34 (2,63)	153	19,61 (23,26)	51	-6,59 (3,22)	2,24 [-5,91; 10,40] 0,5894	0,10 [-0,26; 0,45]
Zyklus 12	154	19,49 (25,61)	65	-4,32 (2,84)	153	21,97 (24,84)	44	-4,32 (3,46)	0,00 [-8,78; 8,78] 0,9992	0,00 [-0,38; 0,38]
Zyklus 13	154	19,61 (23,26)	51	-5,06 (3,18)	153	23,23 (28,24)	33	-2,68 (3,98)	-2,38 [-12,37; 7,60] 0,6399	-0,10 [-0,54; 0,33]
Zyklus 14	154	21,93 (28,24)	38	-4,31 (3,68)	153	15,94 (19,77)	23	-6,96 (4,70)	2,66 [-9,06; 14,37] 0,6566	0,12 [-0,40; 0,63]

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

	IPd				Pd				IPd vs. Pd	
	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	LS-Mean CFB Differenz [95 %-KI]; p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI] ^f
Zyklus 15	154	23,46 (28,96)	27	-3,34 (4,40)	153	18,75 (27,13)	16	-7,24 (5,67)	3,90 [-10,18; 17,98] 0,5874	0,17 [-0,45; 0,79]
Zyklus 16	154	26,67 (29,81)	20	-2,47 (5,07)	153	13,89 (17,16)	12	-9,25 (6,40)	6,78 [-9,24; 22,80] 0,4067	0,30 [-0,41; 1,01]
Zyklus 17	154	26,19 (32,50)	14	-2,27 (6,02)	153	10,00 (16,10)	10	-15,32 (6,98)	13,05 [-5,03; 31,13] 0,1570	0,58 [-0,23; 1,39]
Zyklus 18	154	22,22 (33,33)	9	NE	153	16,67 (23,57)	2	NE	NE	NE
Zyklus 19	154	22,22 (27,22)	6	NE	153	0,00 (NE)	1	NE	NE	NE
Übelkeit und Erbrechen										
Baseline	154	4,17 (11,06)	144	NE	153	6,46 (15,36)	142	NE	NE	NE
Zyklus 2	154	6,10 (12,94)	142	0,89 (0,95)	153	5,34 (13,86)	128	0,18 (0,98)	0,71 [-1,97; 3,40] 0,6039	0,06 [-0,18; 0,30]
Zyklus 3	154	6,00 (14,15)	136	1,15 (0,98)	153	6,47 (14,03)	112	0,98 (1,04)	0,17 [-2,63; 2,97] 0,9052	0,02 [-0,23; 0,26]
Zyklus 4	154	4,50 (10,20)	126	-0,65 (1,01)	153	5,77 (11,32)	104	0,67 (1,10)	-1,33 [-4,26; 1,61] 0,3753	-0,12 [-0,38; 0,14]
Zyklus 5	154	4,72 (10,32)	113	0,17 (1,06)	153	5,24 (9,92)	89	-0,17 (1,20)	0,34 [-2,79; 3,47] 0,8314	0,03 [-0,25; 0,31]
Zyklus 6	154	4,94 (11,90)	108	-0,09 (1,08)	153	2,95 (7,90)	79	-2,19 (1,26)	2,10 [-1,16; 5,36] 0,2061	0,19 [-0,10; 0,48]
Zyklus 7	154	3,87 (8,53)	99	-1,23 (1,13)	153	4,46 (13,79)	71	-0,63 (1,32)	-0,60 [-4,01; 2,81] 0,7306	-0,05 [-0,36; 0,25]
Zyklus 8	154	4,21 (0,09)	95	-0,50 (1,16)	153	4,30 (12,78)	62	-1,04 (1,42)	0,54 [-3,05; 4,12] 0,7696	0,05 [-0,27; 0,37]

	IPd				Pd				IPd vs. Pd	
	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	LS-Mean CFB Differenz [95 %-KI]; p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI] ^f
Zyklus 9	154	3,70 (8,20)	90	-1,53 (1,19)	153	2,59 (6,09)	58	-2,28 (1,47)	0,75 [-2,96; 4,46] 0,6916	0,07 [-0,26; 0,40]
Zyklus 10	154	3,91 (9,23)	81	-1,02 (1,25)	153	3,57 (8,83)	56	-1,55 (1,50)	0,53 [-3,31; 4,37] 0,7865	0,05 [-0,29; 0,39]
Zyklus 11	154	3,21 (8,93)	78	-1,44 (1,28)	153	4,90 (11,69)	51	-0,09 (1,57)	-1,35 [-5,33; 2,63] 0,5057	-0,12 [-0,47; 0,23]
Zyklus 12	154	4,10 (11,80)	65	-0,49 (1,39)	153	3,79 (7,93)	44	-1,39 (1,69)	0,90 [-3,40; 5,20] 0,6802	0,08 [-0,30; 0,46]
Zyklus 13	154	4,25 (13,27)	51	-0,84 (1,56)	153	6,06 (16,04)	33	1,13 (1,95)	-1,97 [-6,88; 2,93] 0,4303	-0,18 [-0,62; 0,26]
Zyklus 14	154	3,51 (7,90)	38	-1,93 (1,81)	153	2,90 (8,18)	23	-2,11 (2,31)	0,18 [-5,58; 5,94] 0,9511	0,02 [-0,50; 0,53]
Zyklus 15	154	7,41 (12,52)	27	2,84 (2,17)	153	2,08 (5,69)	16	-3,19 (2,80)	6,02 [-0,92; 12,96] 0,0889	0,54 [-0,08; 1,15]
Zyklus 16	154	1,67 (5,13)	20	-2,79 (2,50)	153	5,56 (10,86)	12	0,40 (3,15)	-3,19 [-11,07; 4,69] 0,4278	-0,29 [-1,00; 0,42]
Zyklus 17	154	2,38 (6,05)	14	-2,86 (2,98)	153	5,00 (11,25)	10	-0,29 (3,44)	-2,56 [-11,48; 6,35] 0,5728	-0,23 [-1,04; 0,58]
Zyklus 18	154	0,00 (0,00)	9	NE	153	0,00 (0,00)	22	NE	NE	NE
Zyklus 19	154	0,00 (0,00)	6	NE	153	0,00 (NE)	1	NE	NE	NE
Schmerzen										
Baseline	154	33,22 (28,19)	144	NE	153	34,51 (26,75)	142	NE	NE	NE
Zyklus 2	154	29,93 (26,07)	142	-4,24 (1,85)	153	27,60 (26,82)	128	-6,35 (1,90)	2,11 [-3,09; 7,31] 0,4262	0,10 [-0,14; 0,34]

	IPd				Pd				IPd vs. Pd	
	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	LS-Mean CFB Differenz [95 %-KI]; p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI] ^f
Zyklus 3	154	30,15 (27,85)	136	-3,43 (1,88)	153	30,60 (25,25)	116	-1,36 (1,99)	-2,07 [-7,44; 3,30] 0,4503	-0,10 [-0,34; 0,15]
Zyklus 4	154	26,46 (24,88)	126	-6,06 (1,93)	153	28,53 (25,72)	104	-2,06 (2,11)	-4,00 [-9,60; 1,60] 0,1614	-0,19 [-0,44; 0,07]
Zyklus 5	154	26,11 (25,96)	113	-6,20 (2,02)	153	30,34 (24,56)	89	-1,50 (2,27)	-4,70 [-10,66; 1,25] 0,1217	-0,22 [-0,50; 0,06]
Zyklus 6	154	23,46 (23,46)	108	-8,00 (2,08)	153	29,11 (25,52)	79	-2,02 (2,40)	-5,98 [-12,20; 0,24] 0,0596	-0,28 [-0,57; 0,01]
Zyklus 7	154	25,93 (23,36)	99	-6,40 (2,16)	153	25,12 (24,21)	71	-5,37 (2,53)	-1,03 [-7,54; 5,49] 0,7572	-0,05 [-0,35; 0,26]
Zyklus 8	154	24,91 (23,05)	95	-7,55 (2,22)	153	28,49 (25,85)	62	-2,48 (2,69)	-5,06 [-11,91; 1,78] 0,1470	-0,24 [-0,55; 0,08]
Zyklus 9	154	24,81 (21,38)	90	-8,42 (2,28)	153	29,31 (24,64)	58	-2,26 (2,81)	-6,16 [-13,26; 0,94] 0,0891	-0,29 [-0,61; 0,04]
Zyklus 10	154	23,87 (22,04)	81	-8,65 (2,39)	153	27,68 (24,88)	56	-4,67 (2,89)	-3,98 [-11,34; 3,37] 0,2878	-0,18 [-0,53; 0,16]
Zyklus 11	154	26,71 (23,16)	78	-6,31 (2,46)	153	29,74 (23,17)	51	-2,86 (3,01)	-3,45 [-11,07; 4,17] 0,3750	-0,16 [-0,51; 0,19]
Zyklus 12	154	25,38 (23,77)	65	-7,60 (2,64)	153	29,92 (28,21)	44	-3,60 (3,22)	-4,00 [-12,16; 4,16] 0,3368	-0,19 [-0,57; 0,20]
Zyklus 13	154	24,84 (26,54)	51	-9,12 (2,93)	153	23,74 (22,83)	33	-7,73 (3,66)	-1,39 [-10,59; 7,81] 0,7668	-0,07 [-0,50; 0,37]
Zyklus 14	154	30,26 (27,90)	38	-5,02 (3,38)	153	20,29 (27,04)	23	-8,17 (4,29)	3,15 [-7,57;]	0,15 [-0,36; 0,67]

	IPd				Pd				IPd vs. Pd	
	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	LS-Mean CFB Differenz [95 %-KI]; p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI] ^f
									13,87] 0,5641	
Zyklus 15	154	24,07 (21,35)	27	-8,72 (4,01)	153	23,96 (19,21)	16	-8,54 (5,16)	-0,18 [-12,99; 12,63] 0,9783	-0,01 [-0,63; 0,61]
Zyklus 16	154	25,83 (24,47)	20	- 10,71 (4,62)	153	25,00 (16,67)	12	-8,11 (5,85)	-2,59 [-17,21; 12,03] 0,7280	-0,13 [-0,84; 0,59]
Zyklus 17	154	25,00 (28,31)	14	-8,68 (5,40)	153	26,67 (23,83)	10	-4,35 (6,37)	-4,34 [-20,71; 12,04] 0,6038	-0,21 [-1,03; 0,60]
Zyklus 18	154	25,93 (25,15)	9	NE	153	33,33 (0,00)	2	NE	NE	NE
Zyklus 19	154	22,22 (13,61)	6	NE	153	0,00 (NE)	2	NE	NE	NE

Datenschnitt: 11.10.2018

a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population zum jeweiligen Zeitpunkt

b: Für Baseline und allen Zyklen: Mittelwert

c: Anzahl in MMRM-Auswertung analysierter Studienteilnehmer (Patienten mit Ausgangswert und zumindest einer weiteren Beurteilung)

d, e: Berechnet mittels MMRM-Modell mit dem Wert Change-from-Baseline als Zielvariable und den Faktoren Behandlung, stratifiziert nach Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT, Zyklus, Interaktion zwischen Behandlung und Zyklus, sowie Interaktion zwischen Alter (< 75/ ≥ 75) und vorherige Therapielinien (2-3/ > 3).

f: berechnet auf Grundlage der LS-Mean Differenz aus PROC MIXED und der zugehörigen Varianz.

Abkürzungen: CFB: Change from Baseline; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IPd: Isatuximab + Pomalinomid + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; LS-Mean: Least square mean; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurements; MW: Mittelwert; NE: not estimable (nicht berechenbar);

Pd: Pomalinomid + Dexamethason; SD: Standardabweichung (standard deviation), SE: Standardfehler (standard error);

Quelle: (Sanofi 2021a)

Die MMRM-Analyse der mittels EORTC QLQ-C30 erhobenen krankheitsbedingten Symptome zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 zeigt nur für den Parameter Diarrhö einen statistisch signifikanten Unterschied im Hedges'g zwischen IPd und Pd. In Zyklus 6 fällt dieser Unterschied zugunsten von Pd aus mit einem Hedges'g von 0,33 (95 %-KI [0,04; 0,66]). In Zyklus 16 fällt dieser Unterschied zugunsten von IPd aus mit einem Hedges'g von -0,88 (95 %-KI [-1,59; -0,17]). Zu allen anderen Zeitpunkten findet sich kein signifikanter Unterschied.

Bei keinem Parameter findet sich eine eindeutige Tendenz, im Sinne eines konstant zugunsten einer der bei den Behandlungsgruppen gelegenen Hedges'g Werts.

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.

Eine Meta-Analyse ist nicht möglich, da nur eine RCT (ICARIA-MM) zur Bewertung zur Verfügung steht.

Die dargestellten Studienergebnisse werden mit Verweis auf den Abschnitt 4.3.1.2.1 (insbesondere Unterabschnitt Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext) als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

4.3.1.3.1.6 EORTC-QLQ-MY20 (Krankheitssymptome, behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse)– RCT

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von EORTC QLQ-MY20 (Krankheitssymptome, behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse)

Studie	Operationalisierung
ICARIA-MM	<p>Der EORTC QLQ-MY20 ergänzt den EORTC QLQ-C30 um 20 weitere Fragen, welche spezifisch die Symptome und Lebensqualität von Myelompatienten abdecken. Die Fragen werden hierbei eingeteilt in die Funktionskalen Zukunftsperspektive und Körperbild sowie die Symptomskalen Krankheitssymptome und behandlungsbedingte unerwünschte Effekte. Die Skalen zu Krankheitssymptomen und behandlungsbedingten unerwünschten Effekte werden zur Erhebung der Morbidität eingesetzt.</p> <p>Domäne EORTC QLQ-MY20 Krankheitssymptome und behandlungsbedingte unerwünschte Effekte</p> <p>Die Fragen werden je nach Übereinstimmung jeweils mit den Punktwerten 1 bis 4 bewertet. Für die Auswertung werden die aufsummierten Punktwerte auf eine Skala von 0 bis 100 übersetzt, wobei ein hoher Wert eine Verschlechterung des Patientenempfindens bedeutet. Die Fragebögen wurden jeweils zu Baseline und Tag 1 des jeweiligen Zyklus erhoben.</p> <p>Die Änderungen in den Skalen zu Krankheitssymptome und behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse unter der Therapie sind operationalisiert als die Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Für die Analyse wurden alle Patienten der ITT-Population berücksichtigt, für die eine Messung zu Baseline und mindestens ein nachfolgender Wert vorliegt. Todesfälle sind als Zensierung in die Analyse eingegangen.</p>

Klinisch bedeutsame Veränderungen werden im Rahmen von Ereigniszeitanalysen dargestellt, bei denen die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um mindestens 10 Punkte, Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um mindestens 10 Punkte, gegenüber Studienbeginn (Minimal Clinically Important Difference, MCID) ermittelt wurde.

Zusätzlich wurde eine MMRM-Analyse für alle Zeitpunkte durchgeführt mit dem Wert Change-from-Baseline als Zielvariable und den Faktoren Behandlung, stratifiziert nach Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT, Zyklus, Interaktion zwischen Behandlung und Zyklus, sowie Interaktion zwischen Alter (< 75/ ≥ 75) und vorherige Therapielinien (2-3/ > 3).

Fehlende Werte wurden mittels LOCF-Imputation ergänzt.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; MCID: Minimal Clinically Important Difference; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurements

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 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 (Krankheitssymptome und behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2). Die folgenden Kriterien weisen auf ein hohes Verzerrungspotenzial des Endpunktes EORTC QLQ-MY20 hin:

- 1) Mit 75,3 % für den IPd- und 78,6 % für den Pd-Arm war die Rücklaufquote zum Therapieende sehr hoch und es wurden mehr als 70 %, aber unter 95 % der Patienten der ITT-Population in die Analysen aufgenommen.

- 2) Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist auszuschließen. Dementgegen besteht ein Risiko für die Beeinflussung des Ergebnisses durch das Wissen des Patienten um die Behandlung.
- 3) Es konnten keine weiteren Aspekte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial identifiziert werden.

Insgesamt ergibt sich hieraus ein hohes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-38: Rücklaufquote des Fragebogens EORTC QLQ-MY20 für die Population unter Behandlung und die ITT-Population

Endpunkt	Rücklaufquoten Population unter Behandlung ^a				Rücklaufquoten ITT-Population ^b			
	IPd		Pd		IPd		Pd	
Anzahl der Patienten der Analyse-Population (N)	154		153		154		153	
	Anzahl Fragebögen n/n (%)				Anzahl Fragebögen n/n (%)			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	152	140 (92,1)	149	139 (93,3)	153	140 (91,5)	151	139 (92,1)
Zyklus 2	143	138 (96,5)	131	124 (94,7)	145	138 (95,2)	135	124 (91,9)
Zyklus 3	137	131 (95,6)	115	114 (99,1)	138	131 (94,9)	118	114 (96,6)
Zyklus 4	124	124 (100,0)	105	103 (98,1)	126	124 (98,4)	106	103 (97,2)
Zyklus 5	113	110 (97,4)	88	85 (96,6)	113	110 (97,3)	91	85 (93,4)
Zyklus 6	109	106 (97,3)	79	71 (89,9)	109	106 (97,3)	81	71 (87,7)
Zyklus 7	100	97 (97,0)	72	66 (91,7)	100	97 (97,0)	73	66 (90,4)
Zyklus 8	95	92 (96,8)	63	59 (93,7)	96	92 (95,8)	66	59 (89,4)
Zyklus 9	91	85 (93,4)	60	57 (95,0)	92	85 (92,4)	60	57 (95,0)
Zyklus 10	81	77 (95,1)	57	53 (93,0)	83	77 (92,8)	58	53 (91,4)

Endpunkt	Rücklaufquoten Population unter Behandlung ^a				Rücklaufquoten ITT-Population ^b			
	IPd		Pd		IPd		Pd	
Zyklus 11	69	76 (110,1)	49	49 (100,0)	80	76 (95,0)	53	49 (92,5)
Zyklus 12	55	62 (112,7)	38	43 (113,2)	73	62 (84,9)	47	43 (91,5)
Zyklus 13	39	51 (130,8)	29	33 (113,8)	63	51 (81,0)	41	33 (80,5)
Zyklus 14	27	36 (133,3)	16	23 (143,8)	50	36 (72,0)	29	23 (79,3)
Zyklus 15	22	26 (118,2)	13	16 (123,1)	40	26 (65,0)	23	16 (69,6)
Zyklus 16	17	18 (105,9)	10	11 (110,0)	24	18 (75,0)	17	11 (64,7)
Zyklus 17	10	14 (140,0)	3	10 (333,3)	19	14 (73,7)	12	10 (83,3)
Zyklus 18	6	9 (150,0)	1	2 (200,0)	11	9 (81,8)	9	2 (22,2)
Zyklus 19	1	6 (600,0)	0	1	10	6 (60,0)	5	1 (20,0)
Therapieende	75	61 (81,3)	95	77 (81,1)	81	61 (75,3)	98	77 (78,6)

Datenschnitt: 11.10.2018

a: Fragebögen werden von all denjenigen Patienten erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Behandlung sind. Die erhaltenen Fragebögen umfassen auch die ausgefüllten Fragebögen von Patienten, die zu dem jeweiligen Zeitpunkt nicht unter Behandlung standen.

b: Fragebögen werden erwartet von allen Patienten der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Patienten.

Abkürzungen: EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; Pd: Pomalidomid + Dexamethason;

Quelle: (Sanofi 2021a); Die Prozentangaben in Klammern stellen Ergebnisse eigener Berechnungen dar, die auf der angegebenen Quelle basieren.

Für den EORTC QLQ-MY20 waren zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 Ergebnisse zu Therapieende von 75,3 % der Patienten der ITT-Population im IPd Arm und 78,6 % der Patienten der ITT-Population im Pd-Arm verfügbar. Bis einschließlich Zyklus 14 lagen die Rücklaufquoten in beiden Behandlungsarmen bei durchgängig über 70 %. Bei denjenigen Patienten, die zu den entsprechenden Erhebungszeitpunkten unter Behandlung waren, umfasste die Rücklaufquote der Fragebögen 81,3 % im IPd-Arm und 81,1 % im Pd-Arm (Tabelle 4-38).

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung für EORTC QLQ-MY20 (Krankheitssymptome und behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID \geq 10 Punkte)

Endpunkt	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
Krankheitssymptome	79/154 (51,3)	7,89 [5,55; NE]	60/153 (39,2)	NE [8,35; NE]	1,28 [0,91; 1,79] 0,1538	0,1528
Nebenwirkungen der Behandlung	83/154 (53,9)	6,93 [4,21; 9,50]	70/153 (45,8)	7,56 [5,59; NE]	1,20 [0,87; 1,65] 0,2625	0,2611

Datenschnitt: 11.10.2018

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis

b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population)

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Alter (< 75 Jahre vs. \geq 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT. Tod wurde als Zensierung verwendet. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an.

e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 75 Jahre vs. \geq 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT.

Abkürzungen: EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Disease; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); Pd: Pomalidomid + Dexamethason; RCT: Randomized Controlled Trial

Quelle: (Sanofi 2021a)

In der Gesamtschau der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um \geq 10 Punkte der mittels EORTC QLQ-MY20 erhobenen krankheitsbedingte Symptomen zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 wurde für keinen Parameter ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen.

Die Punktschätzer liegen für beide Parameter zugunsten der Zweifachkombination Pd gegenüber IPd.

Die nachfolgende Abbildung 4-42 bis Abbildung 4-43 geben die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für alle erfassten Symptomskalen wieder.

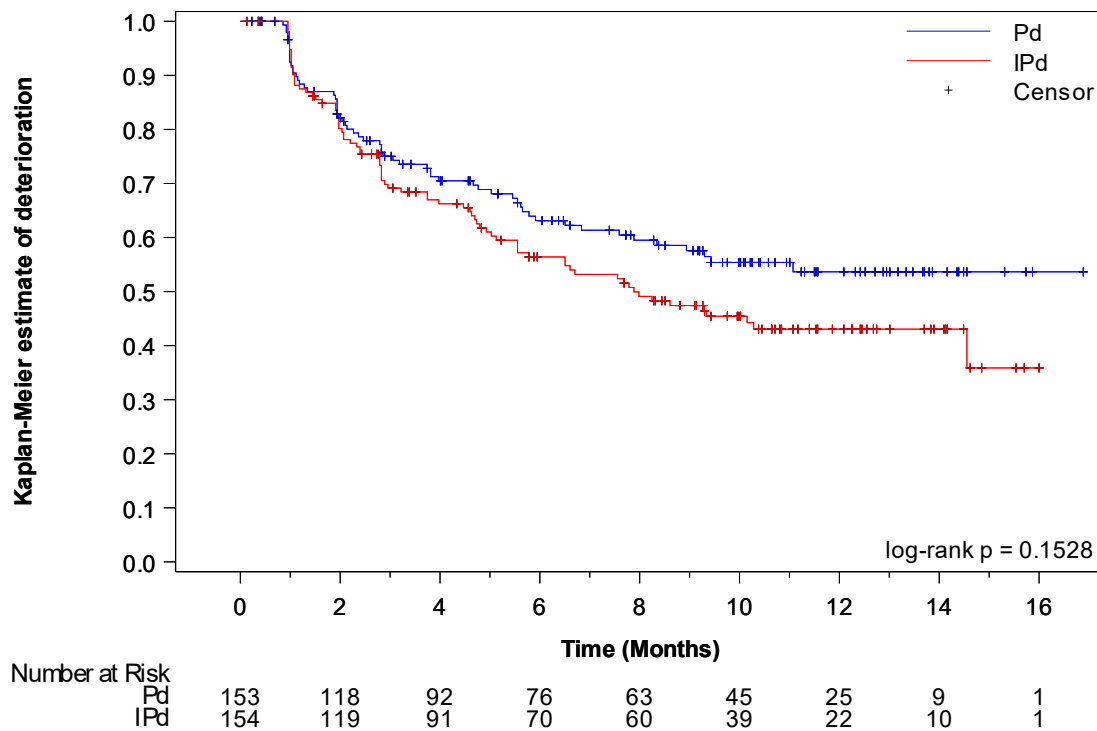


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung für EORTC QLQ-MY20 – Krankheitssymptome

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

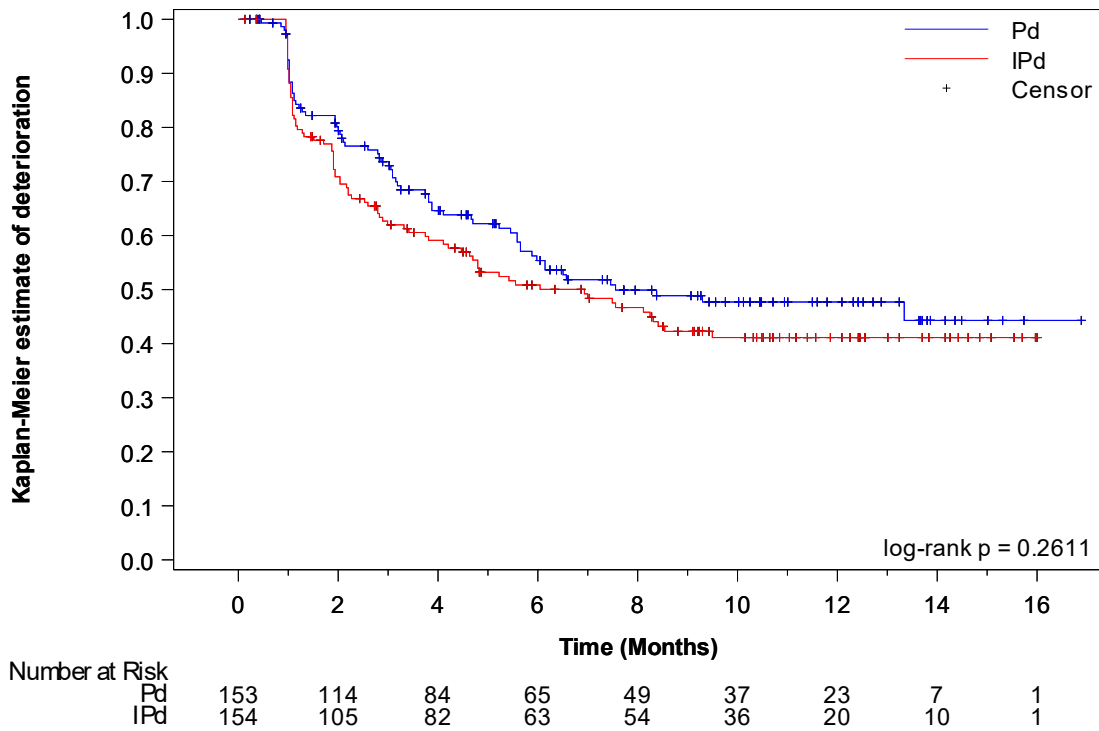


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung für EORTC QLQ-MY20 – Nebenwirkungen der Behandlung

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC QLQ-MY20 (Krankheitssymptome und behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID \geq 10 Punkte)

Endpunkt	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
Krankheitssymptome	24/154 (15,6)	NE [NE; NE]	33/153 (21,6)	NE [NE; NE]	0,61 [0,36; 1,03] 0,0645	0,0619
Nebenwirkungen der Behandlung	28/154 (18,2)	NE [NE; NE]	30/153 (19,6)	NE [NE; NE]	0,80 [0,48; 1,35] 0,4072	0,4062

Datenschnitt: 11.10.2018

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis
b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population)
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
d: Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Alter (< 75 Jahre vs. \geq 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT. Tod wurde als Zensierung verwendet. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an.
e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 75 Jahre vs. \geq 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT.

Abkürzungen: EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); Pd: Pomalidomid + Dexamethason; RCT: Randomized Controlled Trial

Quelle: (Sanofi 2021a)

In der Gesamtschau der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um \geq 10 Punkte der mittels EORTC QLQ-MY20 erhobenen krankheitsbedingten Symptome zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 wurde für keinen Parameter ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen.

Die Punktschätzer liegen für beide Parameter zugunsten der Dreifachkombination IPd gegenüber Pd.

Die nachfolgende Abbildung 4-44 bis Abbildung 4-45 geben die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für alle erfassten Symptomskalen wieder.

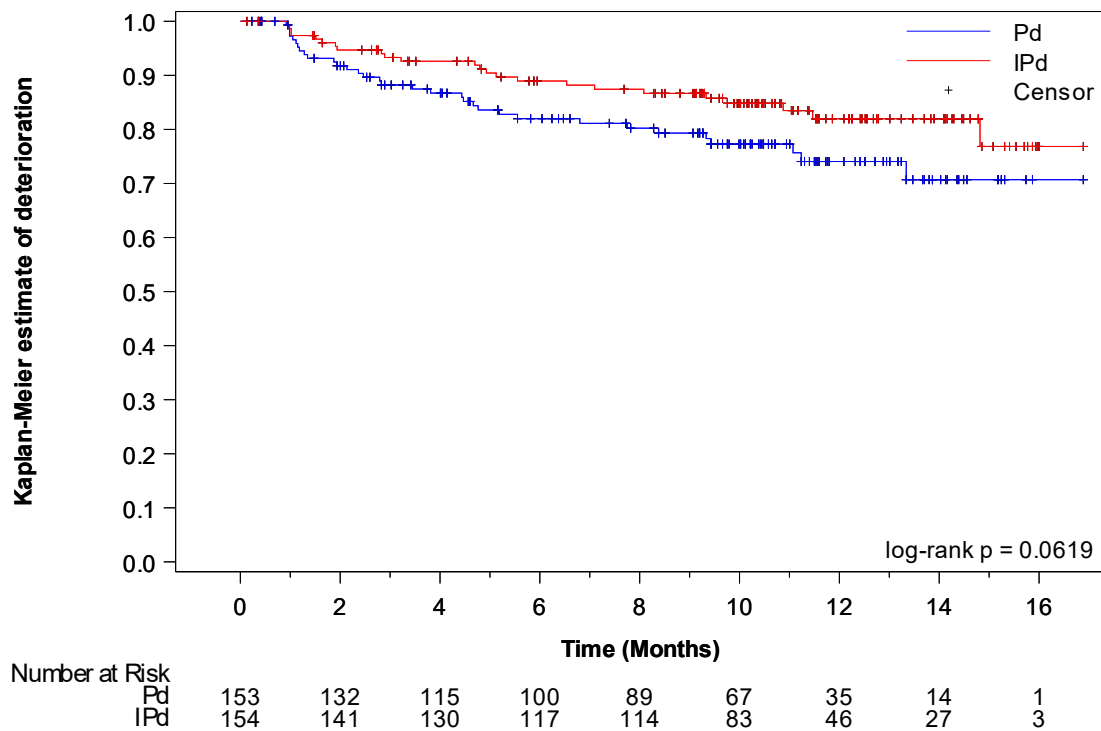


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC QLQ-MY20 – Krankheitssymptome

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

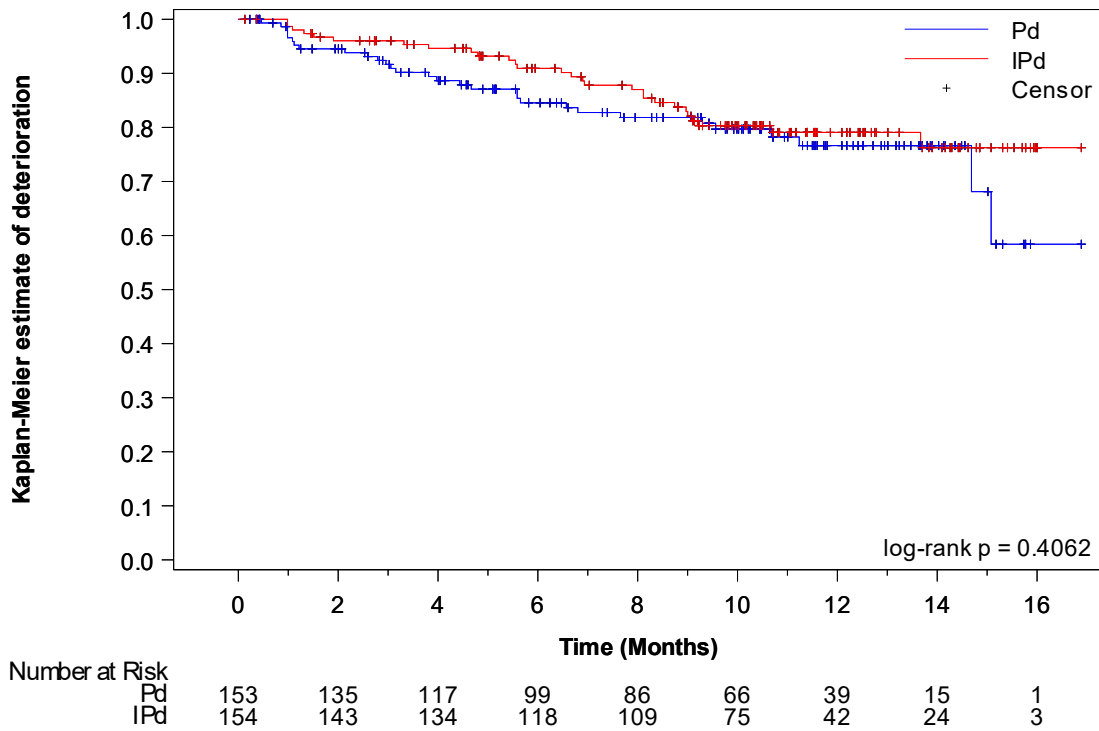


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC QLQ-MY20 – Nebenwirkungen der Behandlung

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung für EORTC QLQ-MY20 (Krankheitssymptome und behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID \geq 10 Punkte)

Endpunkt	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
Krankheitssymptome	77/154 (50,0)	5,98 [2,43; NE]	62/153 (40,5)	NE [5,62; NE]	1,25 [0,90; 1,75] 0,1846	0,1836
Nebenwirkungen der Behandlung	34/154 (22,1)	NE [NE; NE]	33/153 (21,6)	NE [NE; NE]	0,98 [0,61; 1,58] 0,9264	0,9264

Datenschnitt: 11.10.2018

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis

b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population)

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Alter (< 75 Jahre vs. \geq 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT. Tod wurde als Zensierung verwendet. Eine HR > 1 zeigt einen Vorteil für IPd an.

e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 75 Jahre vs. \geq 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT.

Abkürzungen: EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); Pd: Pomalidomid + Dexamethason; RCT: Randomized Controlled Trial

Quelle: (Sanofi 2021a)

In der Gesamtschau der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um \geq 10 Punkte der mittels EORTC QLQ-MY20 erhobenen krankheitsbedingten Symptome zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 wurde für keinen Parameter ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen.

Die Punktschätzer liegen für den Parameter Krankheitssymptome zugunsten von IPd und für den Parameter Nebenwirkungen der Behandlung zugunsten der Zweifachkombination Pd.

Die nachfolgende Abbildung 4-46 bis Abbildung 4-47 geben die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für alle erfassten Symptomskalen wieder.

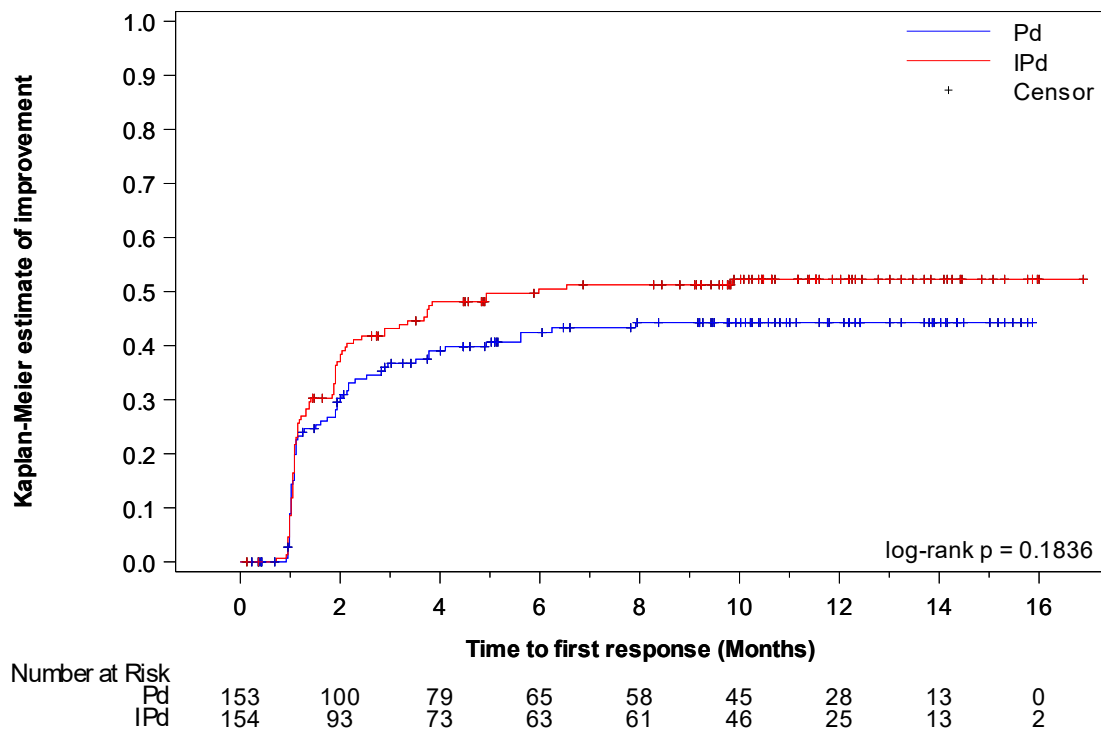


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-MY20 – Krankheitssymptome

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

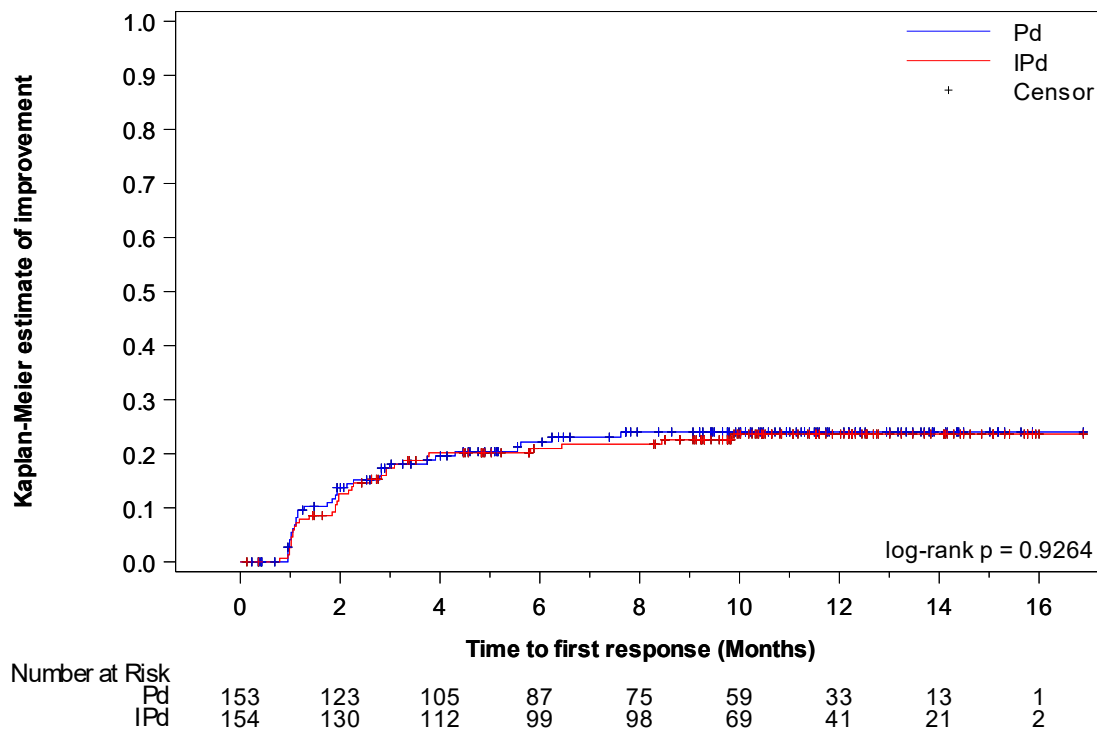


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-MY20 – Nebenwirkungen der Behandlung

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der EORTC QLQ-MY20 (Krankheitssymptome und behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID \geq 10 Punkte)

Endpunkt	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
Krankheitssymptome	37/154 (24,0)	NE [NE; NE]	30/153 (19,6)	NE [NE; NE]	1,13 [0,70; 1,83] 0,6191	0,6189
Nebenwirkungen der Behandlung	17/154 (11,0)	NE [NE; NE]	10/153 (6,5)	NE [NE; NE]	1,56 [0,72; 3,42] 0,2623	0,2583

Datenschnitt: 11.10.2018

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis
b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population)
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
d: Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Alter (< 75 Jahre vs. \geq 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT. Tod wurde als Zensierung verwendet. Eine HR > 1 zeigt einen Vorteil für IPd an.
e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 75 Jahre vs. \geq 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT.

Abkürzungen: EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); Pd: Pomalidomid + Dexamethason; RCT: Randomized Controlled Trial

Quelle: (Sanofi 2021a)

In der Gesamtschau der Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um \geq 10 Punkte der mittels EORTC QLQ-MY20 erhobenen krankheitsbedingten Symptomen zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 wurde für keinen Parameter ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen.

Die Punktschätzer liegen für beide Parameter zugunsten der Dreifachkombination IPd gegenüber Pd.

Die nachfolgende Abbildung 4-48 bis Abbildung 4-49 geben die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für alle erfassten Symptomskalen wieder.

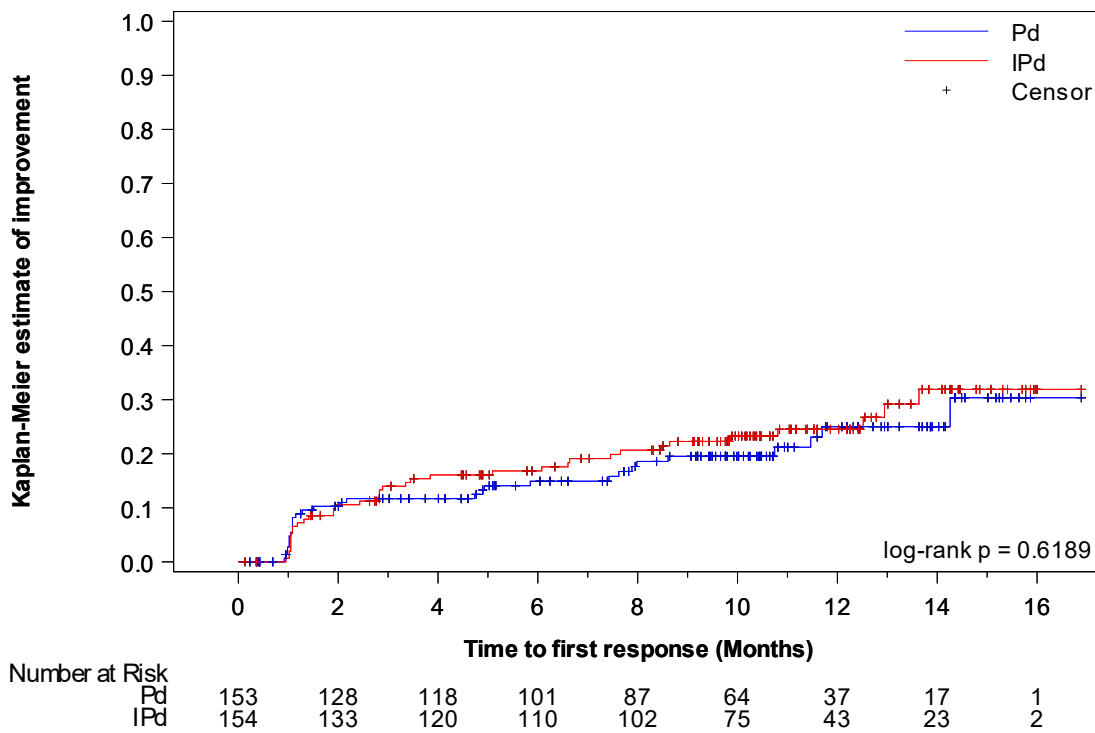


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der EORTC QLQ-MY20 – Krankheitssymptome

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

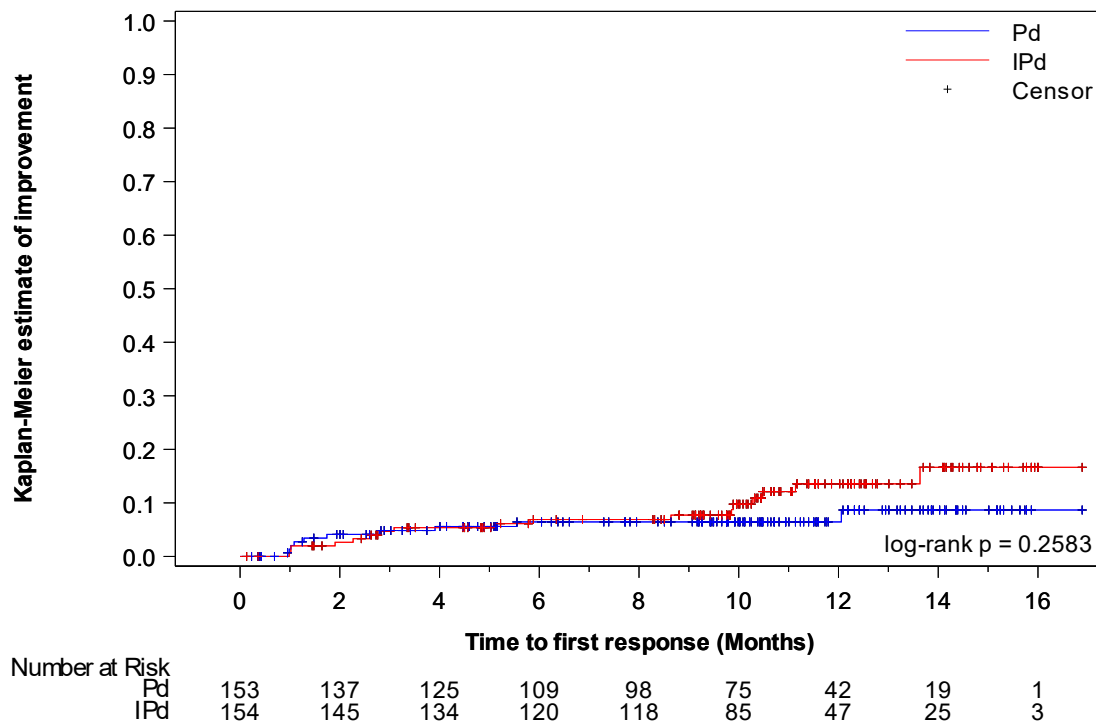


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der EORTC QLQ-MY20 – Nebenwirkungen der Behandlung

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

Tabelle 4-43: MMRM-Analyse der EORTC QLQ-MY20 Krankheitssymptome und Nebenwirkungen der Behandlung

	IPd				Pd				IPd vs. Pd	
	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CfB (SE) ^d	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CfB (SE) ^d	LS-Mean CfB Differenz [95 %-KI]; p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI] ^f
Krankheitssymptome										
Baseline	154	24,30 (20,92)	142	NE	153	25,30 (20,99)	139	NE	NE	NE
Zyklus 2	154	21,48 (19,48)	142	-3,42 (1,32)	153	19,90 (18,80)	127	-5,14 (1,36)	1,72 [-2,00; 5,44] 0,3641	0,11 [-0,13; 0,35]
Zyklus 3	154	21,28 (19,33)	136	-3,17 (1,34)	153	19,01 (17,26)	116	-4,49 (1,42)	1,31 [-2,51; 5,14] 0,5008	0,08 [-0,16; 0,33]

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

	IPd				Pd				IPd vs. Pd	
	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	LS-Mean CFB Differenz [95 %-KI]; p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI] ^f
Zyklus 4	154	19,53 (19,89)	126	-4,50 (1,37)	153	20,03 (19,17)	104	-3,15 (1,49)	-1,35 [-5,33; 2,63] 0,5055	-0,09 [-0,35; 0,17]
Zyklus 5	154	17,40 (18,51)	113	-5,68 (1,44)	153	20,35 (19,32)	89	-3,98 (1,61)	-1,70 [-5,93; 2,52] 0,4286	-0,11 [-0,39; 0,17]
Zyklus 6	154	17,03 (17,24)	108	-5,48 (1,47)	153	18,64 (20,11)	79	-4,77 (1,70)	-0,71 [-5,11; 3,69] 0,7511	-0,05 [-0,34; 0,24]
Zyklus 7	154	18,46 (17,42)	99	-4,89 (1,53)	153	19,09 (20,89)	71	-3,24 (1,78)	-1,65 [-6,26; 2,95] 0,4814	-0,11 [-0,41; 0,19]
Zyklus 8	154	17,66 (17,27)	95	-5,26 (1,57)	153	20,07 (17,61)	62	-2,72 (1,90)	-2,53 [-7,37; 2,31] 0,3046	-0,17 [-0,48; 0,15]
Zyklus 9	154	17,72 (16,61)	90	-5,70 (1,62)	153	17,91 (17,54)	58	-4,50 (1,98)	-1,20 [-6,21; 3,81] 0,6389	-0,08 [-0,41; 0,25]
Zyklus 10	154	15,84 (16,03)	81	-7,05 (1,69)	153	16,87 (15,96)	56	-5,91 (2,03)	-1,14 [-6,33; 4,04] 0,6660	-0,07 [-0,41; 0,27]
Zyklus 11	154	18,02 (18,79)	78	-5,17 (1,75)	153	18,30 (17,61)	51	-4,27 (2,12)	-0,90 [-6,28; 4,48] 0,7427	-0,06 [-0,41; 0,29]
Zyklus 12	154	18,14 (19,15)	64	-4,98 (1,88)	153	20,71 (20,73)	44	-3,62 (2,25)	-1,36 [-7,11; 4,39] 0,6424	-0,09 [-0,47; 0,29]
Zyklus 13	154	17,32 (18,41)	51	-5,25 (2,07)	153	18,86 (19,79)	33	-3,23 (2,54)	-2,02 [-8,45; 4,41] 0,5386	-0,14 [-0,57; 0,30]
Zyklus 14	154	19,15 (20,65)	38	-4,75 (2,38)	153	14,98 (14,74)	23	-4,79 (2,97)	0,04 [-7,42; 7,51] 0,9906	0,00 [-0,51; 0,52]
Zyklus 15	154	15,43 (19,51)	27	-6,13 (2,82)	153	17,01 (18,31)	16	-5,08 (3,56)	-1,06 [-9,95; 7,84] 0,8155	-0,07 [-0,69; 0,54]
Zyklus 16	154	17,78 (19,55)	20	-5,78 (3,20)	153	17,59 (19,22)	12	-4,88 (4,03)	-0,90 [-11,00; 9,20] 0,8612	-0,06 [-0,77; 0,65]
Zyklus 17	154	19,84 (24,24)	14	-3,42 (3,70)	153	13,89 (16,20)	10	-7,63 (4,39)	4,21 [-7,05;]	0,30 [-0,51; 1,12]

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

	IPd				Pd				IPd vs. Pd	
	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	LS-Mean CFB Differenz [95 %-KI]; p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI] ^f
									15,47] 0,4635	
Zyklus 18	154	17,90 (18,28)	9	NE	153	8,33 (11,79)	2	NE	NE	NE
Zyklus 19	154	11,11 (10,54)	6	NE	153	0,00 (NE)	1	NE	NE	NE
Nebenwirkungen der Behandlung										
Baseline	154	16,10 (12,76)	142	NE	153	17,87 (15,84)	139	NE	NE	NE
Zyklus 2	154	18,40 (13,70)	142	1,65 (1,00)	153	18,38 (15,80)	127	1,25 (1,04)	0,40 [-2,43; 3,23] 0,7810	0,03 [-0,21; 0,27]
Zyklus 3	154	18,70 (14,60)	136	2,26 (1,02)	153	18,49 (13,80)	116	1,74 (1,08)	0,51 [-2,41; 3,43] 0,7312	0,04 [-0,20; 0,29]
Zyklus 4	154	17,51 (13,72)	126	1,30 (1,05)	153	18,27 (15,64)	104	1,50 (1,14)	-0,20 [-3,24; 2,84] 0,8974	-0,02 (-0,28; 0,24)
Zyklus 5	154	17,21 (13,68)	113	1,22 (1,10)	153	20,32 (14,95)	89	2,27 (1,23)	-0,91 [-4,05; 2,23] 0,5686	-0,09 [-0,37; 0,19]
Zyklus 6	154	17,45 (14,07)	108	1,47 (1,12)	153	18,54 (15,97)	79	1,15 (1,30)	0,32 [-3,05; 3,69] 0,8526	0,03 [-0,26; 0,32]
Zyklus 7	154	18,03 (13,45)	99	1,82 (1,12)	153	18,84 (14,96)	71	2,22 (1,37)	-0,39 [-3,92; 3,13] 0,8263	-0,03 [-0,34; 0,27]
Zyklus 8	154	16,17 (12,09)	95	-0,21 (1,20)	153	17,97 (14,11)	62	1,48 (1,46)	-1,69 [-5,39; 2,02] 0,3716	-0,15 (-0,46; 0,17)
Zyklus 9	154	19,17 (14,88)	90	2,41 (1,24)	153	17,98 (15,29)	58	1,38 (1,51)	1,03 [-2,80; 4,86] 0,5969	0,09 [-0,24; 0,42]
Zyklus 10	154	17,52 (16,23)	81	1,46 (1,29)	153	17,62 (15,03)	56	0,84 (1,55)	0,62 [-3,34; 4,58] 0,7587	0,05 [-0,29; 0,39]
Zyklus 11	154	18,90 (15,48)	78	2,18 (1,33)	153	18,98 (13,59)	51	2,18 (1,62)	0,00 [-4,11; 4,11] 0,9995	0,00 [-0,35; 0,35]

	IPd				Pd				IPd vs. Pd	
	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	LS-Mean CFB Differenz [95 %-KI]; p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI] ^f
Zyklus 12	154	18,41 (14,92)	64	1,02 (1,44)	153	19,33 (15,11)	44	2,38 (1,73)	-1,36 [-5,77; 3,04] 0,5445	-0,12 [-0,50; 0,27]
Zyklus 13	154	18,32 (19,26)	51	0,80 (1,59)	153	18,56 (16,49)	33	2,17 (1,96)	-1,38 [-6,32; 3,57] 0,5854	-0,12 [-0,56; 0,32]
Zyklus 14	154	19,40 (16,72)	38	1,28 (1,83)	153	17,60 (12,86)	23	3,02 (2,30)	-1,74 [-7,50; 4,02] 0,5538	-0,16 [-0,67; 0,36]
Zyklus 15	154	16,97 (15,20)	27	1,01 (2,18)	153	16,02 (16,02)	16	-0,35 (2,75)	1,36 [-5,52; 8,25] 0,6978	0,12 [-0,49; 0,74]
Zyklus 16	154	20,00 (14,85)	20	1,13 (2,48)	153	18,30 (16,22)	12	2,20 (3,12)	-1,07 [-8,89; 6,75] 0,7887	-0,10 [-0,81; 0,61]
Zyklus 17	154	17,20 (15,14)	14	1,55 (2,88)	153	14,81 (13,07)	10	-1,11 (3,40)	2,66 [-6,08; 11,40] 0,5508	0,25 [-0,56; 1,06]
Zyklus 18	154	13,17 (9,82)	9	NE	153	20,37 (13,09)	2	NE	NE	NE
Zyklus 19	154	17,28 (9,27)	6	NE	153	14,81 (NE)	1	NE	NE	NE

Datenschnitt: 11.10.2018

a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population zum jeweiligen Zeitpunkt

b: Für Baseline und alle Zyklen: Mittelwert

c: Anzahl in MMRM-Auswertung analysierter Studienteilnehmer (Patienten mit Ausgangswert und zumindest einer weiteren Beurteilung)

d, e: Berechnet mittels MMRM-Modell mit dem Wert Change-from-Baseline als Zielvariable und den Faktoren Behandlung, stratifiziert nach Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT, Zyklus, Interaktion zwischen Behandlung und Zyklus, sowie Interaktion zwischen Alter (< 75/ ≥ 75) und vorherige Therapielinien (2-3/ > 3).

f: berechnet auf Grundlage der LS-Mean Differenz aus PROC MIXED und der zugehörigen Varianz.

Abkürzungen: CFB: Change from Baseline; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; LS-Means: Least square mean; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurements; MW: Mittelwert; NE: not estimable (nicht berechenbar); SD: Standardabweichung (standard deviation), SE: Standardfehler (standard error)

Quelle: (Sanofi 2021a)

Die MMRM-Analyse der mittels EORTC QLQ-MY20 erhobenen krankheitsbedingten Symptome zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 zeigen für beide Parameter zu keinem Zyklus einen statistisch signifikanten Unterschied im Hedges'g.

Bei keinem Parameter findet sich eine eindeutige Tendenz, im Sinne eines konstant zugunsten einer der bei Behandlungsgruppen gelegenen Hedges'g Werts.

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.

Eine Meta-Analyse ist nicht möglich, da nur eine RCT (ICARIA-MM) zur Bewertung zur Verfügung steht.

Die dargestellten Studienergebnisse werden mit Verweis auf den Abschnitt 4.3.1.2.1 (insbesondere Unterabschnitt Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext) als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

4.3.1.3.1.7 EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen / globale Skala für Gesundheit und Lebensqualität) – RCT

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen / globale Skala für Gesundheit und Lebensqualität)

Studie	Operationalisierung
ICARIA-MM	<p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein Fragebogen zur Messung von Symptomen und Lebensqualität bei Krebserkrankungen und besteht aus 30 Einzelfragen, aus denen 15 Skalen abgeleitet werden. Der Fragebogen beinhaltet drei Multi-Item Symptomskalen (Erschöpfung/Fatigue, Schmerzen, Übelkeit/Erbrechen) und sechs Einzel-Item Symptomskalen (Dyspnoe, Appetitverlust, Schlafstörungen, Diarrhö, finanzielle Schwierigkeiten, Obstipation). Zur Erhebung der Lebensqualität enthält der QLQ-C30 fünf Funktionsskalen (physisches, kognitives und emotionales Empfinden, Rollenfunktion, soziale Funktion) und eine Skala für den globalen Gesundheitszustand.</p> <p>Domäne EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen / globale Skala für Gesundheit und Lebensqualität</p> <p>Die Fragen bezüglich Symptom- und Funktionsskalen werden je nach Übereinstimmung jeweils mit Punktwerten von 1 bis 4 und die Fragen zum globalen Gesundheitszustand von 1 bis 7</p>

bewertet. Bei der Auswertung werden die aufsummierten Punktwerte der einzelnen Fragen auf eine Skala von 0 bis 100 übersetzt. Bei den Funktionsskalen und der Skala für den globalen Gesundheitszustand bedeutet ein höherer Punktwert eine Verbesserung und ein niedrigerer Punktwert eine Verschlechterung des Patientenempfindens. Die Fragebögen wurden jeweils zu Baseline und Tag 1 des jeweiligen Zyklus erhoben.

Die Änderungen in den Funktionsskalen unter der Therapie sind operationalisiert als die Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Für die Analyse wurden alle Patienten der ITT-Population berücksichtigt, für die eine Messung zu Baseline und mindestens ein nachfolgender Wert vorliegt. Todesfälle sind als Zensurierung in die Analyse eingegangen.

Klinisch bedeutsame Veränderungen werden im Rahmen von Ereigniszeitanalysen dargestellt, bei denen die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung, Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um mindestens 10 Punkte, Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um mindestens 10 Punkte, gegenüber Studienbeginn (Minimal Clinically Important Difference, MCID) ermittelt wurde.

Zusätzlich wurde eine MMRM-Analyse für alle Zeitpunkte durchgeführt mit dem Wert Change-from-Baseline als Zielvariable und den Faktoren Behandlung, stratifiziert nach Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT, Zyklus, Interaktion zwischen Behandlung und Zyklus, sowie Interaktion zwischen Alter (< 75/ ≥ 75) und vorherige Therapielinien (2-3/ > 3).

Fehlende Werte wurden mittels LOCF-Imputation ergänzt.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; MCID: Minimal Clinically Important Difference; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurements

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 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen / globale Skala für Gesundheit und Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2). Die folgenden Kriterien weisen auf ein hohes Verzerrungspotenzial des Endpunktes EORTC QLQ-C30 hin:

- 1) Mit 75,3 % für den IPd- und 78,6 % für den Pd-Arm war die Rücklaufquote zum Therapieende sehr hoch und es wurden mehr als 70 %, aber unter 95 % der Patienten der ITT-Population in die Analysen aufgenommen.
- 2) Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist auszuschließen. Dementgegen besteht ein Risiko für die Beeinflussung des Ergebnisses durch das Wissen des Patienten um die Behandlung.
- 3) Es konnten keine weiteren Aspekte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial identifiziert werden.

Insgesamt ergibt sich hieraus ein hohes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-C30.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen / globale Skala für Gesundheit und Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID \geq 10 Punkte)

Endpunkt	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
Kognitives Empfinden	86/154 (55,8)	5,68 [3,78; 9,66]	80/153 (52,3)	6,05 [3,81; 10,55]	1,00 [0,74; 1,36] 1,0000	0,9989
Emotionales Empfinden	80/154 (51,9)	7,10 [4,73; NE]	69/153 (45,1)	9,46 [5,59; NE]	1,12 [0,81; 1,55] 0,4800	0,4789
Physisches Empfinden	91/154 (59,1)	5,55 [3,88; 8,61]	82/153 (53,6)	5,19 [4,11; 7,89]	0,94 [0,69; 1,27] 0,6578	0,6582
Rollenfunktion	94/154 (61,0)	4,44 [2,89; 6,97]	96/153 (62,7)	3,75 [2,79; 4,83]	0,84 [0,63; 1,13] 0,2524	0,2529
Soziale Funktion	103/154 (66,9)	2,89 [2,04; 4,80]	87/153 (56,9)	4,70 [2,86; 9,26]	1,22 [0,91; 1,63] 0,1755	0,1743

Allgemeiner Gesundheitszustand	93/154 (60,4)	4,37 [2,99; 7,26]	87/153 (56,9)	3,52 [2,53; 6,14]	0,93 [0,69; 1,25] 0,6236	0,6241
<p>Datenschnitt: 11.10.2018</p> <p>a: Anzahl der Patienten mit Ereignis</p> <p>b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population)</p> <p>c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %</p> <p>d: Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT. Tod wurde als Zensierung verwendet. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an.</p> <p>e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT.</p> <p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); Pd: Pomalidomid + Dexamethason; RCT: Randomized Controlled Trial</p> <p>Quelle: (Sanofi 2021a)</p>						

In der Gesamtschau der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte der mittels EORTC QLQ-C30 erhobenen Funktionsskalen und der globalen Skala für Gesundheit und Lebensqualität zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 wurde für keinen Parameter ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen.

Der Punktschätzer liegt gleichermaßen häufig zugunsten der Dreifachkombination IPd wie zugunsten der Zweifachkombination Pd.

Die nachfolgende Abbildung 4-50 bis Abbildung 4-55 geben die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für alle erfassten Funktionsskalen wieder.

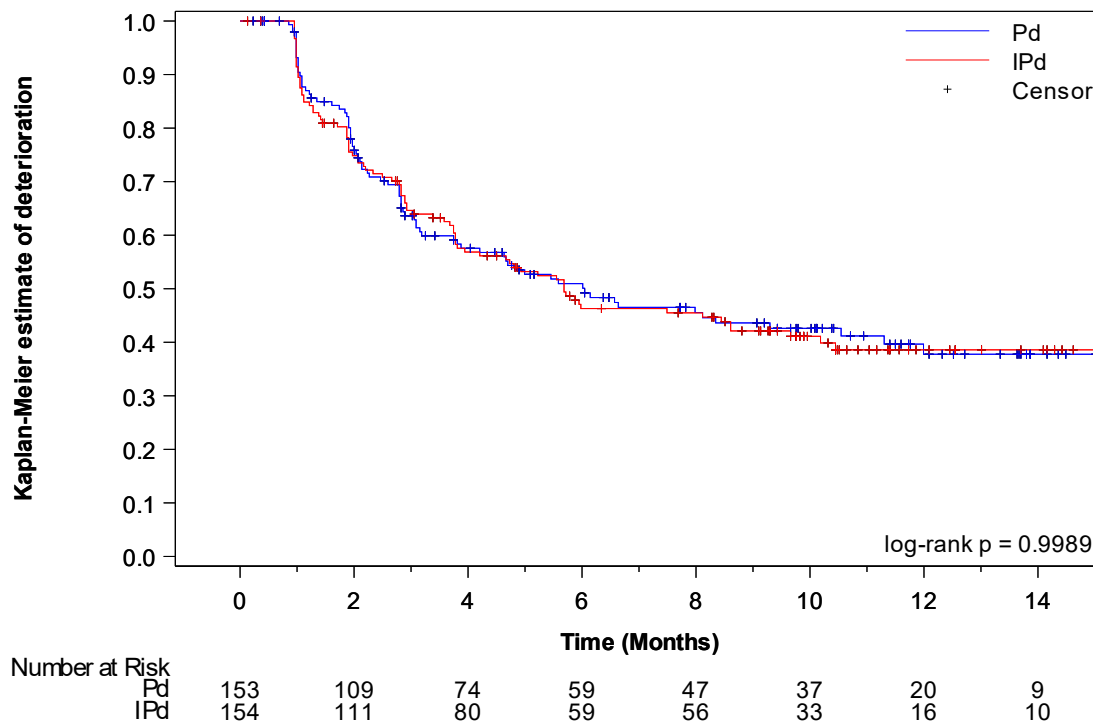


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Kognitives Empfinden

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

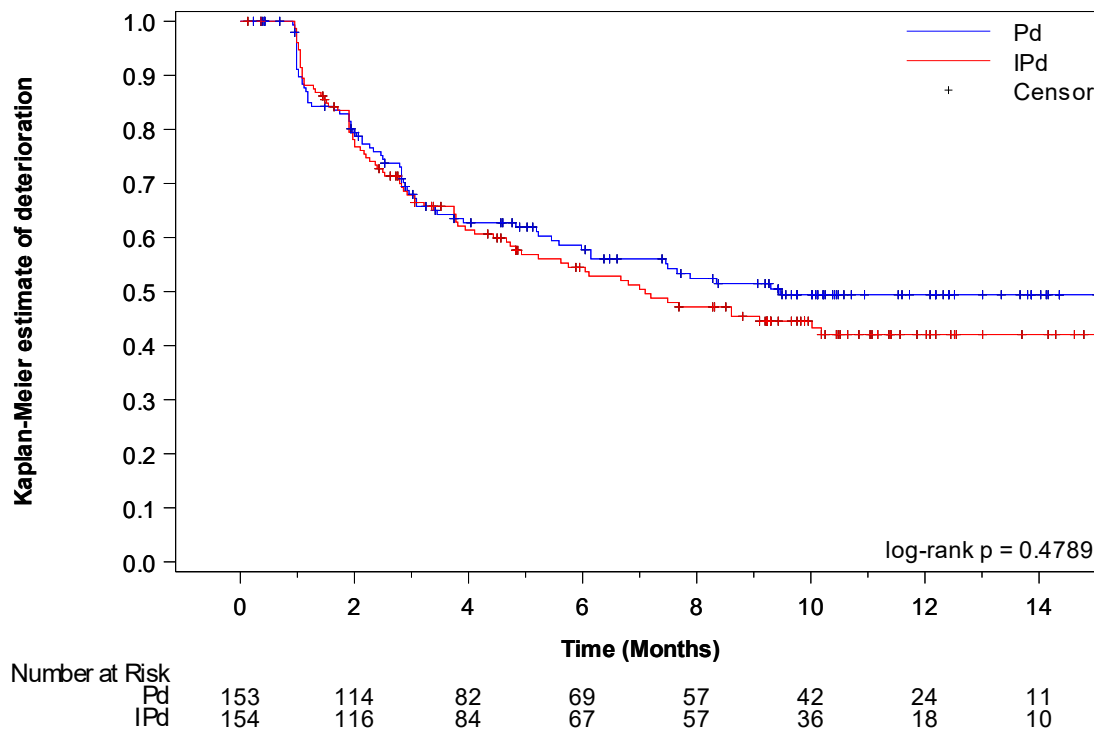


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Emotionales Empfinden

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

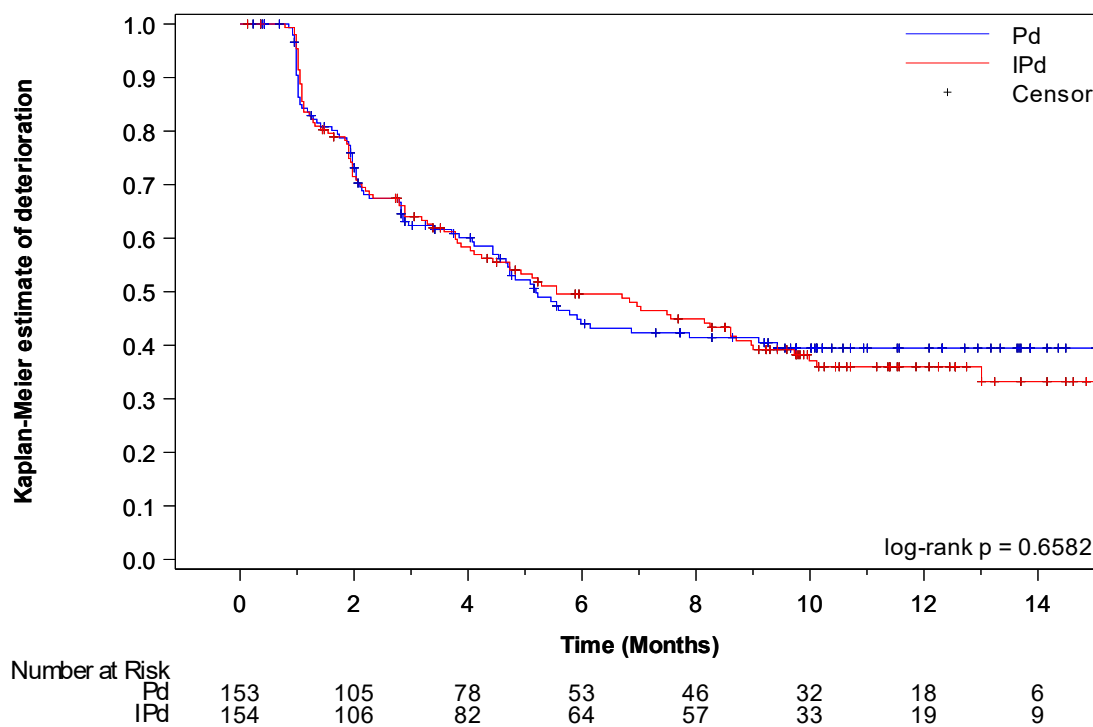


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Physisches Empfinden

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2020a)

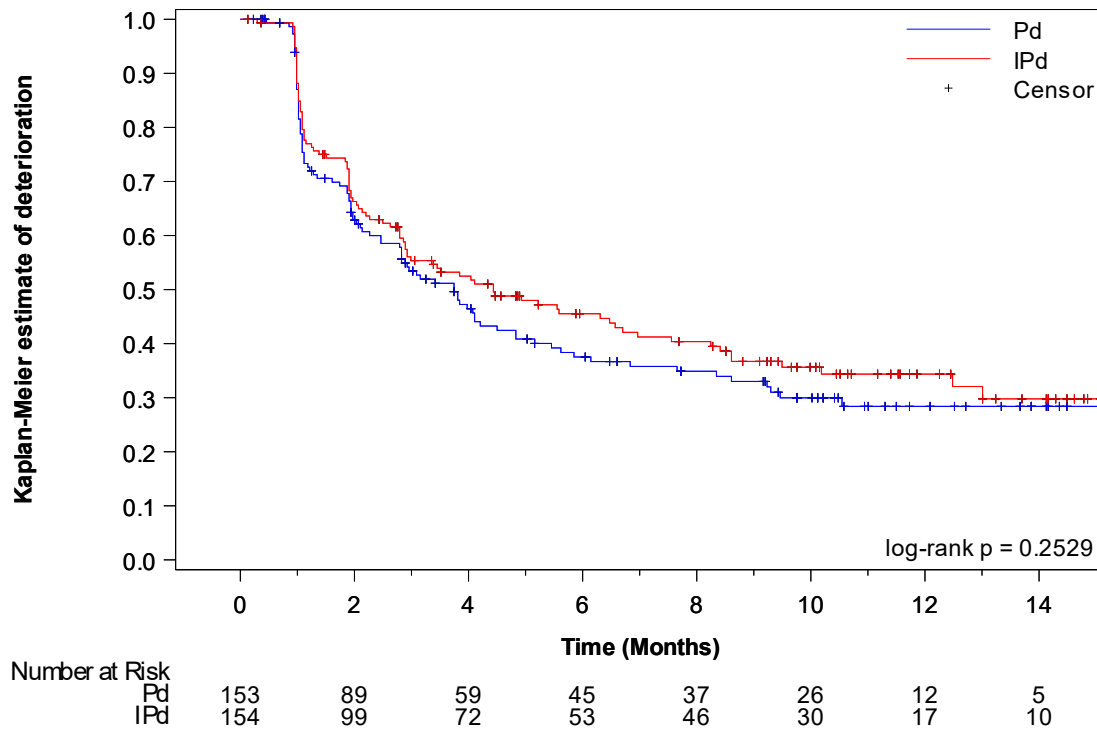


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

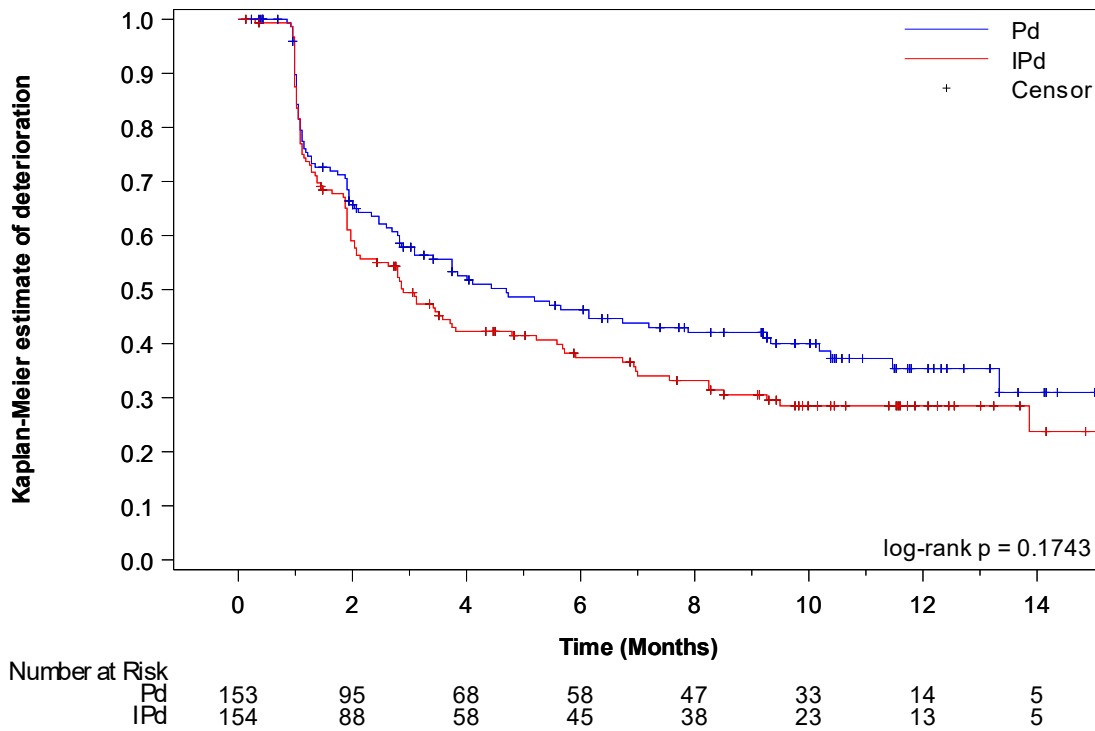


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

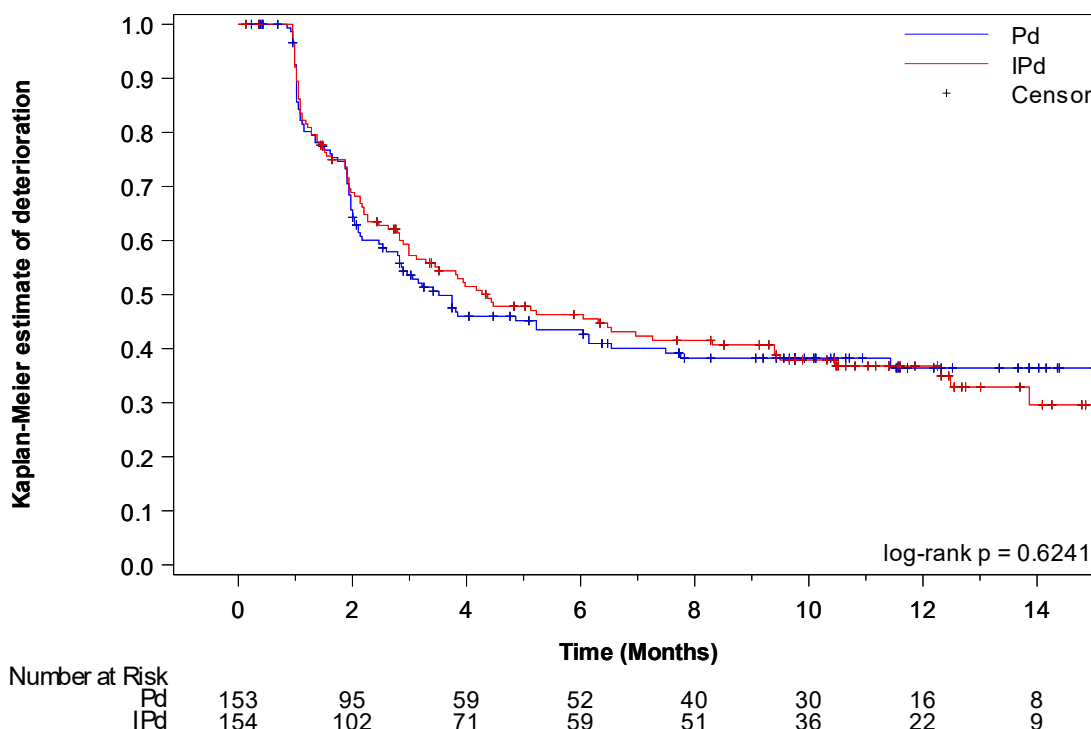


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen / globale Skala für Gesundheit und Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte)

Endpunkt	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
Kognitives Empfinden	37/154 (24,0)	NE [NE; NE]	37/153 (24,2)	NE [NE; NE]	0,91 [0,58; 1,44] 0,6955	0,6958
Emotionales Empfinden	31/154 (20,1)	NE [NE; NE]	28/153 (18,3)	NE [NE; NE]	0,95 [0,57; 1,59] 0,8591	0,8593
Physisches Empfinden	46/154 (29,9)	NE [NE; NE]	48/153 (31,4)	NE [14,69; NE]	0,80 [0,53; 1,20] 0,2760	0,2749
Rollenfunktion	37/154 (24,0)	NE [NE; NE]	60/153 (39,2)	NE [9,46; NE]	0,50 [0,33; 0,76] 0,0011	0,0009

Soziale Funktion	46/154 (29,9)	NE [14,82; NE]	52/153 (34,0)	NE [NE; NE]	0,78 [0,52; 1,16] 0,2119	0,2107
Allgemeiner Gesundheitszustand	44/154 (28,6)	NE [NE; NE]	55/153 (35,9)	NE [NE; NE]	0,65 [0,43; 0,96] 0,0316	0,0303
<p>Datenschnitt: 11.10.2018</p> <p>a: Anzahl der Patienten mit Ereignis</p> <p>b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population)</p> <p>c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %</p> <p>d: Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT. Tod wurde als Zensierung verwendet. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an.</p> <p>e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT.</p> <p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); Pd: Pomalidomid + Dexamethason; RCT: Randomized Controlled Trial</p> <p>Quelle: (Sanofi 2021a)</p>						

In der Gesamtschau der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte der mittels EORTC QLQ-C30 erhobenen Funktionsskalen und der globalen Skala für Gesundheit und Lebensqualität zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 wurde für die Parameter Rollenfunktion und Allgemeiner Gesundheitszustand ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von der Dreifachkombination IPd gegenüber Pd nachgewiesen. Das dazugehörige HR für den Parameter Rollenfunktion beträgt 0,50 (95 %-KI [0,33; 0,76]), beziehungsweise 0,65 (95%-KI [0,43; 0,96]) für den Parameter Allgemeiner Gesundheitszustand.

Der Punktschätzer liegt für alle Parameter zugunsten der Dreifachkombination IPd.

Die nachfolgende Abbildung 4-56 bis Abbildung 4-61 geben die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für alle erfassten Funktionsskalen wieder.

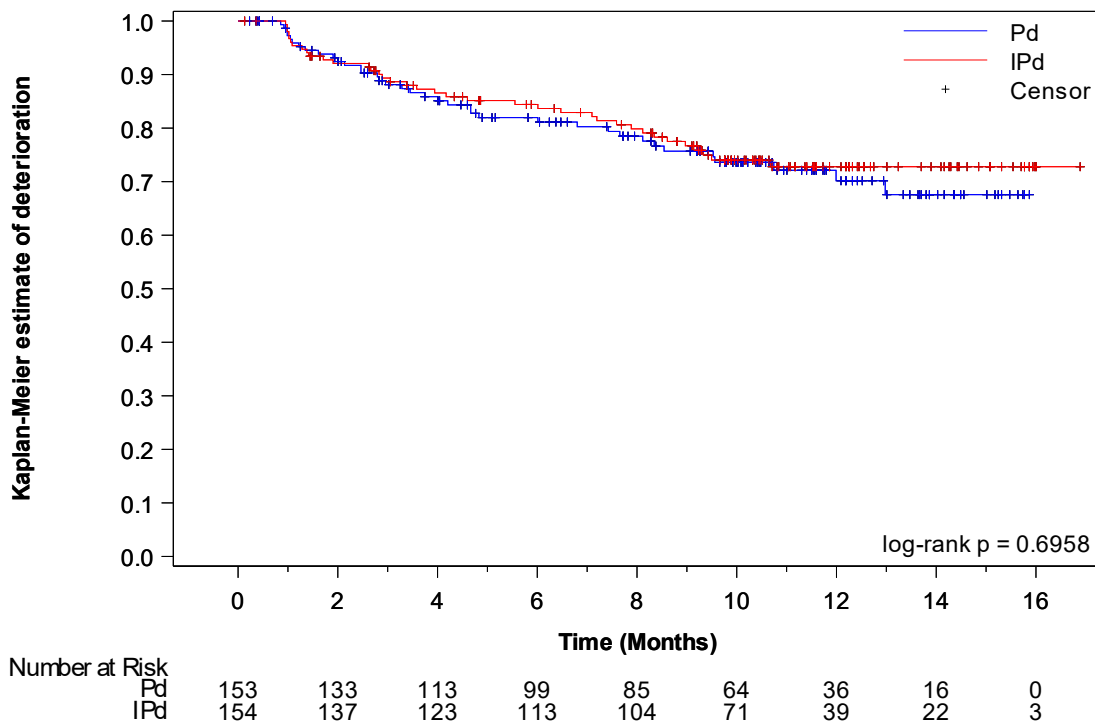


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung für EORTC QLQ-C30 – Kognitives Empfinden

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

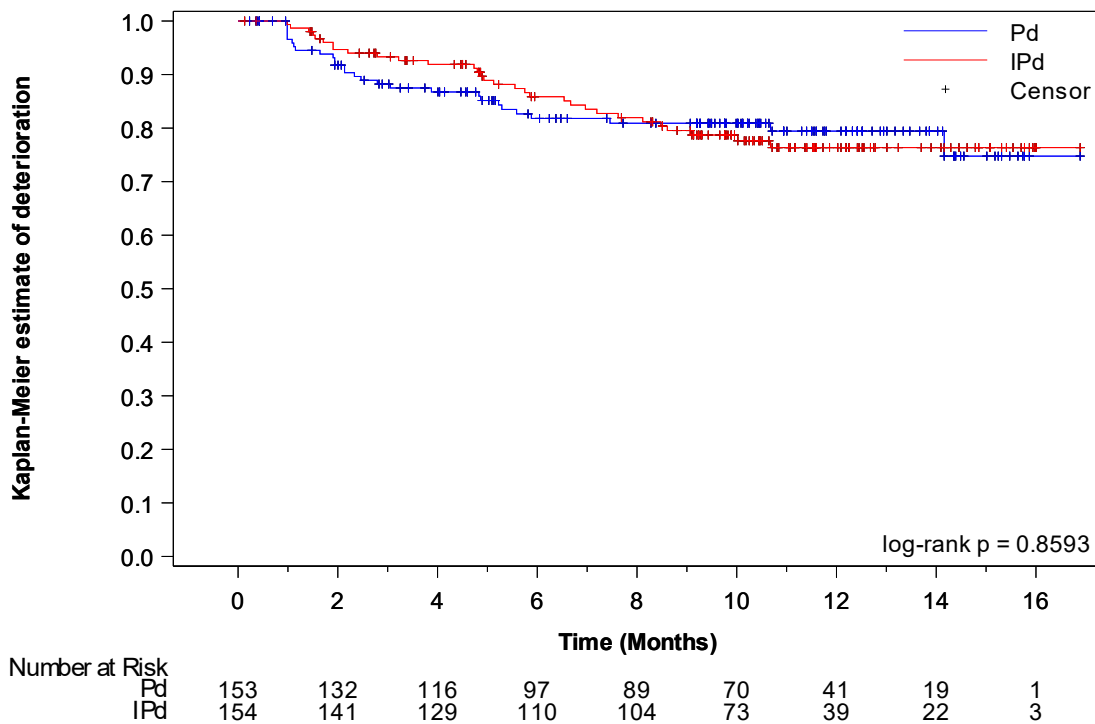


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung für EORTC QLQ-C30 – Emotionales Empfinden

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

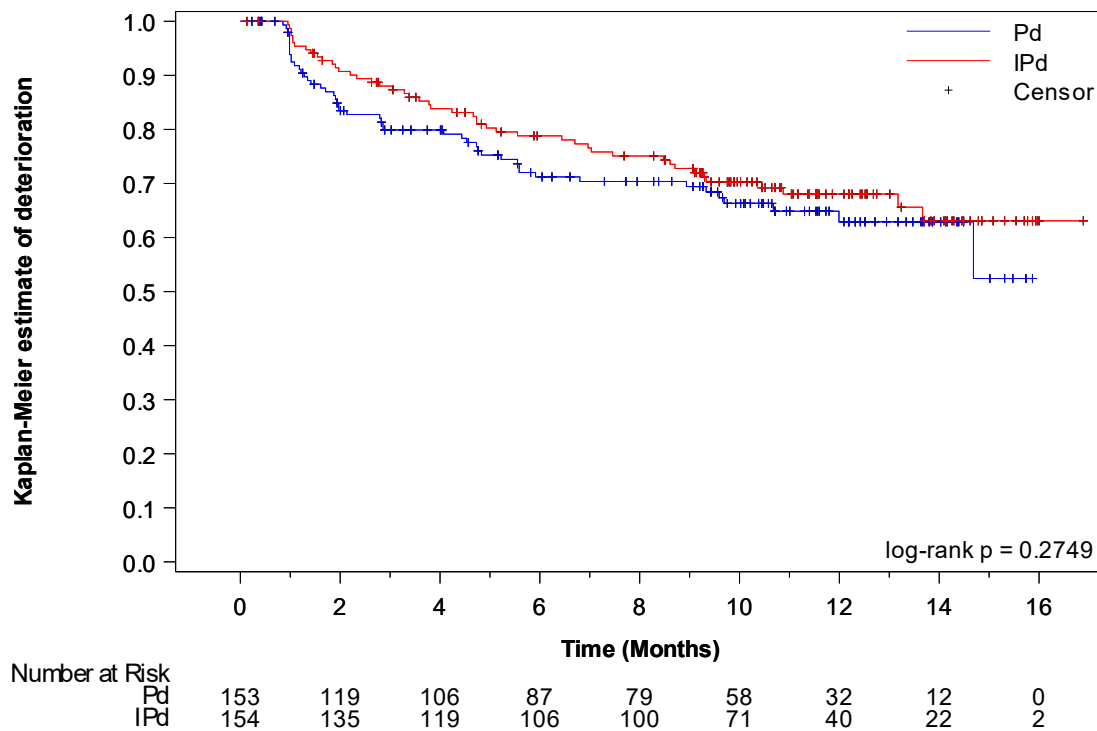


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung für EORTC QLQ-C30 – Physisches Empfinden

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

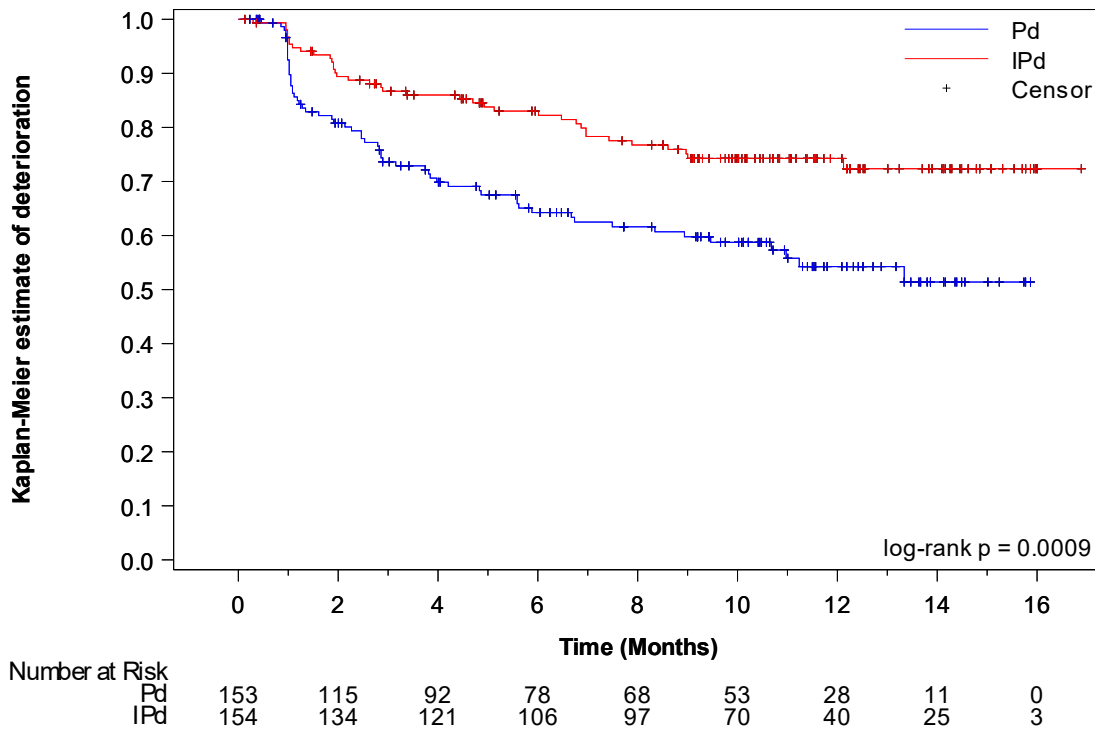


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung für EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

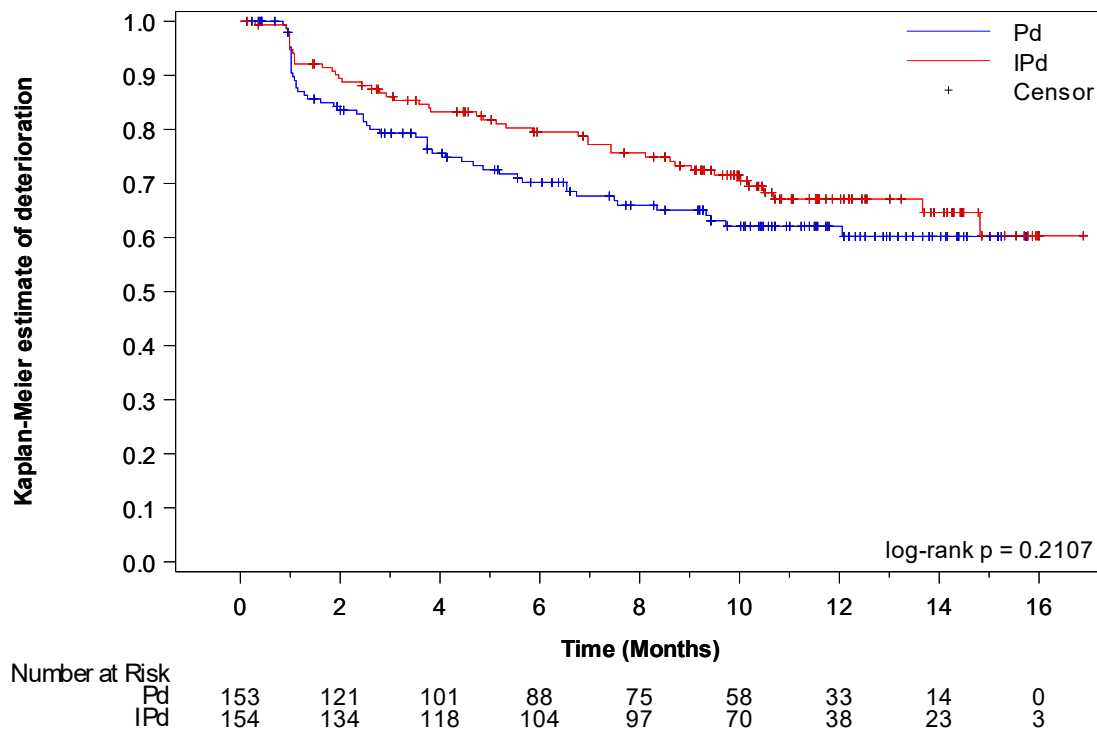


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung für EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

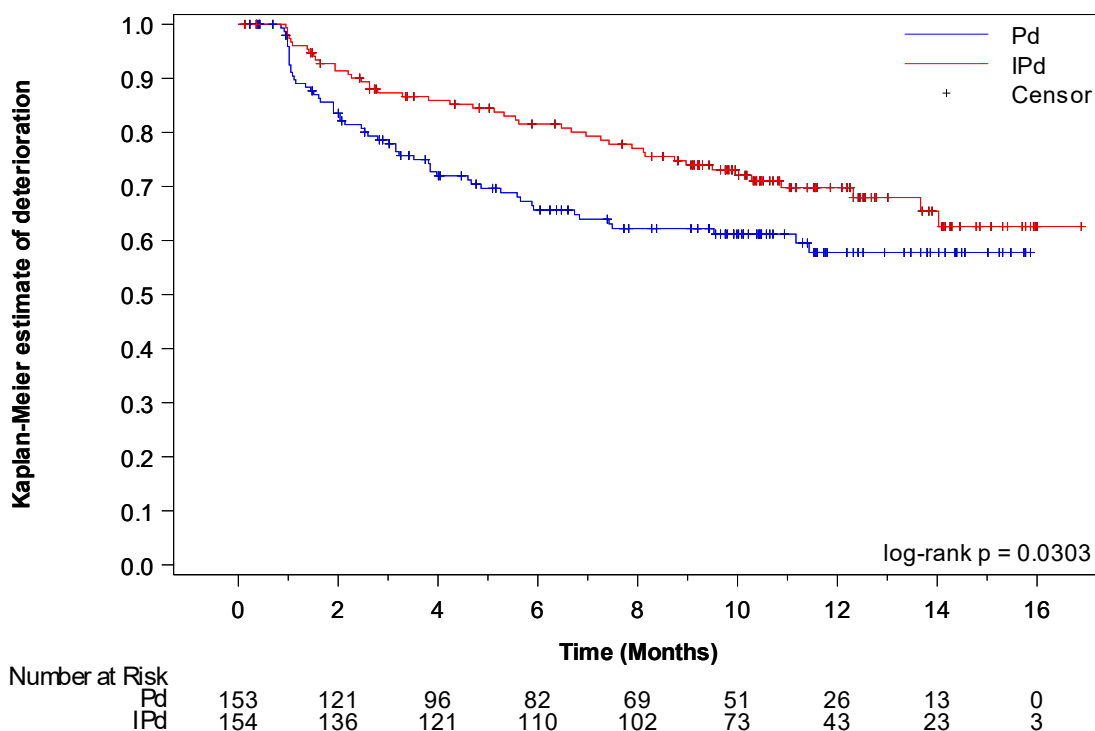


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung für EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

Tabelle 4-48: Ergebnisse für für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen / globale Skala für Gesundheit und Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung (MCID ≥ 10 Punkte)

Endpunkt	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
Kognitives Empfinden	55/154 (35,7)	NE [NE; NE]	57/153 (37,3)	NE [NE; NE]	0,86 [0,59; 1,25] 0,4265	0,4271
Emotionales Empfinden	54/154 (35,1)	NE [NE; NE]	44/153 (28,8)	NE [NE; NE]	1,12 [0,75; 1,67] 0,5793	0,5778
Physisches Empfinden	64/154 (41,6)	NE [9,40; NE]	39/153 (25,5)	NE [NE; NE]	1,63 [1,10; 2,43] 0,0159	0,0149
Rollenfunktion	71/154 (46,1)	13,83 [4,30; NE]	51/153 (33,3)	NE [NE; NE]	1,35 [0,94; 1,94] 0,1016	0,1004

Soziale Funktion	68/154 (44,2)	NE [4,80; NE]	53/153 (34,6)	NE [NE; NE]	1,21 [0,85; 1,74] 0,2954	0,2946
Allgemeiner Gesundheitszustand	72/154 (46,8)	10,22 [6,08; NE]	52/153 (34,0)	NE [13,21; NE]	1,36 [0,95; 1,94] 0,0923	0,0910
<p>Datenschnitt: 11.10.2018</p> <p>a: Anzahl der Patienten mit Ereignis</p> <p>b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population)</p> <p>c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %</p> <p>d: Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT. Tod wurde als Zensierung verwendet. Eine HR > 1 zeigt einen Vorteil für IPd an.</p> <p>e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT.</p> <p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); Pd: Pomalidomid + Dexamethason; RCT: Randomized Controlled Trial</p> <p>Quelle: (Sanofi 2021a)</p>						

In der Gesamtschau der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um ≥ 10 Punkte der mittels EORTC QLQ-C30 erhobenen Funktionsskalen und der globalen Skala für Gesundheit und Lebensqualität zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 wurden für den Parameter Physisches Empfinden statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Dreifachkombination IPd gegenüber Pd nachgewiesen. Die HR für den Parameter Physisches Empfinden beträgt 1,63 (95 %-KI [1,10; 2,43]).

Der Punktschätzer liegt für alle Parameter, bis auf den Parameter Kognitives Empfinden, zugunsten der Dreifachkombination IPd.

Die nachfolgende Abbildung 4-62 bis Abbildung 4-67 geben die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für alle erfassten Funktionsskalen wieder.

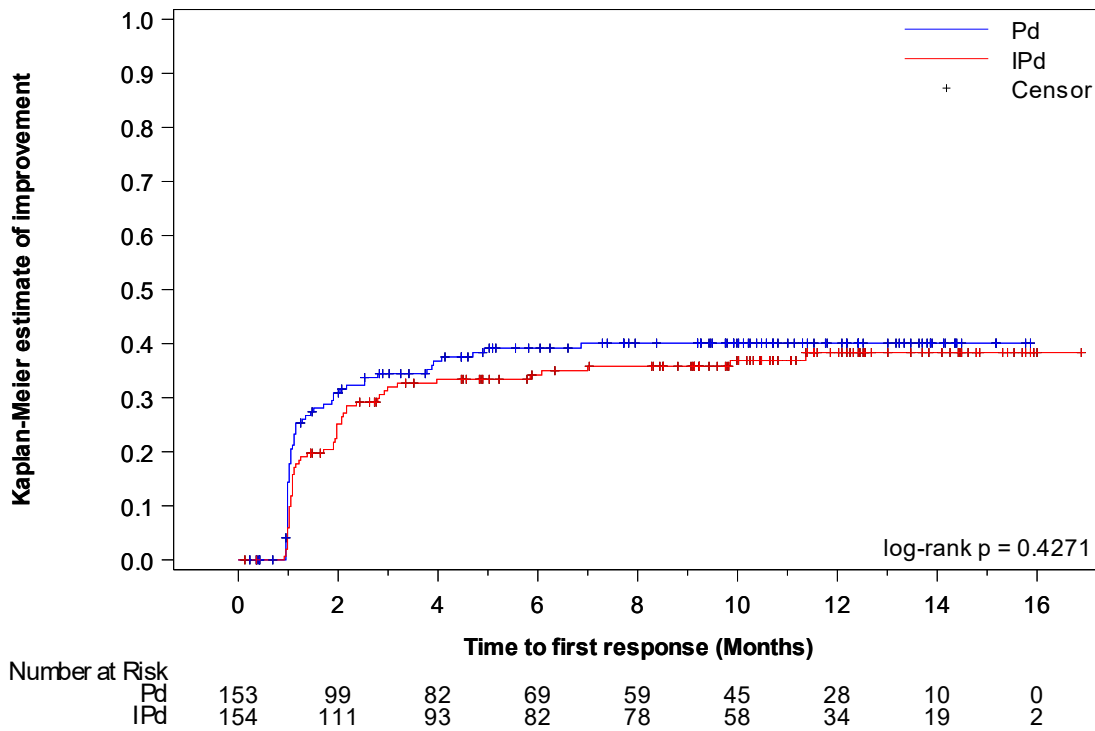


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung für EORTC QLQ-C30 – Kognitives Empfinden

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

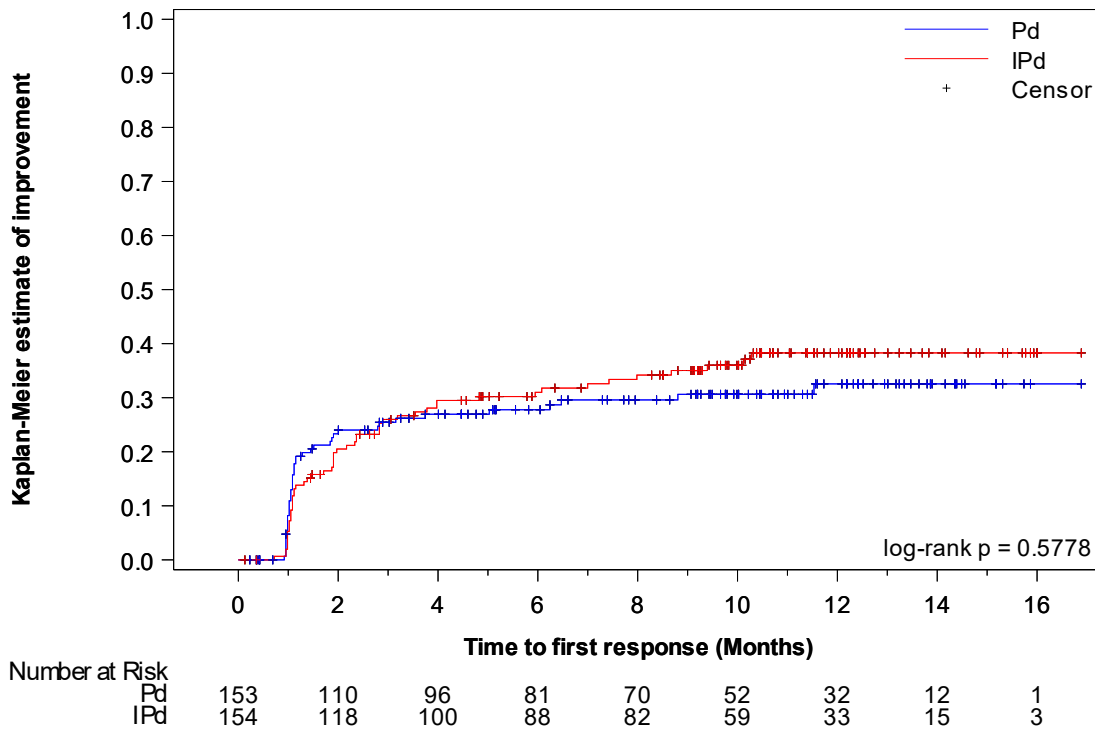


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung für EORTC QLQ-C30 – Emotionales Empfinden

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

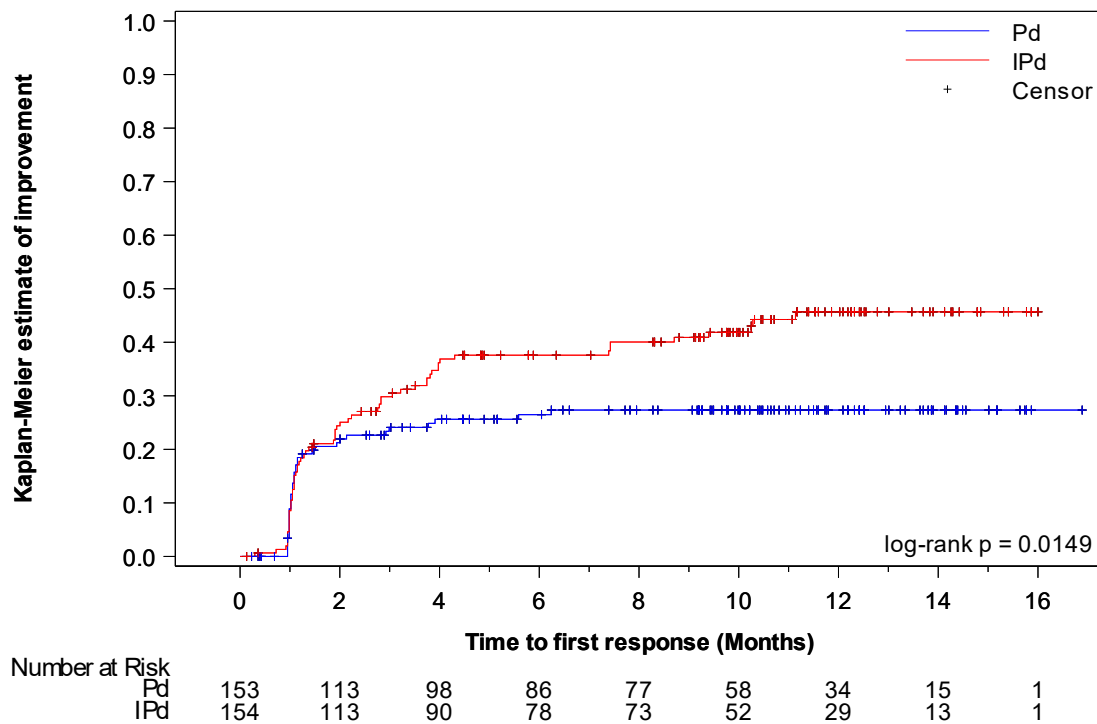


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung für EORTC QLQ-C30 – Physisches Empfinden

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

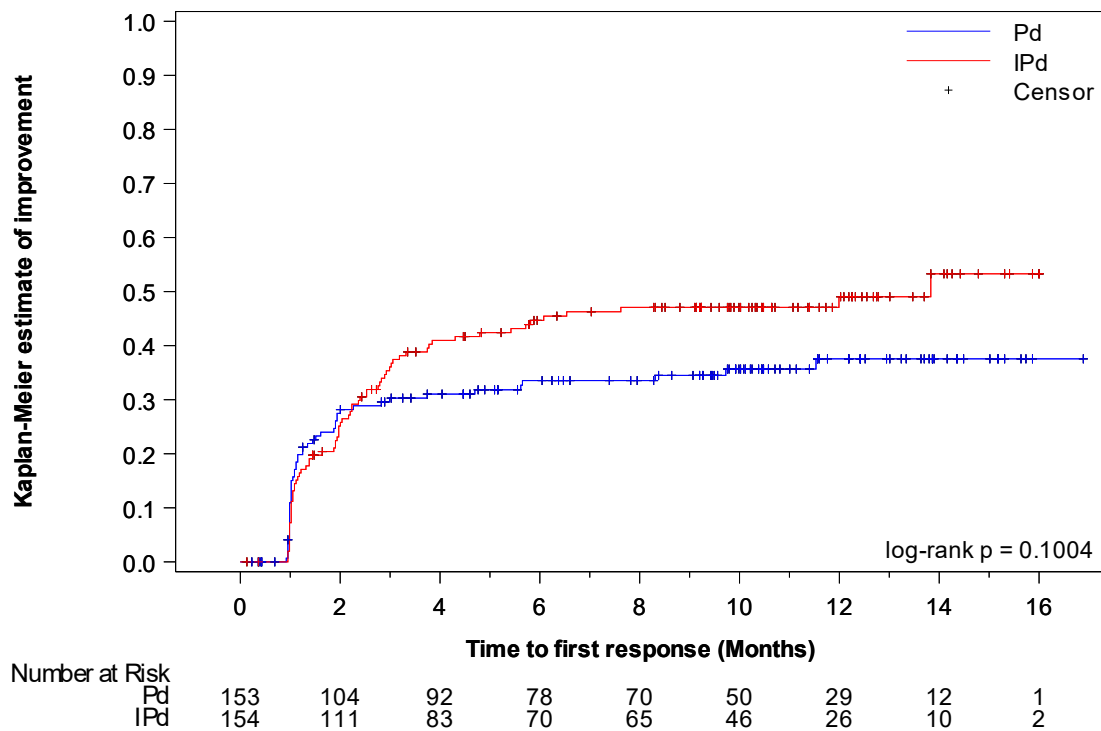


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung für EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

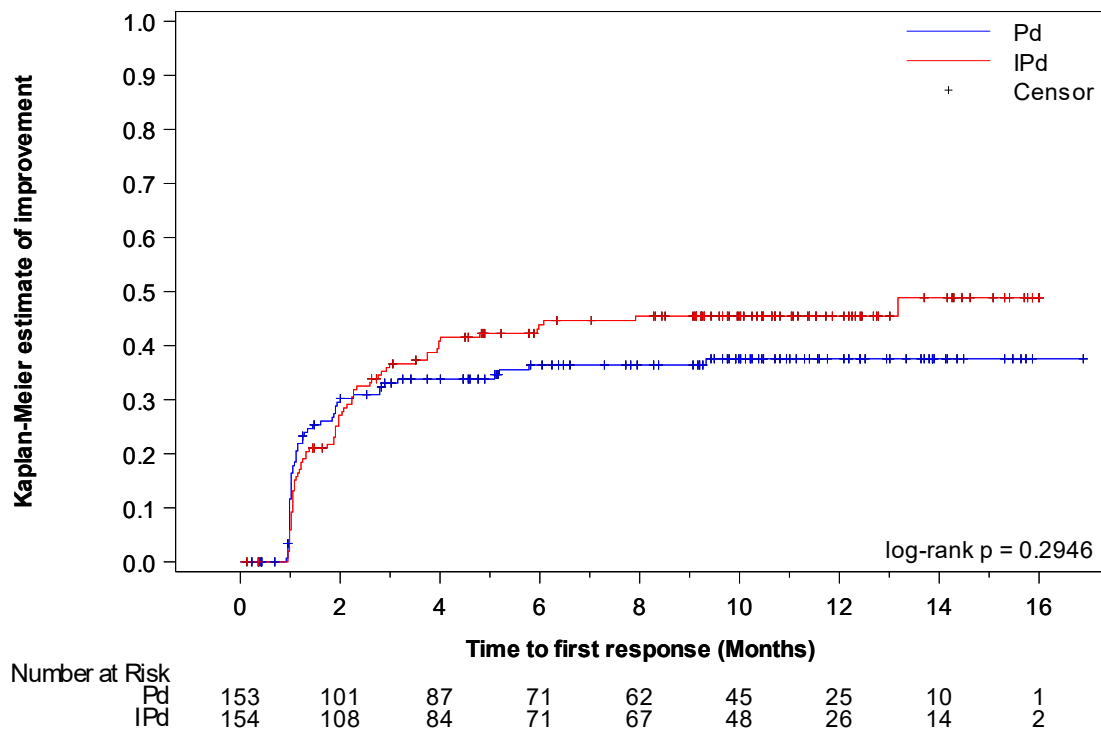


Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung für EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

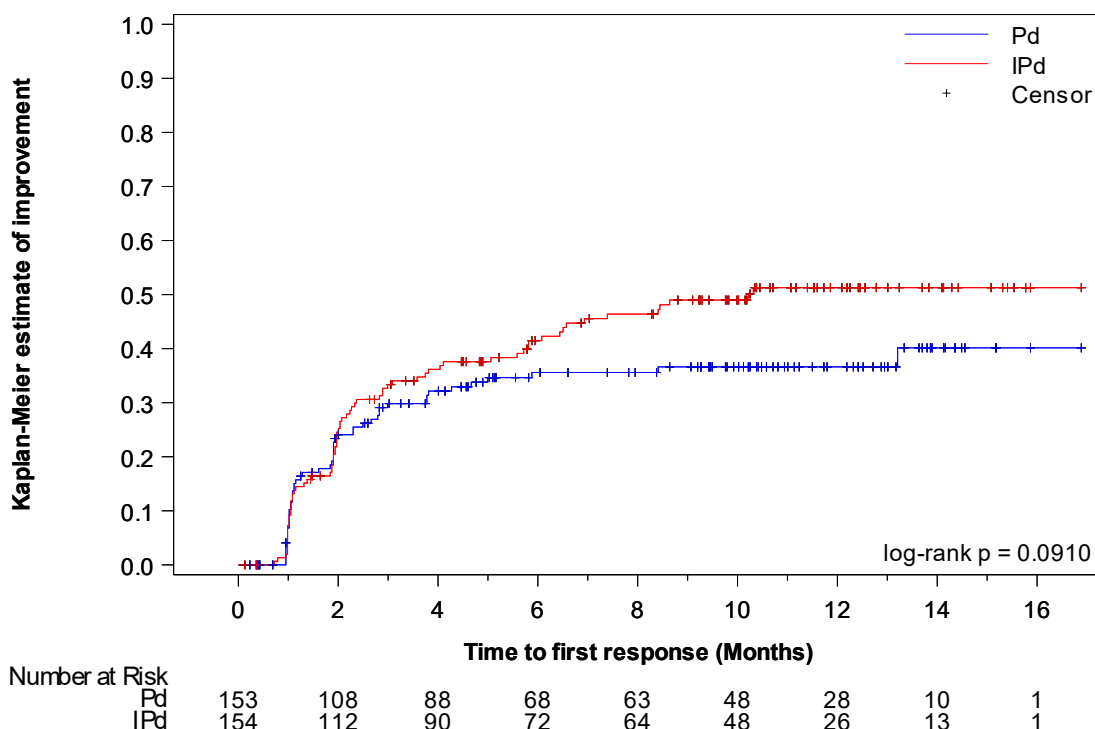


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung für EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitsstatus

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen / globale Skala für Gesundheit und Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte)

Endpunkt	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
Kognitives Empfinden	23/154 (14,9)	NE [NE; NE]	23/153 (15,0)	NE [NE; NE]	0,89 [0,50; 1,59] 0,6951	0,6955
Emotionales Empfinden	21/154 (13,6)	NE [NE; NE]	18/153 (11,8)	NE [NE; NE]	1,06 [0,56; 1,99] 0,8594	0,8592
Physisches Empfinden	24/154 (15,6)	NE [NE; NE]	12/153 (15,6)	NE [NE; NE]	1,92 [0,96; 3,85] 0,0645	0,0598
Rollenfunktion	23/154 (14,9)	NE [NE; NE]	19/153 (12,4)	NE [NE; NE]	1,15 [0,63; 2,11] 0,6525	0,6522

Endpunkt	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
Soziale Funktion	31/154 (20,1)	NE [NE; NE]	26/153 (17,0)	NE [NE; NE]	1,08 [0,64; 1,81] 0,7823	0,7818
Allgemeiner Gesundheitszustand	27/154	NE [NE; NE]	16/153 (10,5)	NE [NE; NE]	1,54 [0,83; 2,86] 0,1709	0,1676

Datenschnitt: 11.10.2018

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis
b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population)
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
d: Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT. Tod wurde als Zensierung verwendet. Eine HR > 1 zeigt einen Vorteil für IPd an.
e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); Pd: Pomalidomid + Dexamethason; RCT: Randomized Controlled Trial

Quelle: (Sanofi 2021a)

In der Gesamtschau der Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte der mittels EORTC QLQ-C30 erhobenen Funktionsskalen und der globalen Skala für Gesundheit und Lebensqualität zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 wurde für keinen Parameter ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen.

Der Punktschätzer liegt für alle Parameter, bis auf die Parameter Kognitives Empfinden, zugunsten der Dreifachkombination IPd.

Die nachfolgende Abbildung 4-68 bis Abbildung 4-73 geben die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für alle erfassten Funktionsskalen wieder.

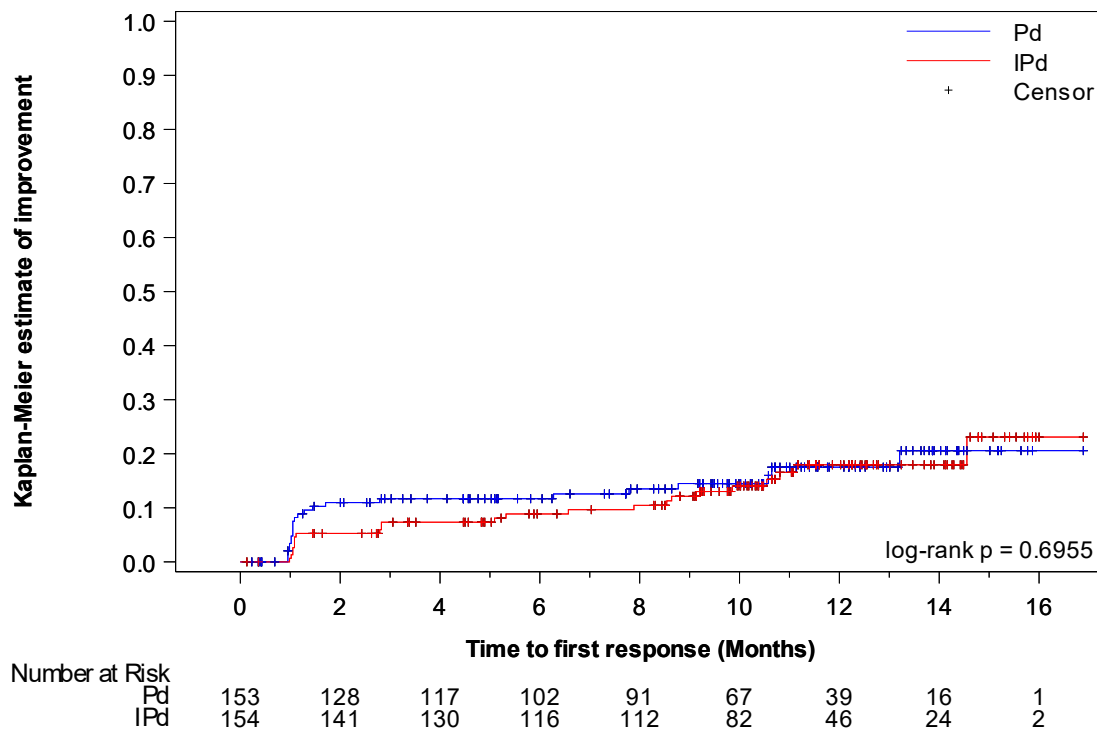


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung für EORTC QLQ-C30 – Kognitives Empfinden

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

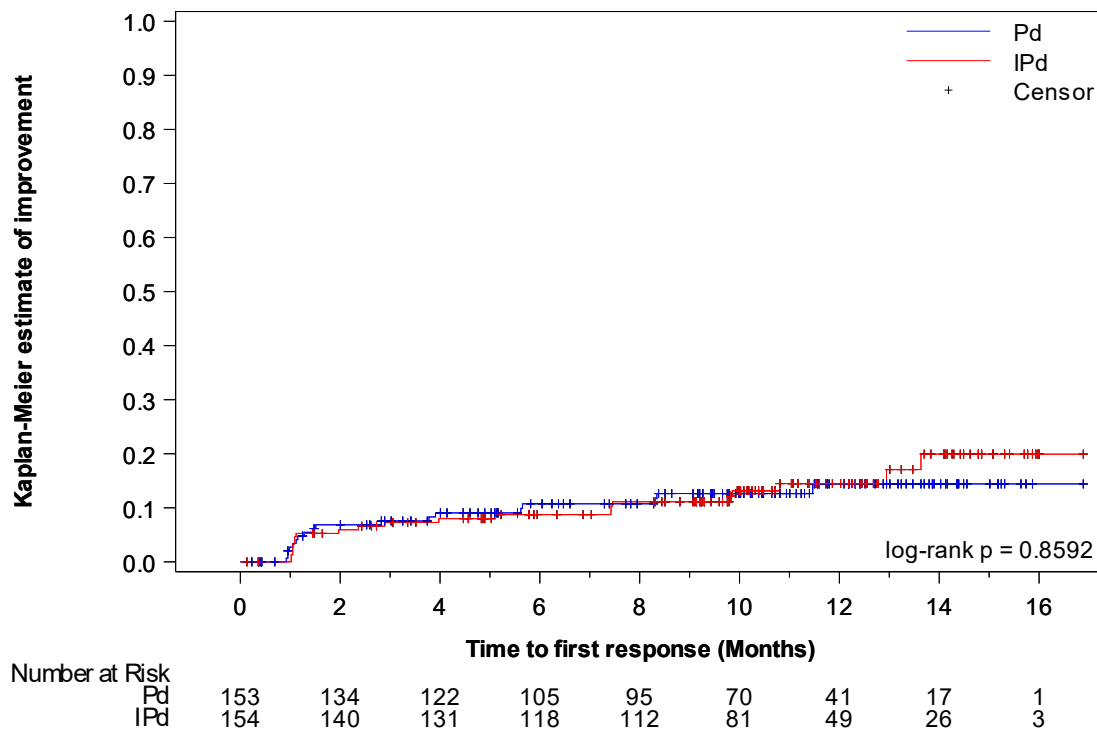


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung für EORTC QLQ-C30 – Emotionales Empfinden

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

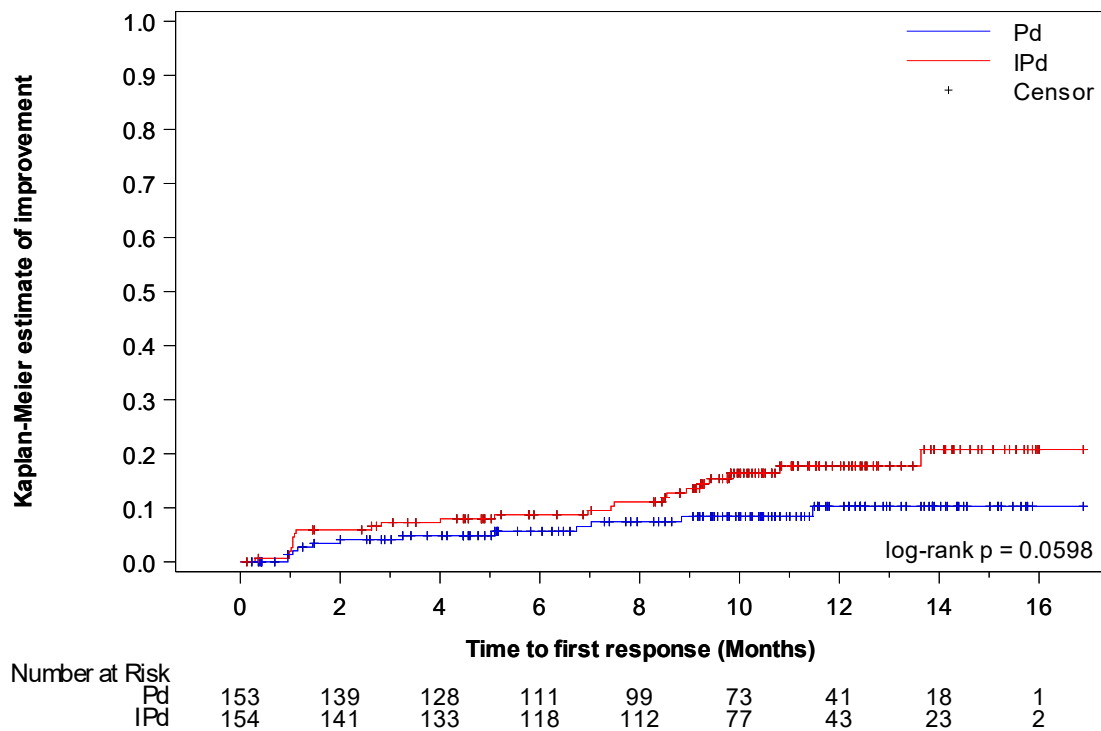


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung für EORTC QLQ-C30 – Physisches Empfinden

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

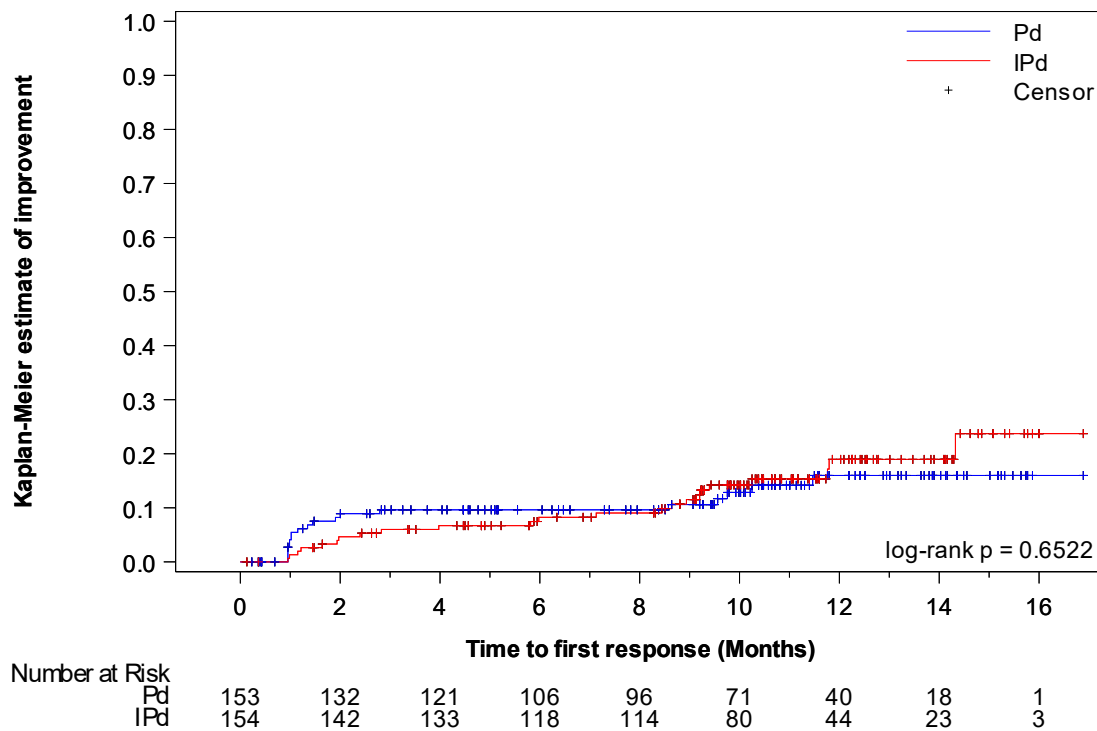


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung für EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

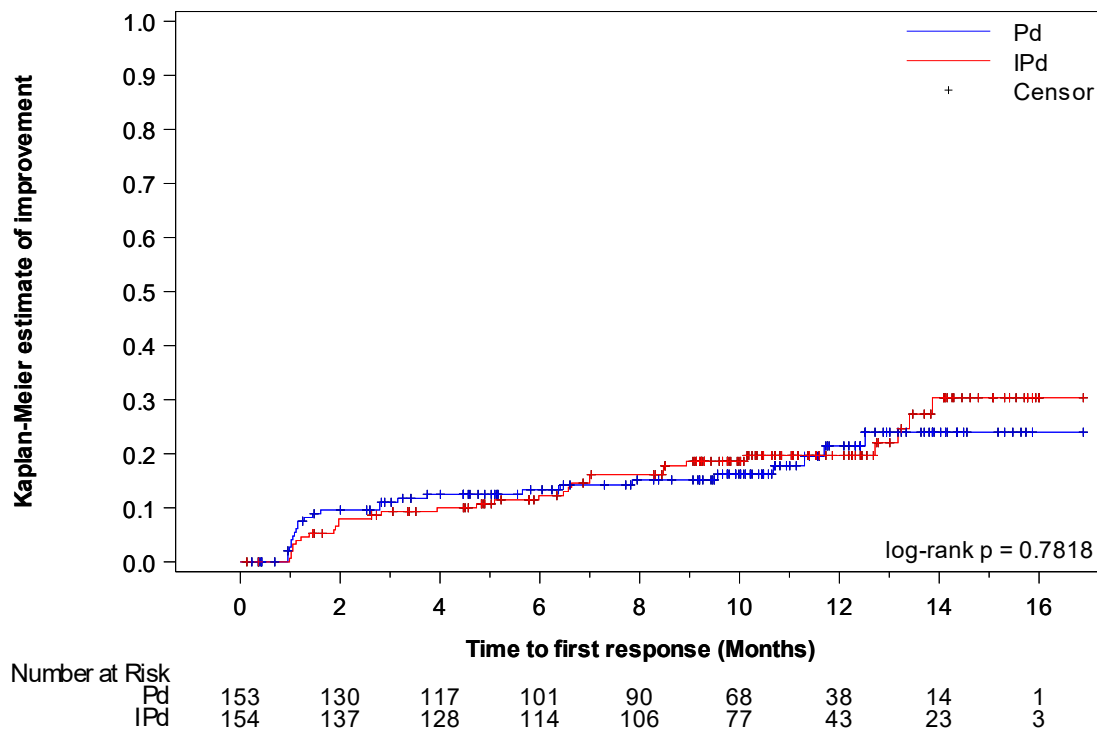


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung für EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

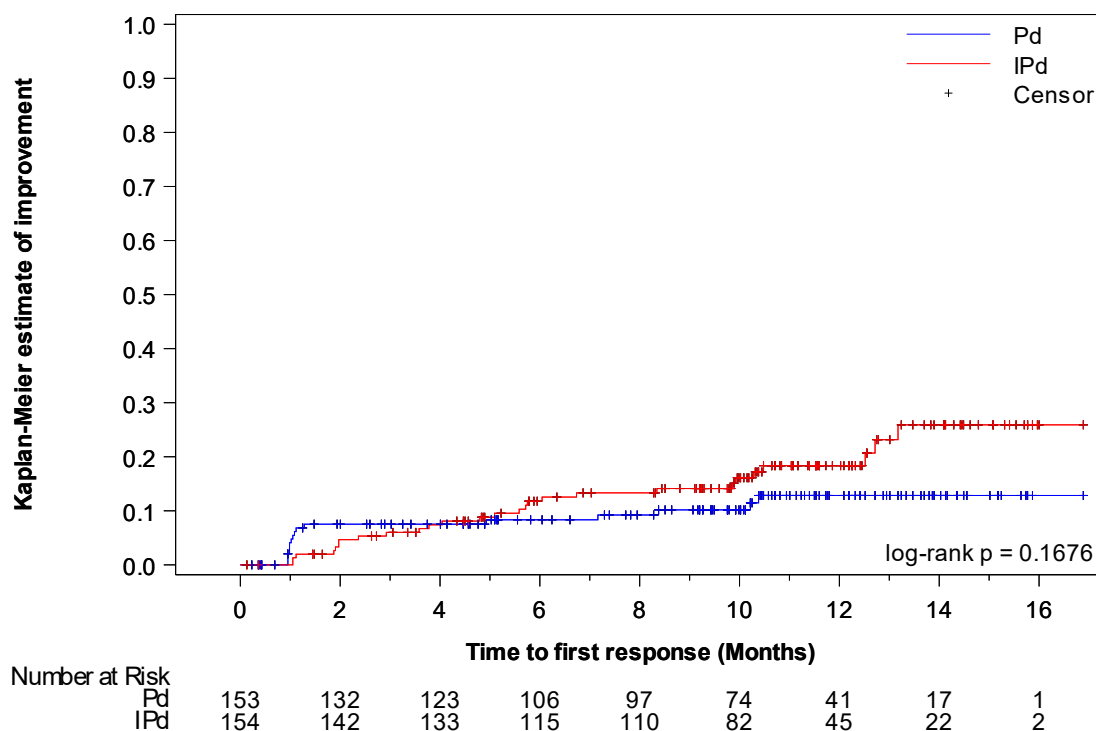


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung für EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

Tabelle 4-50: MMRM-Analyse der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen

	IPd				Pd				IPd vs. Pd	
	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean Cfb (SE) ^d	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean Cfb (SE) ^d	LS-Mean Cfb Differenz [95 %-KI]; p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI] ^f
Kognitives Empfinden										
Baseline	154	84,84 (18,06)	144	NE	153	81,57 (19,52)	142	NE	NE	NE
Zyklus 2	154	83,33 (20,34)	142	0,33 (1,51)	153	83,85 (21,32)	128	1,64 (1,56)	-1,31 [-5,58; 2,96] 0,5467	-0,07 [-0,31; 0,17]
Zyklus 3	154	84,56 (18,44)	136	1,38 (1,54)	153	79,60 (21,43)	116	-1,65 (1,64)	3,04 [-1,38; 7,45] 0,1775	0,17 (-0,08; 0,42)
Zyklus 4	154	84,92 (17,18)	126	1,06 (1,59)	153	79,81 (20,20)	104	-2,27 (1,73)	3,33 [-1,27; 7,94] 0,1561	0,19 [-0,07; 0,45]

	IPd				Pd				IPd vs. Pd	
	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	LS-Mean CFB Differenz [95 %-KI]; p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI] ^f
Zyklus 5	154	84,37 (18,00)	113	0,32 (1,66)	153	79,40 (20,57)	89	-1,32 (1,86)	1,64 [-3,26; 6,54] 0,5123	0,09 [-0,18; 0,37]
Zyklus 6	154	83,49 (17,58)	108	-1,20 (1,71)	153	82,28 (20,38)	79	0,78 (1,97)	-1,98 [-7,09; 3,14] 0,4491	-0,11 [-0,40; 0,18]
Zyklus 7	154	83,67 (17,81)	99	-0,50 (1,78)	153	82,63 (20,59)	71	0,01 (2,07)	-0,51 [-5,87; 4,85] 0,8516	-0,03 [-0,33; 0,28]
Zyklus 8	154	84,04 (17,25)	95	0,26 (1,83)	153	84,41 (20,88)	62	2,07 (2,21)	-1,81 [-7,44; 3,81] 0,5277	-0,10 [-0,42; 0,22]
Zyklus 9	154	82,04 (17,71)	90	-1,52 (1,88)	153	81,61 (20,40)	58	-1,52 (2,31)	-0,00 [-5,84; 5,84] 0,9999	0,00 [-0,33; 0,33]
Zyklus 10	154	83,54 (17,97)	81	-0,68 (1,97)	153	82,74 (18,79)	56	-0,14 (2,37)	-0,54 [-6,58; 5,50] 0,8609	-0,03 [-0,37; 0,31]
Zyklus 11	154	81,84 (21,01)	78	-1,71 (2,02)	153	80,39 (21,00)	51	-1,64 (2,47)	-0,08 [-6,34; 6,19] 0,9807	0,00 [-0,36; 0,35]
Zyklus 12	154	80,26 (20,81)	65	-2,62 (2,17)	153	80,30 (24,45)	44	-1,86 (2,64)	-0,76 [-7,47; 5,95] 0,8249	-0,04 [-0,43; 0,34]
Zyklus 13	154	85,29 (17,21)	51	1,82 (2,41)	153	84,34 (16,64)	33	2,43 (3,01)	-0,60 [-8,17; 6,97] 0,8760	-0,03 [-0,47; 0,40]
Zyklus 14	154	78,51 (21,89)	38	-3,53 (2,78)	153	84,78 (15,82)	23	1,27 (3,54)	-4,79 [-13,63; 4,04] 0,2872	-0,28 [-0,80; 0,24]
Zyklus 15	154	81,48 (19,79)	27	-2,55 (3,30)	153	82,29 (18,73)	16	2,56 (4,26)	-5,11 [-15,69; 5,46] 0,3429	-0,30 [-0,92; 0,32]
Zyklus 16	154	79,17 (20,86)	20	-2,08 (3,81)	153	77,78 (17,88)	12	-2,22 (4,82)	0,14 [-11,92; 12,19] 0,9823	0,01 [-0,70; 0,72]
Zyklus 17	154	82,14 (19,02)	14	-1,95 (4,46)	153	76,67 (22,50)	10	-4,35 (5,25)	2,41 [-11,11; 15,92] 0,7271	0,14 [-0,67; 0,96]

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

	IPd				Pd				IPd vs. Pd	
	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	LS-Mean CFB Differenz [95 %-KI]; p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI] ^f
Zyklus 18	154	87,04 (13,89)	9	NE	153	83,33 (23,57)	2	NE	NE	NE
Zyklus 19	154	86,11 (22,15)	6	NE	153	83,33 (NE)	1	NE	NE	NE
Emotionales Empfinden										
Baseline	154	79,63 (20,24)	144	NE	153	77,35 (20,95)	142	NE	NE	NE
Zyklus 2	154	79,28 (19,87)	142	0,37 (1,46)	153	78,91 (21,88)	128	0,87 (1,51)	-0,51 [-4,62; 3,61] 0,8095	-0,03 [-0,27; 0,21]
Zyklus 3	154	78,68 (19,71)	136	-1,30 (1,49)	153	78,45 (20,65)	116	-0,36 (1,58)	-0,94 [-5,20; 3,31] 0,6640	-0,05 [-0,30; 0,19]
Zyklus 4	154	81,35 (19,87)	126	1,04 (1,53)	153	78,04 (20,90)	104	-0,61 (1,67)	1,65 [-2,79; 6,09] 0,4662	0,10 [-0,16; 0,36]
Zyklus 5	154	81,19 (19,94)	113	1,28 (1,60)	153	77,15 (21,67)	89	-0,72 (1,80)	2,00 [-2,73; 6,73] 0,4073	0,12 [-0,16; 0,40]
Zyklus 6	154	81,33 (20,02)	108	1,09 (1,65)	153	80,27 (22,10)	79	2,41 (1,90)	-1,32 [-6,26; 3,62] 0,6002	-0,08 [-0,37; 0,21]
Zyklus 7	154	82,83 (17,57)	99	2,37 (1,72)	153	78,76 (20,50)	71	0,16 (2,00)	2,22 [-2,96; 7,39] 0,4009	0,13 [-0,17; 0,43]
Zyklus 8	154	79,74 (20,44)	95	-1,24 (1,76)	153	78,23 (22,04)	62	-0,40 (2,14)	-0,84 [-6,27; 4,59] 0,7625	-0,05 [-0,37; 0,27]
Zyklus 9	154	79,54 (19,84)	90	-1,12 (1,81)	153	77,87 (22,11)	58	-0,98 (2,23)	-0,14 [-5,78; 5,49] 0,9605	-0,01 [-0,34; 0,32]
Zyklus 10	154	81,07 (19,81)	81	0,16 (1,90)	153	80,51 (21,69)	56	2,17 (2,29)	-2,01 [-7,85; 3,82] 0,4983	-0,12 [-0,46; 0,22]
Zyklus 11	154	79,49 (20,84)	78	-0,15 (1,95)	153	79,08 (21,04)	51	0,69 (2,38)	-0,84 [-6,89; 5,20] 0,7843	-0,05 [-0,40; 0,30]
Zyklus 12	154	81,03 (18,72)	65	1,21 (2,10)	153	75,95 (23,99)	44	-1,73 (2,55)	2,94 [-3,54; 9,42] 0,3742	0,17 [-0,21; 0,56]

	IPd				Pd				IPd vs. Pd	
	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	LS-Mean CFB Differenz [95 %-KI]; p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI] ^f
Zyklus 13	154	81,05 (17,08)	51	1,87 (2,33)	153	80,56 (20,90)	33	1,52 (2,91)	0,35 [-6,96; 7,67] 0,9244	0,02 [-0,42; 0,46]
Zyklus 14	154	78,29 (21,27)	38	-0,37 (2,69)	153	82,25 (20,46)	23	0,48 (3,42)	-0,85 [-9,38; 7,68] 0,8455	-0,05 [-0,57; 0,47]
Zyklus 15	154	79,94 (17,94)	27	1,60 (3,19)	153	78,13 (23,15)	16	-0,17 (4,11)	1,77 [-8,44; 11,98] 0,7332	0,11 [-0,51; 0,72]
Zyklus 16	154	77,50 (18,56)	20	1,01 (3,68)	153	76,39 (20,67)	12	-5,24 (4,66)	6,26 [-5,39; 17,90] 0,2923	0,38 [-0,33; 1,10]
Zyklus 17	154	80,95 (24,11)	14	2,55 (4,31)	153	81,67 (17,03)	10	1,65 (5,07)	0,90 [-12,17; 13,96] 0,8929	0,06 [-0,76; 0,87]
Zyklus 18	154	83,33 (22,05)	9	NE	153	83,33 (11,79)	2	NE	NE	NE
Zyklus 19	154	75,00 (23,57)	6	NE	153	100,00 (NE)	1	NE	NE	NE
Physisches Empfinden										
Baseline	154	72,04 (20,52)	144	NE	153	71,88 (22,67)	142	NE	NE	NE
Zyklus 2	154	72,25 (22,24)	142	-0,06 (1,51)	153	73,80 (22,53)	128	0,97 (1,56)	-1,03 [-5,28; 3,22]	-0,06 [-0,30; 0,18]
Zyklus 3	154	71,37 (22,56)	136	-1,77 (1,53)	153	72,59 (20,52)	116	-2,40 (1,62)	0,63 [-3,74; 5,00] 0,7776	0,04 [-0,21; 0,28]
Zyklus 4	154	73,70 (20,40)	126	-1,00 (1,57)	153	71,41 (22,82)	104	-4,14 (1,70)	3,14 [-1,39; 7,68] 0,1740	0,18 [-0,08; 0,44]
Zyklus 5	154	75,34 (19,43)	113	0,07 (1,63)	153	71,09 (21,01)	89	-3,78 (1,82)	3,84 [-0,95; 8,63] 0,1159	0,22 [-0,05; 0,50]
Zyklus 6	154	76,42 (19,54)	108	0,53 (1,68)	153	73,67 (18,76)	79	-2,23 (1,92)	2,76 [-2,25; 7,77] 0,2803	0,16 [-0,13; 0,45]

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

	IPd				Pd				IPd vs. Pd	
	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	LS-Mean CFB Differenz [95 %-KI]; p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI] ^f
Zyklus 7	154	75,22 (18,69)	99	0,26 (1,75)	153	73,71 (19,15)	71	-2,28 (2,03)	2,54 [-2,70; 7,79] 0,3418	0,15 [-0,16; 0,45]
Zyklus 8	154	74,53 (19,25)	95	-0,37 (1,80)	153	72,80 (20,99)	62	-3,63 (2,16)	3,25 [-2,25; 8,76] 0,2464	0,19 [-0,13; 0,51]
Zyklus 9	154	75,85 (18,66)	90	1,17 (1,85)	153	72,76 (23,07)	58	-3,21 (2,26)	4,37 [-1,35; 10,10] 0,1341	0,25 [-0,08; 0,58]
Zyklus 10	154	75,80 (19,16)	81	0,38 (1,93)	153	75,00 (20,07)	56	-0,60 (2,33)	0,97 [-4,96; 6,91] 0,7472	0,06 [-0,28; 0,40]
Zyklus 11	154	74,70 (20,17)	78	0,02 (1,99)	153	74,51 (20,47)	51	-0,99 (2,43)	1,01 [-5,15; 7,16] 0,7484	0,06 [-0,29; 0,41]
Zyklus 12	154	76,00 (19,78)	65	0,69 (2,12)	153	71,67 (20,94)	44	-3,42 (2,58)	4,11 [-2,43; 10,66] 0,2180	0,24 [-0,14; 0,62]
Zyklus 13	154	76,47 (18,68)	51	1,52 (2,33)	153	76,57 (22,12)	33	0,07 (2,90)	1,45 [-5,84; 8,74] 0,6967	0,09 [-0,35; 0,52]
Zyklus 14	154	74,91 (19,63)	38	2,20 (2,66)	153	75,36 (22,69)	23	-2,02 (3,37)	4,22 [-4,20; 12,64] 0,3257	0,26 [-0,26; 0,77]
Zyklus 15	154	77,04 (18,80)	27	2,82 (3,12)	153	77,08 (19,77)	16	0,01 (4,02)	2,81 [-7,17; 12,78] 0,5811	0,17 [-0,44; 0,79]
Zyklus 16	154	73,00 (23,04)	20	2,31 (3,59)	153	73,890 (20,59)	12	-2,63 (4,56)	4,94 [-6,44; 16,32] 0,3946	0,31 [-0,40; 1,02]
Zyklus 17	154	73,33 (27,30)	14	1,52 (4,14)	153	75,33 (19,13)	10	-1,40 (4,96)	2,92 [-9,76; 15,60] 0,6514	0,19 [-0,63; 1,00]
Zyklus 18	154	73,33 (17,64)	9	NE	153	63,33 (14,14)	2	NE	NE	NE
Zyklus 19	154	68,89 (18,22)	6	NE	153	86,67 (NE)	1	NE	NE	NE

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

	IPd				Pd				IPd vs. Pd	
	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	LS-Mean CFB Differenz [95 %-KI]; p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI] ^f
Rollenfunktion										
Baseline	154	68,29 (29,65)	144	NE	153	68,90 (29,19)	142	NE	NE	NE
Zyklus 2	154	66,67 (28,28)	142	-2,07 (1,97)	153	68,49 (29,07)	128	-1,31 (2,03)	-0,76 [-6,30; 4,78] 0,7875	-0,03 [-0,27; 0,21]
Zyklus 3	154	67,89 (29,09)	136	-1,37 (2,00)	153	69,25 (28,45)	116	-2,20 (2,13)	0,83 [-4,91; 6,57] 0,7767	0,04 [-0,21; 0,28]
Zyklus 4	154	70,11 (25,59)	126	-0,56 (2,06)	153	68,11 (29,02)	104	-3,95 (2,25)	3,38 [-2,60; 9,37] 0,2676	0,15 [-0,11; 0,41]
Zyklus 5	154	71,68 (24,99)	113	0,55 (2,16)	153	66,67 (27,64)	89	-4,68 (2,43)	5,22 [-1,15; 11,59] 0,1081	0,23 [-0,05; 0,51]
Zyklus 6	154	76,10 (24,64)	108	5,43 (2,22)	153	69,41 (29,04)	79	-1,83 (2,57)	7,26 [0,61; 13,92] 0,0323	0,32 [0,03; 0,61]
Zyklus 7	154	71,55 (25,56)	99	0,92 (2,31)	153	69,95 (26,22)	71	-2,44 (2,70)	3,36 [-3,61; 10,32] 0,3447	0,15 [-0,16; 0,45]
Zyklus 8	154	72,63 (25,02)	95	2,82 (2,37)	153	68,28 (28,10)	62	-4,07 (2,88)	6,89 [-0,42; 14,21] 0,0648	0,30 [-0,02; 0,62]
Zyklus 9	154	71,30 (23,44)	90	1,12 (2,44)	153	68,10 (30,47)	58	-4,48 (3,01)	5,61 [-1,98; 13,20] 0,1476	0,24 [-0,09; 0,57]
Zyklus 10	154	73,05 (23,95)	81	1,72 (2,56)	153	69,64 (27,17)	56	-2,45 (3,08)	4,17 [-3,68; 12,03] 0,2973	0,18 [-0,16; 0,52]
Zyklus 11	154	69,02 (25,44)	78	-2,13 (2,63)	153	67,97 (25,57)	51	-4,76 (3,22)	2,63 [-5,52; 10,77] 0,5271	0,11 [-0,24; 0,47]
Zyklus 12	154	71,28 (24,21)	65	0,06 (2,83)	153	65,91 (30,49)	44	-4,25 (3,44)	4,31 [-4,42; 13,04] 0,3331	0,19 [-0,19; 0,57]

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

	IPd				Pd				IPd vs. Pd	
	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	LS-Mean CFB Differenz [95 %-KI]; p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI] ^f
Zyklus 13	154	73,53 (24,98)	51	2,40 (3,14)	153	73,23 (25,32)	33	0,71 (3,92)	1,69 [-8,16; 11,55] 0,7360	0,08 [-0,36; 0,51]
Zyklus 14	154	72,37 (26,07)	38	3,83 (3,63)	153	75,36 (26,05)	23	0,81 (4,61)	3,02 [-8,49; 14,53] 0,6065	0,14 [-0,38; 0,65]
Zyklus 15	154	72,22 (24,46)	27	3,18 (4,31)	153	75,00 (29,19)	16	1,31 (5,55)	1,87 [-11,91; 15,64] 0,7904	0,08 [-0,53; 0,70]
Zyklus 16	154	72,50 (24,94)	20	6,60 (4,97)	153	70,83 (24,75)	12	-1,45 (6,28)	8,05 [-7,66; 23,76] 0,3152	0,36 [-0,35; 1,08]
Zyklus 17	154	78,57 (20,07)	14	9,77 (5,83)	153	73,33 (22,50)	10	0,13 (6,84)	9,64 [-7,99; 27,27] 0,2838	0,44 [-0,37; 1,25]
Zyklus 18	154	77,78 (16,67)	9	NE	153	50,00 (23,57)	2	NE	NE	NE
Zyklus 19	154	72,22 (13,61)	6	NE	153	100,00 (NC)	1	NE	NE	NE
Soziale Funktion										
Baseline	154	76,85 (26,01)	144	NE	153	74,41 (25,47)	142	NE	NE	NE
Zyklus 2	154	72,77 (26,07)	142	-3,47 (1,93)	153	73,31 (28,63)	128	-2,31 (1,99)	-1,15 [-6,59; 4,28] 0,6772	-0,05 [-0,29; 0,19]
Zyklus 3	154	72,30 (26,54)	136	-5,17 (1,97)	153	75,00 (26,24)	116	-1,10 (2,08)	-4,07 [-9,69; 1,55] 0,1555	-0,18 [-0,43; 0,07]
Zyklus 4	154	74,60 (24,92)	126	-2,92 (2,02)	153	75,16 (24,25)	104	-0,98 (2,20)	-1,94 [-7,80; 3,93] 0,5170	-0,09 [-0,35; 0,17]
Zyklus 5	154	77,43 (24,99)	113	-0,91 (2,12)	153	73,97 (25,49)	89	-1,66 (2,37)	0,75 [-5,48; 6,99] 0,8123	0,03 [-0,24; 0,31]
Zyklus 6	154	78,70 (22,99)	108	-0,15 (2,17)	153	76,79 (24,38)	79	1,15 (2,51)	-1,31 [-7,82; 5,21] 0,6942	-0,06 [-0,35; 0,23]

	IPd				Pd				IPd vs. Pd	
	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	LS-Mean CFB Differenz [95 %-KI]; p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI] ^f
Zyklus 7	154	76,77 (22,81)	99	-0,09 (2,26)	153	77,46 (24,41)	71	1,19 (2,64)	-1,28 [-8,10; 5,54] 0,7126	-0,06 [-0,36; 0,25]
Zyklus 8	154	79,12 (22,93)	95	2,09 (2,32)	153	78,49 (22,05)	62	2,12 (2,82)	-0,03 [-7,19; 7,14] 0,9939	0,00 [-0,32; 0,32]
Zyklus 9	154	75,56 (22,65)	90	-1,44 (2,39)	153	75,00 (25,98)	58	-1,60 (2,94)	0,16 [-7,27; 7,60] 0,9661	0,01 [-0,32; 0,34]
Zyklus 10	154	78,60 (22,40)	81	1,48 (2,50)	153	77,98 (21,11)	56	1,84 (3,02)	-0,36 [-8,06; 7,33] 0,9262	-0,02 [-0,36; 0,32]
Zyklus 11	154	77,14 (23,28)	78	0,60 (2,58)	153	74,51 (19,82)	51	0,24 (3,15)	0,37 [-7,61; 8,34] 0,9282	0,02 [-0,38; 0,37]
Zyklus 12	154	76,92 (23,51)	65	0,21 (2,76)	153	71,97 (24,05)	44	-0,14 (3,36)	0,35 [-8,20; 8,89] 0,9369	0,02 [-0,37; 0,40]
Zyklus 13	154	79,41 (22,51)	51	2,85 (3,07)	153	76,26 (23,95)	33	2,23 (3,83)	0,62 [-9,01; 10,24] 0,9002	0,03 [-0,41; 0,47]
Zyklus 14	154	75,44 (27,05)	38	1,15 (3,54)	153	80,43 (20,51)	23	2,12 (4,50)	-0,96 [-12,18; 10,25] 0,8661	-0,04 [-0,56; 0,47]
Zyklus 15	154	77,78 (25,74)	27	1,28 (4,19)	153	73,96 (21,92)	16	0,16 (5,40)	1,12 [-12,30; 14,54] 0,8698	0,05 [-0,57; 0,67]
Zyklus 16	154	81,67 (18,65)	20	8,13 (4,84)	153	70,83 (30,26)	12	-1,43 (6,12)	9,56 [-5,75; 24,87] 0,2210	0,44 [-0,27; 1,16]
Zyklus 17	154	79,76 (24,62)	14	6,37 (5,65)	153	71,67 (20,86)	10	-1,73 (6,67)	8,10 [-9,06; 25,26] 0,3546	0,38 [-0,43; 1,19]
Zyklus 18	154	81,48 (19,44)	9	NE	153	83,33 (23,57)	2	NE	NE	NE
Zyklus 19	154	77,78 (25,09)	6	NE	153	100,00 (NE)	1	NE	NE	NE

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

	IPd				Pd				IPd vs. Pd	
	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	LS-Mean CFB Differenz [95 %-KI]; p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI] ^f
Allgemeiner Gesundheitszustand										
Baseline	154	59,49 (20,24)	144	NE	153	60,39 (21,17)	142	NE	NE	NE
Zyklus 2	154	58,22 (19,40)	142	-2,37 (1,51)	153	61,78 (20,53)	128	0,75 (1,55)	-3,12 [-7,36; 1,13] 0,1500	-0,18 [-0,41; 0,06]
Zyklus 3	154	60,29 (20,06)	136	-0,68 (1,54)	153	62,50 (17,22)	116	0,66 (1,64)	-1,34 [-5,74; 3,06] 0,5511	-0,08 [-0,32; 0,17]
Zyklus 4	154	60,19 (19,06)	126	-0,80 (1,58)	153	61,46 (20,32)	104	-0,56 (1,73)	-0,24 [-4,84; 4,35] 0,9171	-0,01 [-0,27; 0,25]
Zyklus 5	154	59,22 (19,30)	113	-2,23 (1,66)	153	63,20 (18,11)	89	0,23 (1,87)	-2,46 [-7,35; 2,44] 0,3248	-0,14 [-0,42; 0,14]
Zyklus 6	154	61,34 (18,94)	108	-0,37 (1,70)	153	62,76 (18,63)	79	0,26 (1,97)	-0,63 [-5,73; 4,48] 0,8103	-0,04 [-0,33; 0,25]
Zyklus 7	154	63,64 (18,27)	99	2,88 (1,77)	153	61,38 (18,65)	71	-0,91 (2,07)	3,79 [-1,56; 9,14] 0,1649	0,22 [-0,09; 0,52]
Zyklus 8	154	63,33 (17,67)	95	2,44 (1,82)	153	60,62 (17,48)	62	-1,66 (2,21)	4,10 [-1,52; 9,72] 0,1529	0,23 [-0,09; 0,55]
Zyklus 9	154	61,48 (18,38)	90	0,82 (1,87)	153	63,51 (16,94)	58	1,08 (2,31)	-0,25 [-6,08; 5,57] 0,9323	-0,01 [-0,34; 0,32]
Zyklus 10	154	64,09 (17,56)	81	3,13 (1,96)	153	63,84 (16,76)	56	2,10 (2,36)	1,03 [-5,00; 7,06] 0,7375	0,06 [-0,28; 0,40]
Zyklus 11	154	62,50 (17,80)	78	1,66 (2,02)	153	64,05 (17,52)	51	2,39 (2,47)	-0,73 [-6,98; 5,52] 0,8183	-0,04 [-0,39; 0,31]
Zyklus 12	154	63,46 (17,29)	65	3,19 (2,17)	153	61,74 (19,80)	44	1,56 (2,64)	1,63 [-5,08; 8,34] 0,6335	0,09 [-0,29; 0,48]
Zyklus 13	154	61,27 (20,80)	51	1,29 (2,42)	153	60,86 (17,49)	33	-0,53 (3,02)	1,83 [-5,77; 9,42] 0,6373	0,11 [-0,33; 0,54]
Zyklus 14	154	60,31 (24,39)	38	-1,43 (2,80)	153	61,96 (20,07)	23	-1,93 (3,56)	0,49 [-8,39; 9,38] 0,9133	0,03 [-0,49; 0,55]

	IPd				Pd				IPd vs. Pd	
	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	LS-Mean CFB Differenz [95 %-KI]; p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI] ^f
Zyklus 15	154	62,35 (19,93)	27	-1,16 (3,33)	153	67,19 (17,07)	16	2,19 (4,29)	-3,35 [-14,00; 7,30] 0,5371	-0,19 [-0,81; 0,42]
Zyklus 16	154	65,42 (17,99)	20	3,81 (3,84)	153	65,28 (14,58)	12	-0,34 (4,85)	4,15 [-8,00; 16,29] 0,5031	0,24 [-0,47; 0,96]
Zyklus 17	154	61,90 (20,86)	14	-1,31 (4,52)	153	62,50 (20,88)	10	-3,90 (5,29)	2,59 [-11,06; 16,24] 0,7097	0,15 [-0,66; 0,96]
Zyklus 18	154	67,59 (20,17)	9	NE	153	58,33 (11,79)	2	NE	NE	NE
Zyklus 19	154	69,44 (15,52)	6	NE	153	83,33 (NE)	1	NE	NE	NE

Datenschnitt: 11.10.2018

a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population zum jeweiligen Zeitpunkt

b: Für Baseline und alle Zyklen: Mittelwert

c: Anzahl in MMRM-Auswertung analysierter Studienteilnehmer (Patienten mit Ausgangswert und zumindest einer weiteren Beurteilung)

d, e: Berechnet mittels MMRM-Modell mit dem Wert Change-from-Baseline als Zielvariable und den Faktoren Behandlung, stratifiziert nach Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT, Zyklus, Interaktion zwischen Behandlung und Zyklus, sowie Interaktion zwischen Alter (<75/≥75) und vorherige Therapielinien (2-3/ > 3).

f: berechnet auf Grundlage der LS-Mean Differenz aus PROC MIXED und der zugehörigen Varianz.

Abkürzungen: CFB: Change from Baseline; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Least square mean; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurements; MW: Mittelwert; NE: not estimable (nicht berechenbar); Pd: Pomalidomid + Dexamethason; SD: Standardabweichung (standard deviation), SE: Standardfehler (standard error)

Quelle: (Sanofi 2021a)

Die MMRM-Analyse der mittels EORTC QLQ-C30 erhobenen Funktionsskalen und der globalen Skala für Gesundheit und Lebensqualität zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 zeigt nur für den Parameter Rollenfunktion einen statistisch signifikanten Unterschied im Hedges' g zwischen IPd und Pd. In Zyklus 6 fällt dieser Unterschied zugunsten von IPd aus mit einem Hedges' g von 0,32 (95%-KI [0,03; 0,61]). Zu allen anderen Zeitpunkten findet sich kein signifikanter Unterschied. Bei den Parametern Physisches Empfinden und Rollenfunktion

findet sich ab dem dritten Zyklus eine eindeutige Tendenz, im Sinne eines konstant zugunsten der IPd Behandlungsgruppe gelegenen Hedges'g Werts.

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.

Eine Meta-Analyse ist nicht möglich, da nur eine RCT (ICARIA-MM) zur Bewertung zur Verfügung steht.

Die dargestellten Studienergebnisse werden mit Verweis auf den Abschnitt 4.3.1.2.1 (insbesondere Unterabschnitt Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext) als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

4.3.1.3.1.8 EORTC QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive, Körperbild) – RCT

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von EORTC QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive, Körperbild)

Studie	Operationalisierung
ICARIA-MM	<p>Der EORTC QLQ-MY20 ergänzt den EORTC QLQ-C30 um 20 weitere Fragen, welche spezifisch die Symptome und Lebensqualität von Myelompatienten abdecken. Die Fragen werden hierbei eingeteilt in die Funktionsskalen Zukunftsperspektive und Körperbild sowie die Symptomskalen Krankheitssymptome und behandlungsbedingte unerwünschte Effekte. Die Skalen zu Zukunftsperspektive und Körperbild werden zur Erhebung der Lebensqualität eingesetzt.</p> <p>Domäne EORTC QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive, Körperbild)</p> <p>Die Fragen werden je nach Übereinstimmung jeweils mit den Punktwerten 1 bis 4 bewertet. Für die Auswertung werden die aufsummierten Punktwerte auf eine Skala von 0 bis 100 übersetzt, wobei ein hoher Wert eine Verschlechterung des Patientenempfindens bedeutet. Die Fragebögen wurden jeweils zu Baseline und Tag 1 des jeweiligen Zyklus erhoben.</p> <p>Die Änderungen in den Skalen zur Zukunftsperspektive und Körperbild unter der Therapie sind operationalisiert als die Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Für die Analyse wurden alle Patienten der ITT-Population berücksichtigt, für die eine Messung zu Baseline und mindestens ein nachfolgender Wert vorliegt. Todesfälle sind als Zensierung in die Analyse eingegangen.</p>

Klinisch bedeutsame Veränderungen werden im Rahmen von Ereigniszeitanalysen dargestellt, bei denen die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um mindestens 10 Punkte, Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um mindestens 10 Punkte, gegenüber Studienbeginn (Minimal Clinically Important Difference, MCID) ermittelt wurde.

Zusätzlich wurde eine MMRM-Analyse für alle Zeitpunkte durchgeführt mit dem Wert Change-from-Baseline als Zielvariable und den Faktoren Behandlung, stratifiziert nach Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT, Zyklus, Interaktion zwischen Behandlung und Zyklus, sowie Interaktion zwischen Alter (< 75/ ≥ 75) und vorherige Therapielinien (2-3/ > 3).

Fehlende Werte wurden mittels LOCF-Imputation ergänzt.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; MCID: Minimal Clinically Important Difference; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurements

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 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive, Körperbild) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2). Die folgenden Kriterien weisen auf ein hohes Verzerrungspotenzial des Endpunktes EORTC QLQ-MY20 hin:

- 1) Mit 75,3 % für den IPd- und 78,6 % für den Pd-Arm war die Rücklaufquote zum Therapieende sehr hoch und es wurden mehr als 70 %, aber unter 95 % der Patienten der ITT-Population in die Analysen aufgenommen.
- 2) Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist auszuschließen. Dementgegen besteht ein Risiko für die Beeinflussung des Ergebnisses durch das Wissen des Patienten um die Behandlung.

- 3) Es konnten keine weiteren Aspekte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial identifiziert werden.

Insgesamt ergibt sich hieraus ein hohes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive, Körperbild) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID \geq 10 Punkte)

Endpunkt	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
Zukunftsperspektive	84/154 (54,5)	5,52 [2,83; 13,63]	80/153 (52,3)	6,57 [2,96; 10,19]	1,01 [0,74; 1,37] 0,9602	0,9602
Körperbild	67/154 (43,5)	12,06 [8,25; NE]	60/153 (39,2)	13,90 [7,46; NE]	1,14 [0,80; 1,62] 0,4573	0,4566

Datenschnitt: 11.10.2018

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis

b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population)

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Alter (< 75 Jahre vs. \geq 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT. Tod wurde als Zensierung verwendet. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an.

e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 75 Jahre vs. \geq 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT.

Abkürzungen: EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Difference; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); Pd: Pomalidomid + Dexamethason; RCT: Randomized Controlled Trial

Quelle: (Sanofi 2021a)

In der Gesamtschau der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um \geq 10 Punkte der mittels EORTC QLQ-MY20 erhobenen Skalen Zukunftsperspektive und Körperbild zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 wurde für keinen Parameter ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen.

Der Punktschätzer liegt für beide Parameter zugunsten der Zweifachkombination Pd.

Die nachfolgende Abbildung 4-74 bis Abbildung 4-75 geben die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für alle erfassten Funktionsskalen wieder.

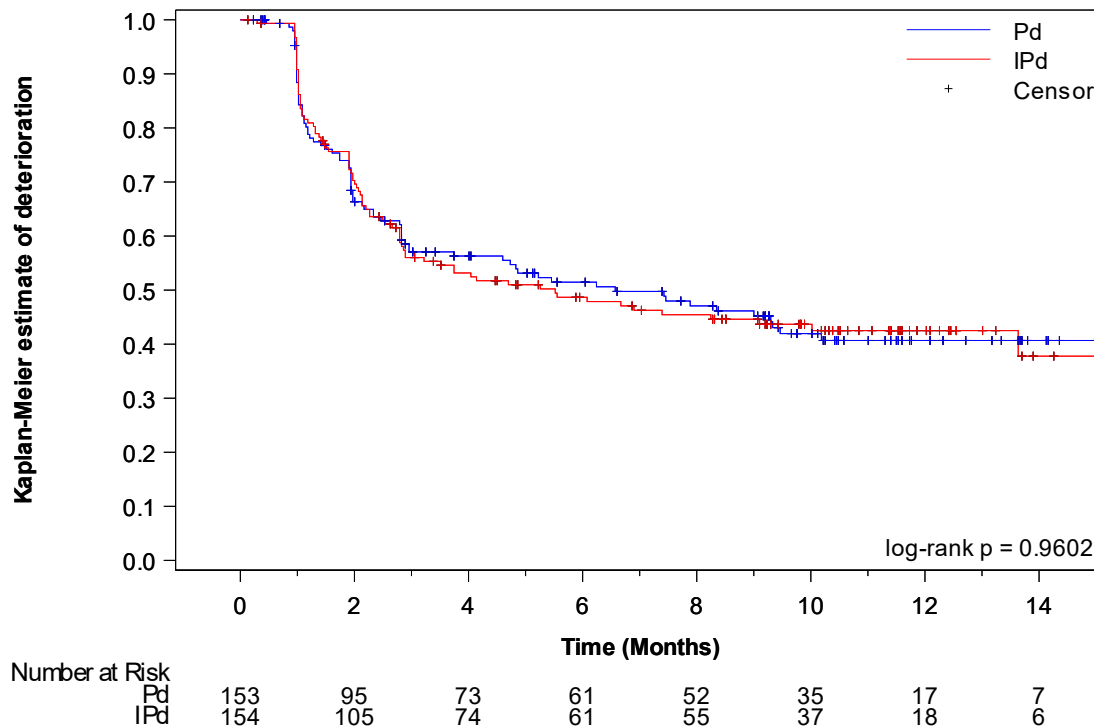


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-MY20 – Zukunftsperspektive

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

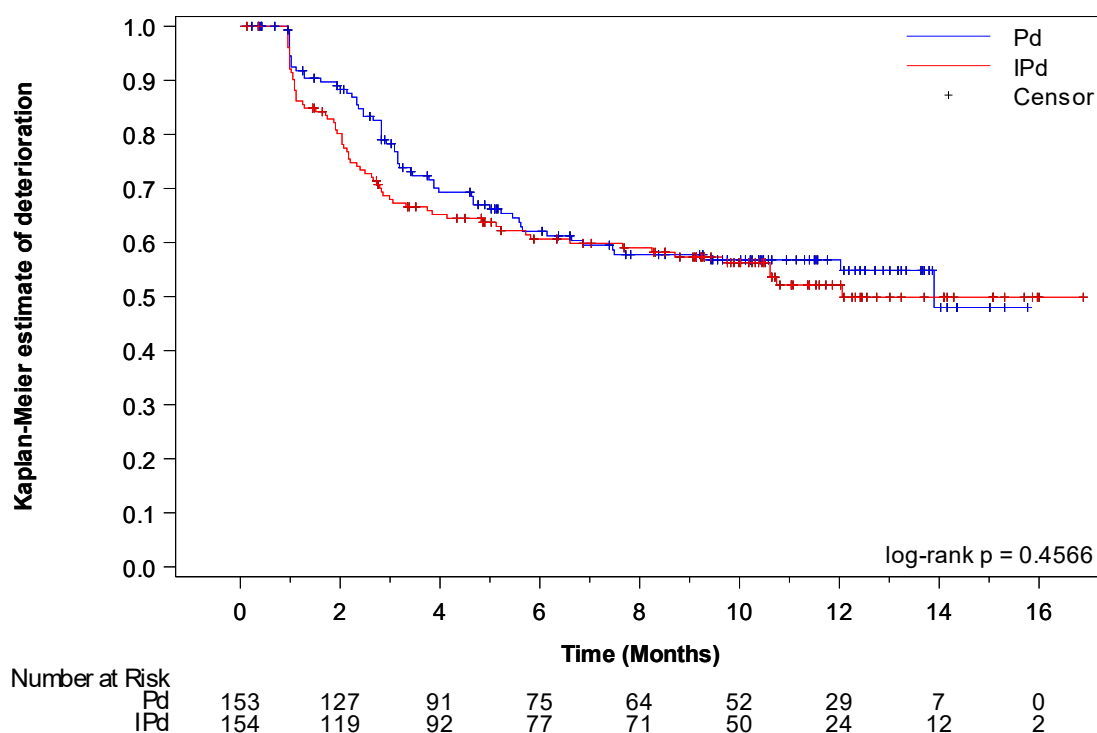


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-MY20 – Körperbild

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive, Körperbild) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte)

Endpunkt	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
Zukunftsperspektive	34/154 (22,1)	NE [NE; NE]	42/153 (27,5)	NE [13,24; NE]	0,71 [0,45; 1,11] 0,1312	0,1292
Körperbild	23/154 (14,9)	NE [NE; NE]	22/153 (14,4)	NE [NE; NE]	0,93 [0,52; 1,67] 0,8017	0,8020

Datenschnitt: 11.10.2018

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis

b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population)

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT. Tod wurde als Zensurierung verwendet. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an.

e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 75 Jahre vs. \geq 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT.

Abkürzungen: EORTC QLQ-MYC20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Difference; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); Pd: Pomalidomid + Dexamethason; RCT: Randomized Controlled Trial

Quelle: (Sanofi 2021a)

In der Gesamtschau der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um \geq 10 Punkte der mittels EORTC QLQ-MY20 erhobenen Skalen Zukunftsperspektive und Körperbild zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 wurde für keinen Parameter ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen. Der Punktschätzer liegt für beide Parameter zugunsten der Dreifachkombination IPd.

Die nachfolgende Abbildung 4-76 bis Abbildung 4-77 geben die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für alle erfassten Funktionsskalen wieder.

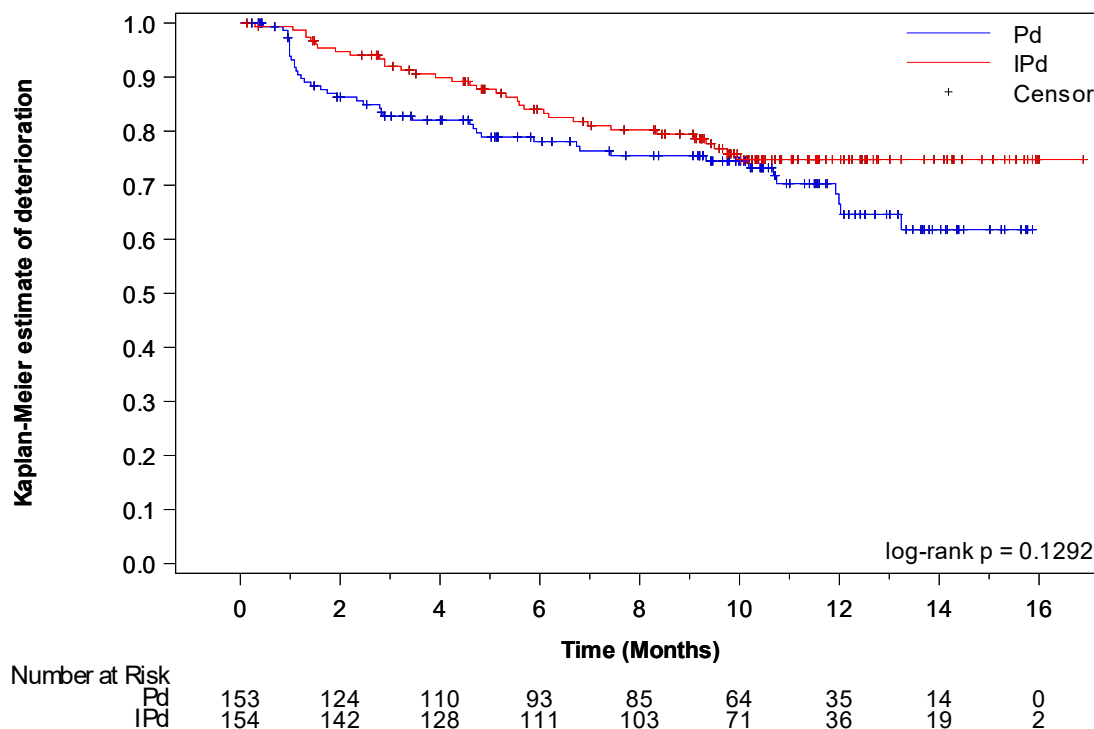


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC QLQ-MY20 – Zukunftsperspektive

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

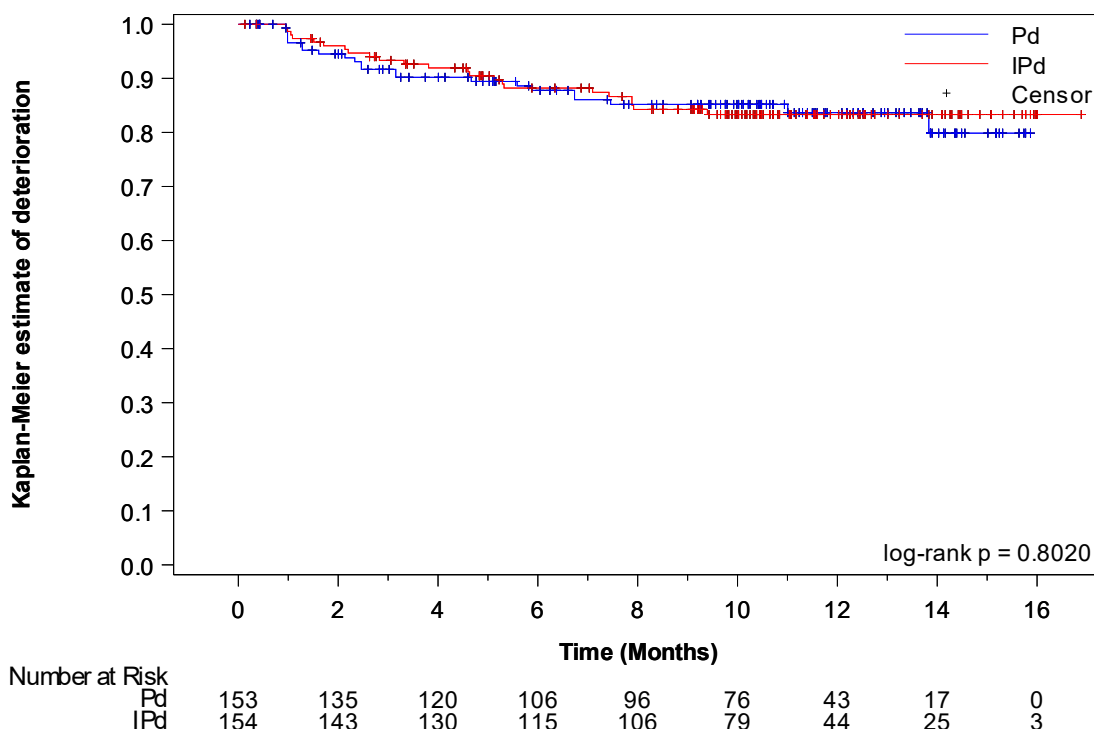


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC QLQ-MY20 – Körperbild

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive, Körperbild) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte)

Endpunkt	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
Zukunftsperspektive	95/154 (61,7)	3,09 [1,91; 4,67]	80/153 (52,3)	3,38 [2,07; NE]	1,16 [0,86; 1,56] 0,3414	0,3397
Körperbild	31/154 (20,1)	NE [NE; NE]	40/153 (26,1)	NE [NE; NE]	0,70 [0,43; 1,11] 0,1291	0,1266

Datenschnitt: 11.10.2018
a: Anzahl der Patienten mit Ereignis
b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population)
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Alter (< 75 Jahre vs. \geq 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT. Tod wurde als Zensierung verwendet. Eine HR > 1 zeigt einen Vorteil für IPd an.

e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 75 Jahre vs. \geq 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

In der Gesamtschau der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um \geq 10 Punkte der mittels EORTC QLQ-MY20 erhobenen Skalen Zukunftsperspektive und Körperbild zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 wurde für keinen Parameter ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen. Der Punktschätzer liegt für den Parameter Zukunftsperspektive zugunsten der Dreifachkombination IPd und für den Parameter Körperbild zugunsten der Zweifachkombination Pd.

Die nachfolgende Abbildung 4-78 bis Abbildung 4-79 geben die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für alle erfassten Funktionsskalen wieder.

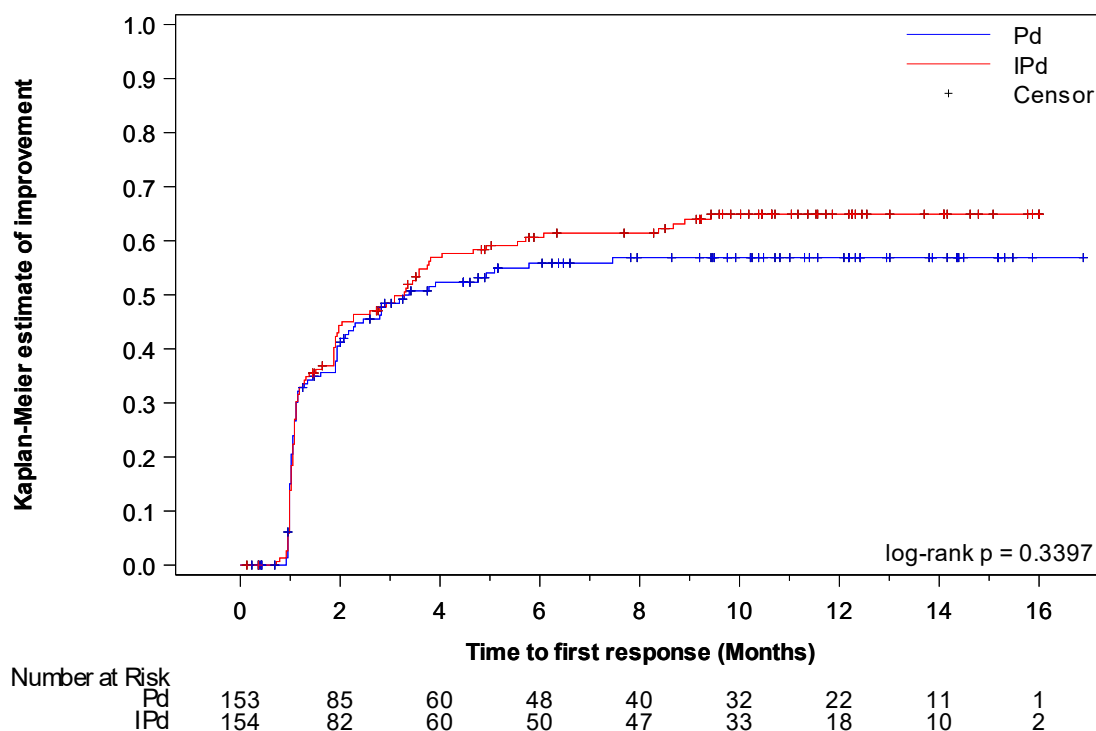


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-MY20 – Zukunftsperspektive

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

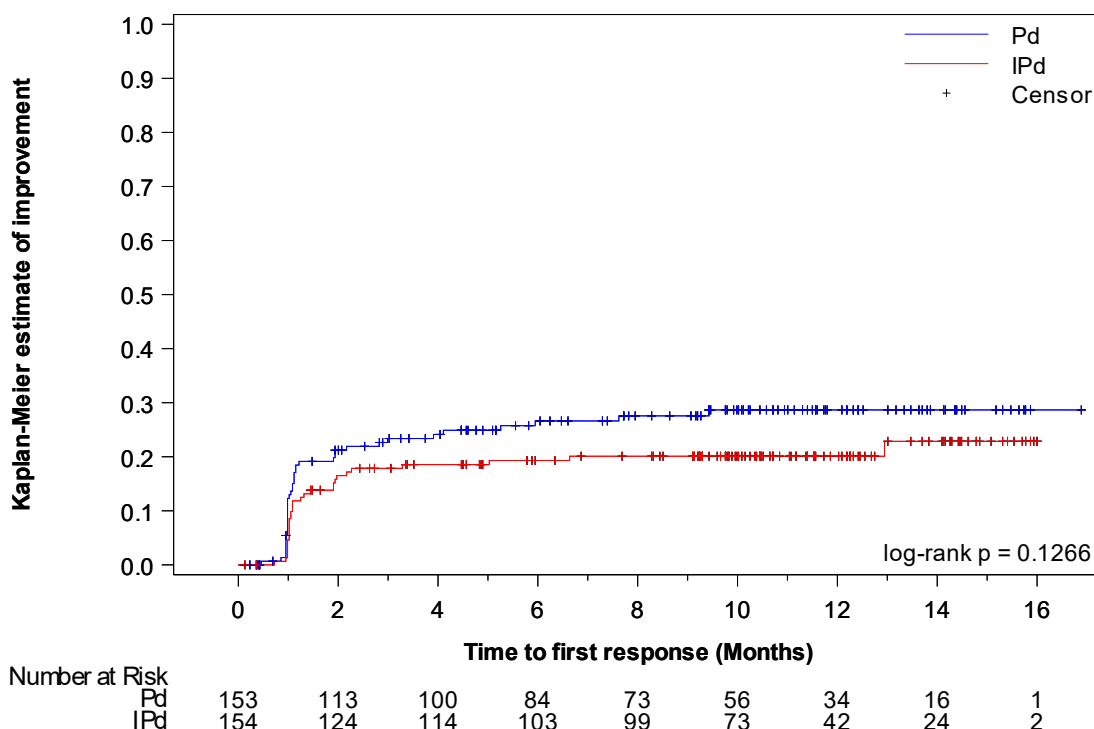


Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-MY20 – Körperbild

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der EORTC QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive, Körperbild) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte)

Endpunkt	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
Zukunftsperspektive	52/153 (33,8)	NE [14,55; NE]	37/153 (24,2)	NE [NE; NE]	1,30 [0,85; 1,99] 0,2206	0,2193
Körperbild	18/154 (11,7)	NE [NE; NE]	20/153 (13,1)	NE [NE; NE]	0,79 [0,42; 1,50] 0,4769	0,4760

Datenschnitt: 11.10.2018
a: Anzahl der Patienten mit Ereignis
b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population)
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Alter (< 75 Jahre vs. \geq 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT. Tod wurde als Zensierung verwendet. Eine HR > 1 zeigt einen Vorteil für IPd an.

e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 75 Jahre vs. \geq 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT.

Abkürzungen: EORTC QLQ-MYC20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); Pd: Pomalidomid + Dexamethason; RCT: Randomized Controlled Trial

Quelle: (Sanofi 2021a)

In der Gesamtschau der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um \geq 10 Punkte der mittels EORTC QLQ-MY20 erhobenen Skalen Zukunftsperspektive und Körperbild zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 wurde für keinen Parameter ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen.

Der Punktschätzer liegt für den Parameter Zukunftsperspektive zugunsten der Dreifachkombination IPd und für den Parameter Körperbild zugunsten der Zweifachkombination Pd.

Die nachfolgende Abbildung 4-80 bis Abbildung 4-81 geben die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für alle erfassten Funktionsskalen wieder.

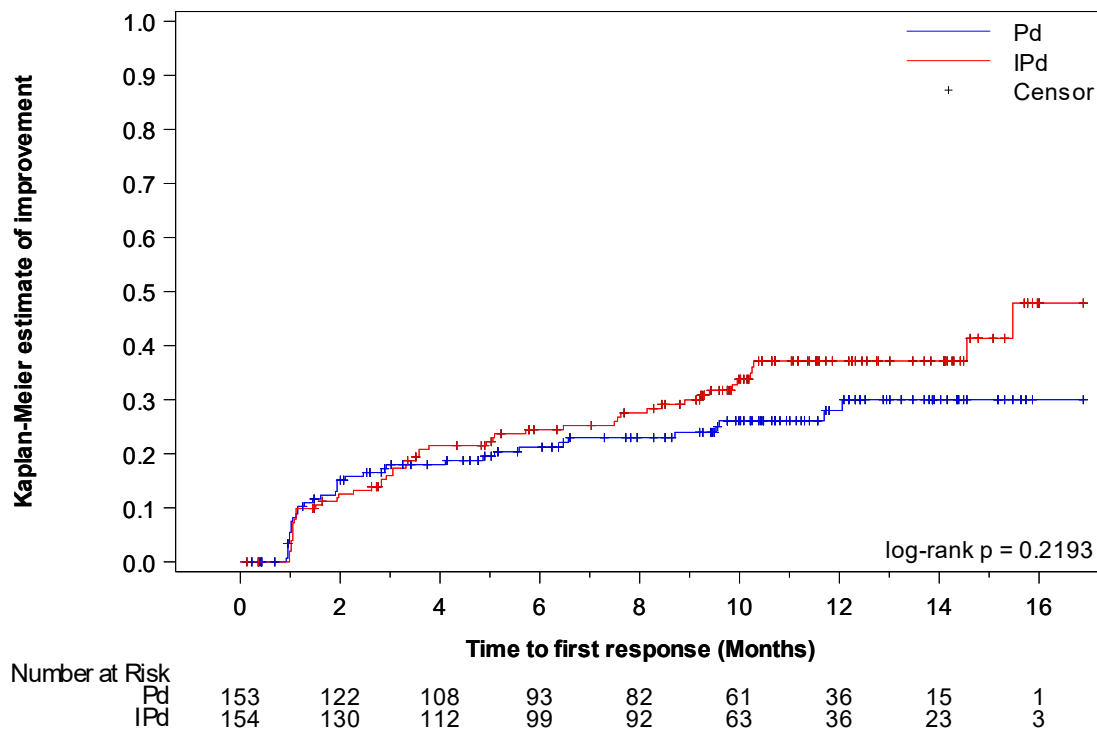


Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der EORTC QLQ-MY20 – Zukunftsperspektive

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

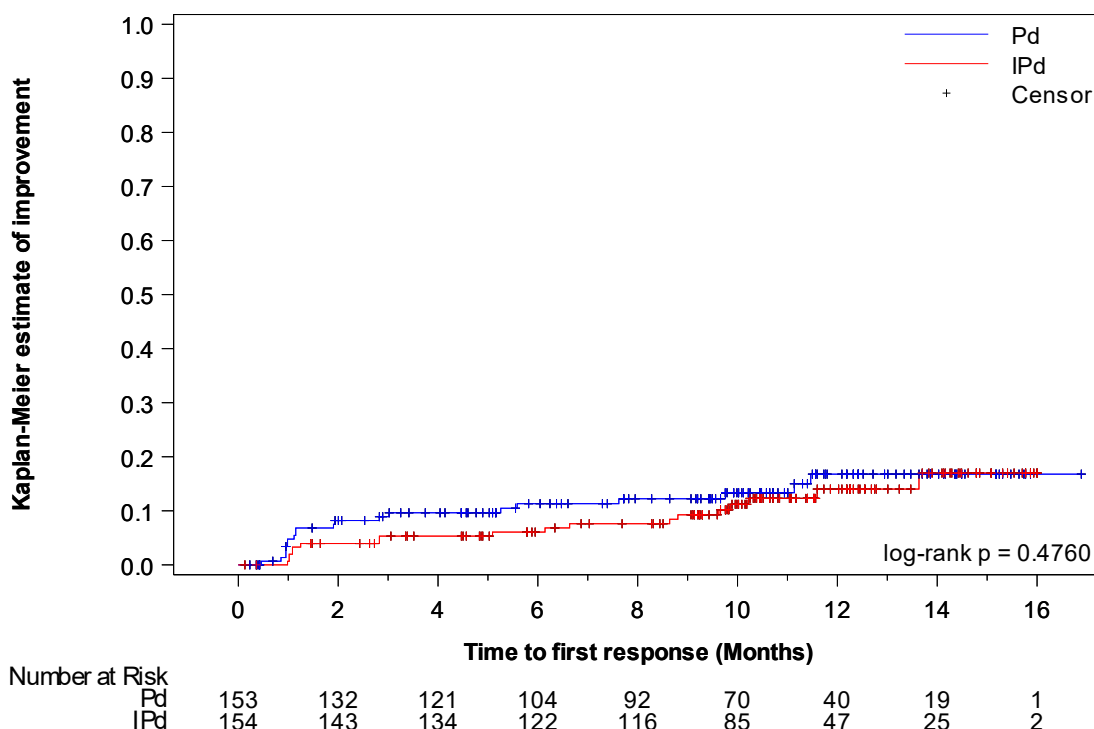


Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der EORTC QLQ-MY20 – Körperbild

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

Tabelle 4-57: MMRM-Analyse der EORTC QLQ-MY20 Zukunftsperspektive und Körperbild

	IPd				Pd				IPd vs. Pd	
	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	LS-Mean CFB Differenz [95 %-KI]; p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI] ^f
Zukunftsperspektive										
Baseline	154	63,77 (26,32)	142	NE	153	62,91 (24,79)	139	NE	NE	NE
Zyklus 2	154	67,92 (24,90)	142	4,21 (1,75)	153	66,93 (27,77)	127	3,67 (1,81)	0,55 [-4,39; 5,48] 0,8281	0,03 [-0,21; 0,27]
Zyklus 3	154	66,67 (26,60)	136	1,89 (1,78)	153	68,58 (25,85)	116	3,69 (1,89)	-1,80 [-6,90; 3,30] 0,4887	-0,09 [-0,33; 0,16]
Zyklus 4	154	70,11 (24,48)	126	4,87 (1,83)	153	68,27 (28,65)	104	2,98 (2,00)	1,89 [-3,43; 7,21] 0,4852	0,09 [-0,17; 0,35]

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

	IPd				Pd				IPd vs. Pd	
	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	LS-Mean CFB Differenz [95 %-KI]; p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI] ^f
Zyklus 5	154	69,71 (24,50)	113	4,39 (1,92)	153	68,91 (27,12)	89	4,08 (2,16)	0,31 [-5,36; 5,97] 0,9150	0,02 [-0,26; 0,29]
Zyklus 6	154	70,37 (25,10)	108	6,31 (1,97)	153	72,71 (26,68)	79	7,59 (2,28)	1,28 [-7,18; 4,62] 0,6705	-0,06 [-0,35; 0,23]
Zyklus 7	154	70,71 (22,92)	99	6,47 (2,04)	153	71,21 (26,00)	71	5,75 (2,39)	0,72 [-5,45; 6,90] 0,8183	0,04 [-0,27; 0,34]
Zyklus 8	154	70,99 (24,91)	95	6,91 (2,10)	153	72,76 (23,26)	62	7,29 (2,55)	-0,38 [-6,87; 6,11] 0,9086	-0,02 [-0,34; 0,30]
Zyklus 9	154	71,48 (24,08)	90	5,67 (2,16)	153	68,77 (26,93)	58	4,72 (2,65)	0,95 [-5,75; 7,66] 0,7804	0,05 [-0,28; 0,38]
Zyklus 10	154	73,94 (22,02)	81	8,65 (2,27)	153	72,02 (25,34)	56	8,34 (2,71)	0,31 [-6,63; 7,25] 0,9301	0,02 [-0,33; 0,36]
Zyklus 11	154	69,80 (22,29)	78	7,55 (2,33)	153	72,77 (23,45)	51	7,94 (2,83)	-0,39 [-7,58; 6,80] 0,9147	-0,02 [-0,37; 0,33]
Zyklus 12	154	70,31 (20,58)	64	7,23 (2,52)	153	65,91 (29,39)	44	3,16 (3,03)	4,07 [-3,65; 11,80] 0,3012	0,20 [-0,18; 0,59]
Zyklus 13	154	71,68 (23,76)	51	9,13 (2,79)	153	74,75 (25,35)	33	7,96 (3,45)	1,17 [-7,54; 9,87] 0,7924	0,06 [-0,38; 0,50]
Zyklus 14	154	69,88 (23,38)	38	9,97 (3,23)	153	76,81 (22,95)	23	6,53 (4,05)	3,44 [-6,72; 13,60] 0,5066	0,17 [-0,34; 0,69]
Zyklus 15	154	68,72 (21,58)	27	6,23 (3,86)	153	65,97 (28,25)	16	0,73 (4,87)	5,50 [-6,69; 17,68] 0,3764	0,28 [-0,34; 0,89]
Zyklus 16	154	70,56 (21,10)	20	10,18 (4,38)	153	68,52 (25,88)	12	-1,13 (5,52)	11,32 [-2,50; 25,14] 0,1085	0,58 [-0,13; 1,29]
Zyklus 17	154	75,40 (21,87)	14	9,18 (5,11)	153	73,33 (17,53)	10	4,27 (6,01)	4,90 [-10,57; 20,38] 0,5345	0,26 [-0,55; 1,07]
Zyklus 18	154	75,31 (12,14)	9	NE	153	83,33 (23,57)	2	NE	NE	NE
Zyklus 19	154	68,52	6	NE	153	77,78	1	NE	NE	NE

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

	IPd				Pd				IPd vs. Pd	
	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	LS-Mean CFB Differenz [95 %-KI]; p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI] ^f
		(19,14)				(NE)				
Körperbild										
Baseline	154	84,74 (24,35)	142	NE	153	79,14 (30,89)	139	NE	NE	NE
Zyklus 2	154	84,51 (24,36)	142	1,43 (1,97)	153	84,78 (25,46)	127	4,08 (2,05)	-2,66 [-8,23; 2,92] 0,3507	-0,11 [-0,35; 0,13]
Zyklus 3	154	83,82 (24,00)	136	0,43 (2,02)	153	81,90 (27,59)	116	0,40 (2,15)	0,03 [-5,75; 5,81] 0,9912	0,00 [-0,25; 0,25]
Zyklus 4	154	85,45 (22,90)	126	1,02 (2,08)	153	79,81 (28,79)	104	-1,35 (2,27)	2,37 [-3,67; 8,41] 0,4415	0,10 [-0,16; 0,36]
Zyklus 5	154	85,25 (24,37)	113	0,45 (2,18)	153	82,02 (26,62)	89	1,48 (2,45)	-1,04 [-7,48; 5,41] 0,7525	-0,04 [-0,32; 0,23]
Zyklus 6	154	83,33 (25,98)	108	-0,93 (2,23)	153	82,28 (27,13)	79	2,09 (2,59)	-3,02 [-9,72; 3,68] 0,3769	-0,13 [-0,42; 0,16]
Zyklus 7	154	82,83 (25,36)	99	-0,91 (2,32)	153	84,98 (25,69)	71	3,21 (2,72)	-4,12 [-11,13; 2,89] 0,2494	-0,18 [-0,48; 0,13]
Zyklus 8	154	85,26 (23,17)	95	1,92 (2,38)	153	82,26 (28,13)	62	0,81 (2,90)	1,11 [-6,26; 8,48] 0,7673	0,05 [-0,27; 0,37]
Zyklus 9	154	82,22 (25,08)	90	-2,35 (2,45)	153	79,31 (27,80)	58	-0,20 (3,01)	-2,15 [-9,76; 5,46] 0,5796	-0,09 [-0,42; 0,24]
Zyklus 10	154	83,95 (27,44)	81	0,17 (2,57)	153	79,76 (28,20)	56	0,64 (3,08)	-0,47 [-8,35; 7,40] 0,9058	-0,02 [-0,36; 0,32]
Zyklus 11	154	82,91 (25,62)	78	-0,54 (2,64)	153	83,01 (23,45)	51	4,51 (3,21)	-5,06 [-13,22; 3,11] 0,2244	-0,22 [-0,57; 0,13]
Zyklus 12	154	81,25 (27,14)	64	-2,37 (2,87)	153	72,73 (32,37)	44	-4,95 (3,44)	2,58 [-6,21; 11,38] 0,5648	0,11 [-0,27; 0,50]
Zyklus 13	154	83,66 (26,98)	51	1,15 (3,18)	153	78,79 (29,84)	33	1,56 (3,94)	-0,41 [-10,35; 9,53] 0,9355	-0,02 [-0,46; 0,42]
Zyklus 14	154	81,58 (29,71)	38	1,07 (3,69)	153	81,16 (26,26)	23	-1,99 (4,64)	3,06 [-8,57; 14,68] 0,6061	0,14 [-0,38; 0,65]

	IPd				Pd				IPd vs. Pd	
	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	LS-Mean CFB Differenz [95 %-KI]; p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI] ^f
Zyklus 15	154	83,95 (28,30)	27	1,45 (4,42)	153	72,92 (34,89)	16	-5,63 (5,58)	7,08 [-6,89; 21,05] 0,3203	0,31 [-0,30; 0,93]
Zyklus 16	154	86,67 (19,94)	20	4,24 (5,02)	153	69,44 (26,43)	12	-14,73 (6,32)	18,97 [3,14; 34,80] 0,0188	0,85 [0,14; 1,56]
Zyklus 17	154	88,10 (21,11)	14	1,62 (5,89)	153	86,67 (17,21)	10	4,82 (6,88)	-3,201 [-20,97; 14,57] 0,7239	-0,15 [-0,96; 0,66]
Zyklus 18	154	96,30 (11,11)	9	NE	153	83,33 (23,57)	2	NE	NE	NE
Zyklus 19	154	94,44 (13,61)	6	NE	153	100,00 (NE)	1	NE	NE	NE

Datenschnitt: 11.10.2018

a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population zum jeweiligen Zeitpunkt

b: Für Baseline und alle Zyklen: Mittelwert

c: Anzahl in MMRM-Auswertung analysierter Studienteilnehmer (Patienten mit Ausgangswert und zumindest einer weiteren Beurteilung)

d, e: Berechnet mittels MMRM-Modell mit dem Wert Change-from-Baseline als Zielvariable und den Faktoren Behandlung, stratifiziert nach Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT, Zyklus, Interaktion zwischen Behandlung und Zyklus, sowie Interaktion zwischen Alter (< 75/ ≥ 75) und vorherige Therapielinien (2-3/ > 3).

f: berechnet auf Grundlage der LS-Mean Differenz aus PROC MIXED und der zugehörigen Varianz.

Abkürzungen: CFB: Change from Baseline; EORTC QLQ-MYC20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurements; MW: Mittelwert; NE: not estimable (nicht berechenbar); SD: Standardabweichung (standard deviation), SE: Standardfehler (standard error)

Quelle: (Sanofi 2021a)

Die MMRM-Analyse der mittels EORTC QLQ-MY20 erhobenen Skalen Zukunftsperspektive und Körperbild zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 zeigt nur für den Parameter Körperbild einen statistisch signifikanten Unterschied im Hedges' g zwischen IPd und Pd. In Zyklus 16 fällt dieser Unterschied zugunsten von IPd aus mit einem Hedges' g von 0,85 [95 %-KI (0,14; 1,56)]. Zu allen anderen Zeitpunkten findet sich kein signifikanter Unterschied. Bei keinem Parameter findet sich eine eindeutige Tendenz, im Sinne eines konstant Zugunsten einer der bei Behandlungsgruppen gelegenen Hedges' g Werts.

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.

Eine Meta-Analyse ist nicht möglich, da nur eine RCT (ICARIA-MM) zur Bewertung zur Verfügung steht.

Die dargestellten Studienergebnisse werden mit Verweis auf den Abschnitt 4.3.1.2.1 (insbesondere Unterabschnitt Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext) als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

4.3.1.3.1.9 EQ-5D-VAS – RCT

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung von EQ-5D-VAS

Studie	Operationalisierung
ICARIA-MM	<p>Die 5-Level-Version des EQ-5D (EQ-5D-5L) besteht im Wesentlichen aus zwei Teilen: einem deskriptiven Teil (EQ-5D) und einem Teil mit einer visuellen Analogskala (EQ-5D-VAS).</p> <p>Beim EQ-5D-VAS wird der Gesundheitszustand auf einer vertikalen visuellen Analogskala (0 bis 100) aufgezeichnet, bei dem die Endpunkte mit „Die beste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können“ (100 Punkte) und „Die schlechteste Gesundheit, die Sie sich vorstellen können“ (0 Punkte) bezeichnet werden. Die Patienten werden gebeten, ihren eigenen Gesundheitszustand auf der Skala einzuschätzen.</p> <p>Die Änderungen in den Skalen unter der Therapie sind operationalisiert als die Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline.</p> <p>Klinisch bedeutsame Veränderungen werden im Rahmen von Ereigniszeitanalysen dargestellt, bei denen die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte, Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um mindestens 10 Punkte, Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um mindestens 10 Punkte, gegenüber Studienbeginn (Minimal Clinically Important Difference, MCID) ermittelt wurde. Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der die Robustheit gegenüber einer Verschlechterung bzw. Verbesserung von 7 Punkten gegenüber Studienbeginn ermittelt wird. Die Fragebögen wurden jeweils zu Baseline und Tag 1 des jeweiligen Zyklus erhoben.</p> <p>Die Änderungen in den Symptomskalen unter der Therapie sind operationalisiert als die Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zu Baseline. Für die Analyse wurden alle Patienten der ITT-Population berücksichtigt, für die eine Messung zu Baseline und mindestens ein nachfolgender Wert vorliegt. Todesfälle sind als Zensurierung in die Analyse eingegangen.</p>

Zusätzlich wurde eine MMRM-Analyse für alle Zeitpunkte durchgeführt mit dem Wert Change-from-Baseline als Zielvariable und den Faktoren Behandlung, stratifiziert nach Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT, Zyklus, Interaktion zwischen Behandlung und Zyklus, sowie Interaktion zwischen Alter (< 75/ ≥ 75) und vorherige Therapielinien (2-3/ > 3).

Fehlende Werte wurden mittels LOCF-Imputation ergänzt.

Abkürzungen: EQ-5D-5L: EuroQol 5 Dimensions 5 Level; EQ-5D-VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale, IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; LOCF: Last observation carried forward; MCID: Minimal Clinically Important Difference; MM: Multiples Myelom; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurements

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 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt EQ-5D-VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2). Die folgenden Kriterien weisen auf ein hohes Verzerrungspotenzial des Endpunktes EQ-5D-VAS hin:

- 1) Mit 75,3 % für den IPd- und 78,6 % für den Pd-Arm war die Rücklaufquote zum Therapieende sehr hoch und es wurden mehr als 70 %, aber unter 95 % der Patienten der ITT-Population in die Analysen aufgenommen.
- 2) Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist auszuschließen. Dementgegen besteht ein Risiko für die Beeinflussung des Ergebnisses durch das Wissen des Patienten um die Behandlung.
- 3) Es konnten keine weiteren Aspekte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial identifiziert werden.

Insgesamt ergibt sich hieraus ein hohes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D-VAS.

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

Tabelle 4-60: Rücklaufquote des Fragebogens EQ-5D-VAS für die Population unter Behandlung und die ITT-Population

Endpunkt	Rücklaufquoten Population unter Behandlung ^a				Rücklaufquoten ITT-Population ^b			
	IPd		Pd		IPd		Pd	
Anzahl der Patienten der Analyse-Population (N)	154		153		154		153	
	Anzahl Fragebögen				Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	152	143 (94,1)	149	142 (95,3)	153	143 (93,5)	151	142 (94,0)
Zyklus 2	143	137 (95,8)	131	127 (97,0)	145	137 (94,5)	135	127 (94,1)
Zyklus 3	137	132 (96,4)	115	114 (99,1)	138	132 (95,7)	118	114 (96,6)
Zyklus 4	124	124 (100,0)	105	103 (98,1)	126	124 (98,4)	106	103 (97,2)
Zyklus 5	113	110 (97,4)	88	84 (95,5)	113	110 (97,4)	91	84 (92,3)
Zyklus 6	109	105 (96,3)	79	71 (89,9)	109	105 (96,3)	81	71 (87,7)
Zyklus 7	100	97 (97,0)	72	67 (93,1)	100	97 (97,0)	73	67 (91,8)
Zyklus 8	95	92 (96,8)	63	60 (95,2)	96	92 (95,8)	66	60 (90,9)
Zyklus 9	91	85 (93,4)	60	57 (95,0)	92	85 (92,4)	60	57 (95,0)
Zyklus 10	81	77 (95,1)	57	53 (93,0)	83	77 (92,8)	58	53 (91,4)
Zyklus 11	69	76 (110,1)	49	49 (100,0)	80	76 (95,0)	53	49 (92,5)
Zyklus 12	55	63 (114,5)	38	43 (113,2)	73	63 (86,3)	47	43 (91,5)
Zyklus 13	39	51 (130,8)	29	33 (113,8)	63	51 (81,0)	41	33 (80,5)

Zyklus 14	27	36 (133,3)	16	23 (143,8)	50	36 (72,0)	29	23 (79,3)
Zyklus 15	22	27 (122,7)	13	16 (123,1)	40	27 (67,5)	23	16 (69,6)
Zyklus 16	17	18 (105,9)	10	11 (110,0)	24	18 (75,0)	17	11 (64,7)
Zyklus 17	10	14 (140,0)	3	10 (333,3)	19	14 (73,7)	12	10 (83,3)
Zyklus 18	6	9 (150,0)	1	2 (200,0)	11	9 (81,8)	9	2 (22,2)
Zyklus 19	1	6 (600,0)	0	1	10	6 (60,0)	5	1 (20,0)
Therapieende	75	61 (81,3)	95	77 (81,1)	81	61 (75,3)	98	77 (78,6)

Datenschnitt: 11.10.2018

a: Fragebögen werden von all denjenigen Patienten erwartet, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt unter Behandlung sind. Die erhaltenen Fragebögen umfassen auch die ausgefüllten Fragebögen von Patienten, die zu dem jeweiligen Zeitpunkt nicht unter Behandlung standen.

b: Fragebögen werden erwartet von allen Patienten der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Patienten.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a); Die Prozentangaben in Klammern stellen Ergebnisse eigener Berechnungen dar, die auf der angegebenen Quelle basieren.

Für den EQ-5D-VAS waren zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 Ergebnisse zu Therapieende von 75,3 % der Patienten der ITT-Population im IPd Arm und 78,6 % der Patienten der ITT-Population im Pd-Arm verfügbar. Bei denjenigen Patienten, die zu den entsprechenden Erhebungszeitpunkten unter Behandlung waren, umfasste die Rücklaufquote der Fragebögen 81,3 % im IPd-Arm und 81,1 % im Pd-Arm (Tabelle 4-60).

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
EQ-5D-VAS (MCID: ≥ 7 Punkte)	101/154 (65,6)	3,32 [2,14; 5,30]	89/153 (58,2)	4,70 [2,86; 6,74]	1,15 [0,86; 1,53] 0,3463	0,3456
EQ-5D-VAS (MCID: ≥ 10 Punkte)	94/154 (61,0)	4,73 [2,83; 7,49]	80/153 (52,3)	6,57 [3,84; 11,53]	1,18 [0,88; 1,60] 0,2698	0,2683

Datenschnitt: 11.10.2018

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis

b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population)

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT. Tod wurde als Zensurierung verwendet. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an.

e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; Pd: Pomalidomid + Dexamethason; RCT: Randomized Controlled Trial

Quelle: (Sanofi 2021a)

In der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 7 Punkte der mittels EQ-5D-VAS erhobenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 wurde kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen.

In der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte der mittels EQ-5D-VAS erhobenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 wurde kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen.

Der Punktschätzer liegt für beide MCIDs zugunsten der Zweifachkombination Pd.

Die nachfolgende Abbildung 4-82 bis Abbildung 4-83 geben die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für den EQ-5D-VAS wieder.

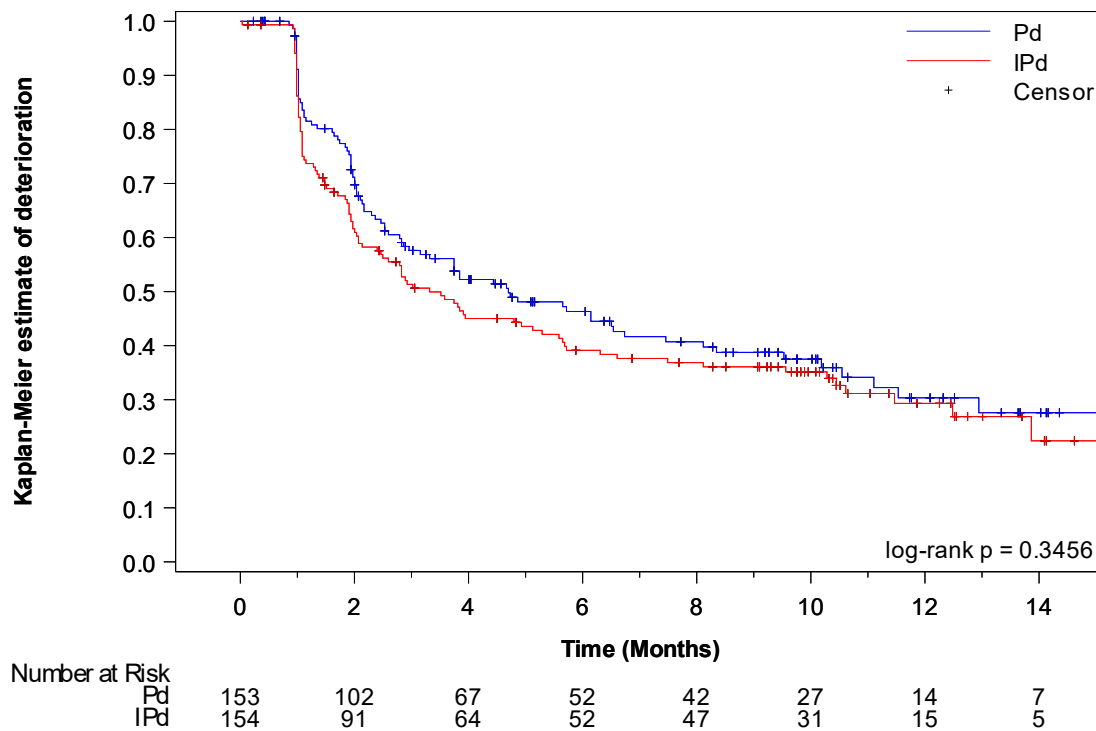
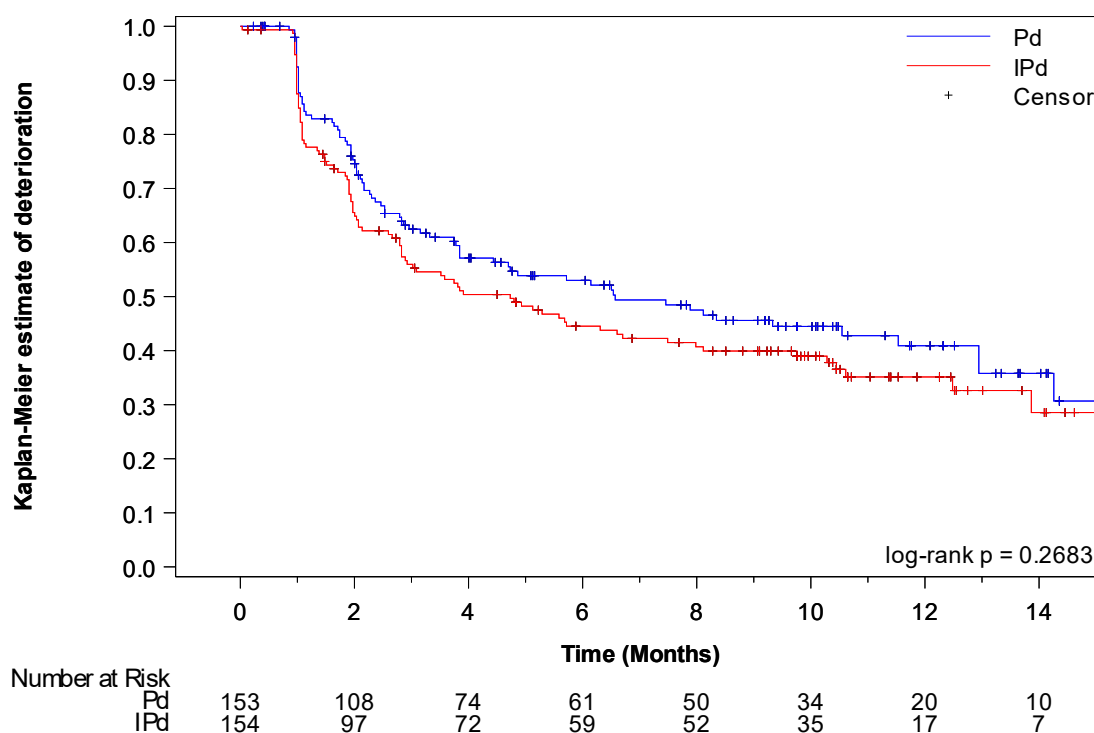


Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung – EQ-5D-VAS (MCID: ≥ 7 Punkte)

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung – EQ-5D-VAS (MCID: ≥ 10 Punkte)

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EQ-5D-VAS für aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
EQ-5D-VAS (MCID: ≥ 7 Punkte)	49/154 (31,8)	NE [15,47; NE]	54/153 (35,3)	NE [11,99; NE]	0,74 [0,50; 1,09] 0,1287	0,1273
EQ-5D-VAS (MCID: ≥ 10 Punkte)	44/154 (28,6)	NE [15,47; NE]	45/153 (29,4)	NE [NE; NE]	0,81 [0,53; 1,22] 0,3109	0,3099

Datenschnitt: 11.10.2018

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis

b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population)

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT. Tod wurde als Zensurung verwendet. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an.

e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 75 Jahre vs. \geq 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); Pd: Pomalidomid + Dexamethason; RCT: Randomized Controlled Trial

Quelle: (Sanofi 2021a)

In der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 7 Punkte der mittels EQ-5D-VAS erhobenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 wurde kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen..

In der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte der mittels EQ-5D VAS erhobenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 wurde kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen.

Der Punktschätzer liegt für beide MCIDs zugunsten der Dreifachkombination IPd.

Die nachfolgende Abbildung 4-84 bis Abbildung 4-85 geben die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für den EQ-5D-VAS wieder.

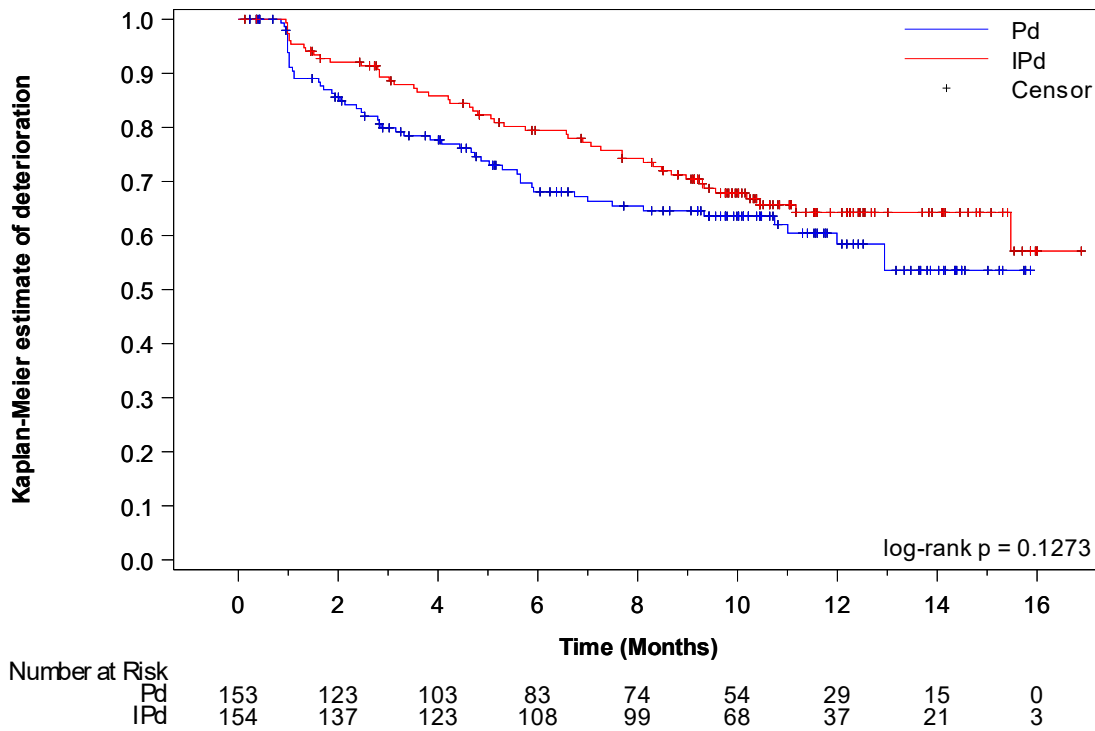


Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung – EQ-5D-VAS (MCID: ≥ 7 Punkte)

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

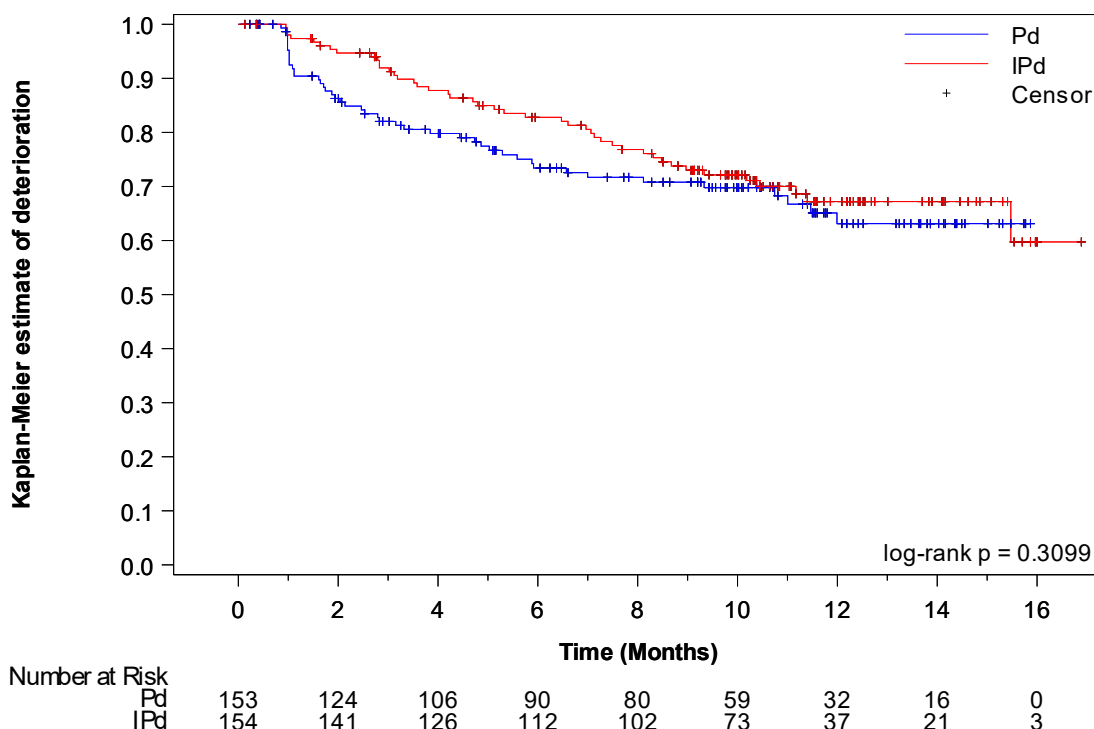


Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung – EQ-5D-VAS (MCID: ≥ 10 Punkte)

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
EQ-5D-VAS (MCID: ≥ 7 Punkte)	82/154 (53,2)	5,65 [2,92; NE]	72/153 (47,1)	8,97 [2,83; NE]	1,05 [0,76; 1,44] 0,7661	0,7659
EQ-5D-VAS (MCID: ≥ 10 Punkte)	75/154 (48,7)	7,92 [3,84; NE]	63/153 (41,2)	NE [6,77; NE]	1,12 [0,80; 1,56] 0,5207	0,5195

Datenschnitt: 11.10.2018

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis

b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population)

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Alter (< 75 Jahre vs. \geq 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT. Tod wurde als Zensierung verwendet. Eine HR > 1 zeigt einen Vorteil für IPd an.

e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 75 Jahre vs. \geq 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; Pd: Pomalidomid + Dexamethason; RCT: Randomized Controlled Trial

Quelle: (Sanofi 2021a)

In der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um ≥ 7 Punkte der mittels EQ-5D-VAS erhobenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 wurde kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen.

In der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um ≥ 10 Punkte der mittels EQ-5D-VAS erhobenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 wurde kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen.

Der Punktschätzer liegt für beide MCIDs zugunsten der Dreifachkombination IPd.

Die nachfolgende Abbildung 4-86 und Abbildung 4-87 geben die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für den EQ-5D-VAS wieder.

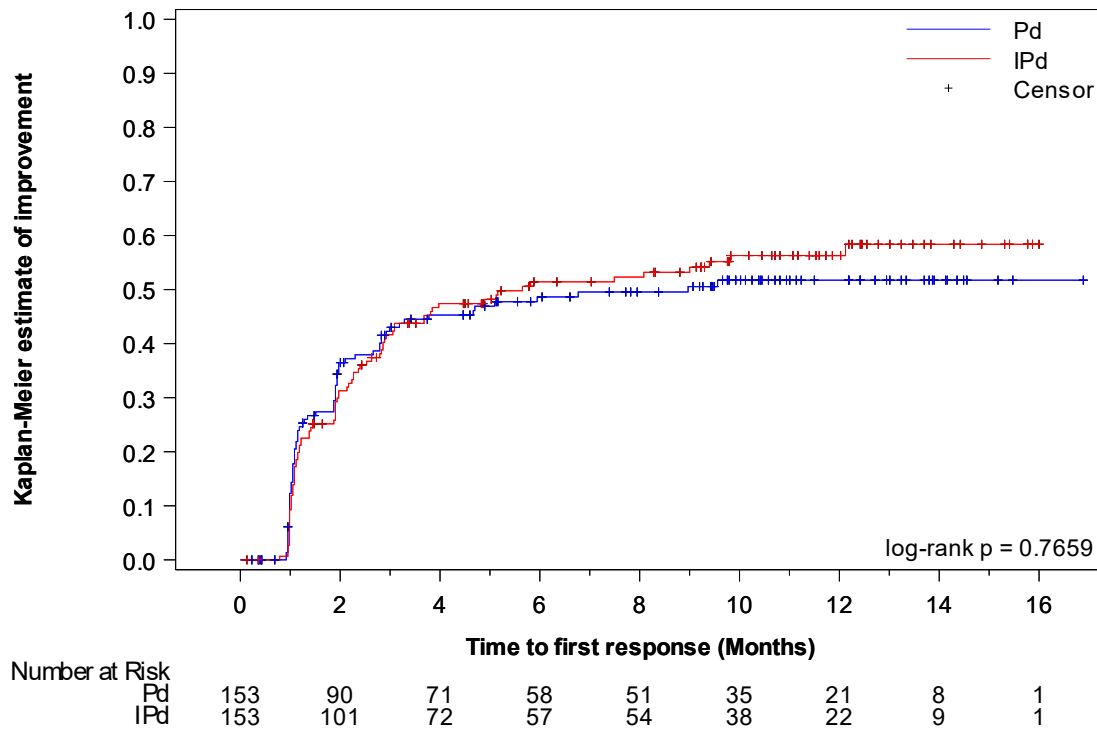


Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung EQ-5D-VAS (MCID: ≥ 7 Punkte)

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

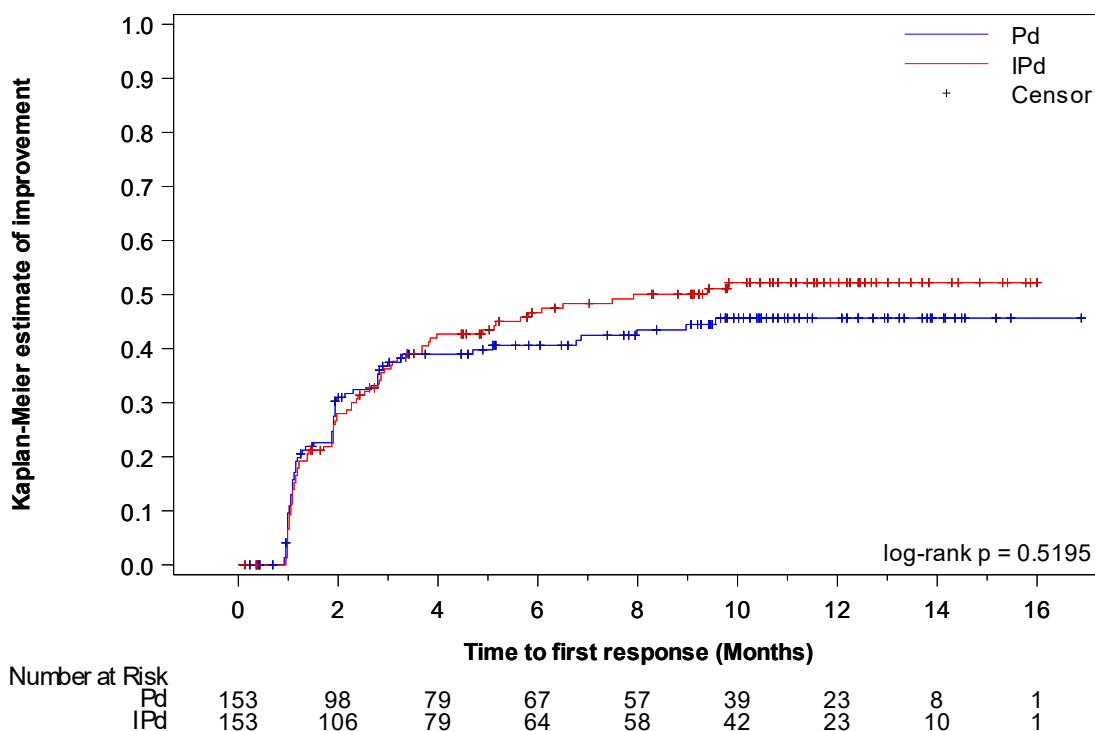


Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung EQ-5D-VAS (MCID: ≥ 10 Punkte)

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung des EQ-5D-VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
EQ-5D-VAS (MCID: ≥ 7 Punkte)	32/154 (20,8)	NE [15,28; NE]	31/153 (20,3)	NE [NE; NE]	0,91 [0,55; 1,49] 0,7050	0,7055
EQ-5D-VAS (MCID: ≥ 10 Punkte)	26/154 (16,9)	NE [NE; NE]	26/153 (17,0)	NE [NE; NE]	0,89 [0,51; 1,53] 0,6617	0,6622

Datenschnitt: 11.10.2018
a: Anzahl der Patienten mit Ereignis
b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population)
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Alter (< 75 Jahre vs. \geq 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT. Tod wurde als Zensierung verwendet. Eine HR > 1 zeigt einen Vorteil für IPd an.

e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 75 Jahre vs. \geq 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); Pd: Pomalidomid + Dexamethason; RCT: Randomized Controlled Trial

Quelle: (Sanofi 2021a)

In der Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 7 Punkte der mittels EQ-5D-VAS erhobenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 wurde kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen.

In der Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte der mittels EQ-5D-VAS erhobenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 wurde kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen.

Der Punktschätzer liegt für beide MCIDs zugunsten der Zweifachkombination Pd.

Die nachfolgende Abbildung 4-88 bis Abbildung 4-89 geben die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für alle erfassten Symptomskalen wieder.

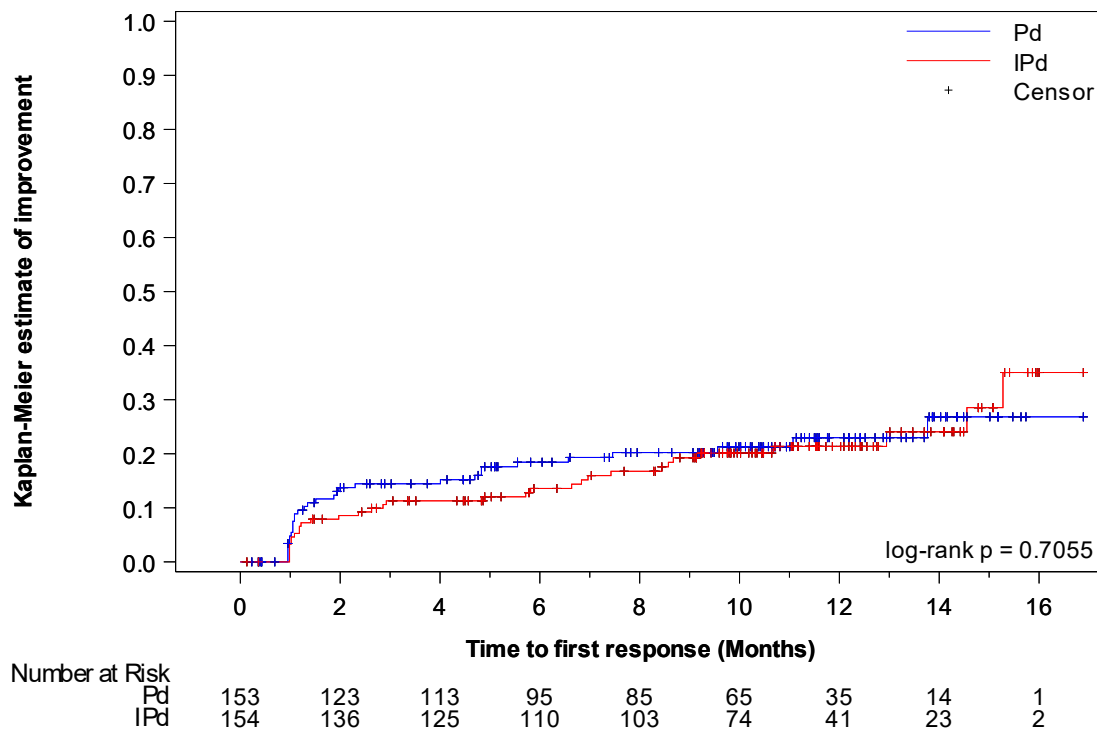


Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung – EQ-5D-VAS (MCID: ≥ 7 Punkte)

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

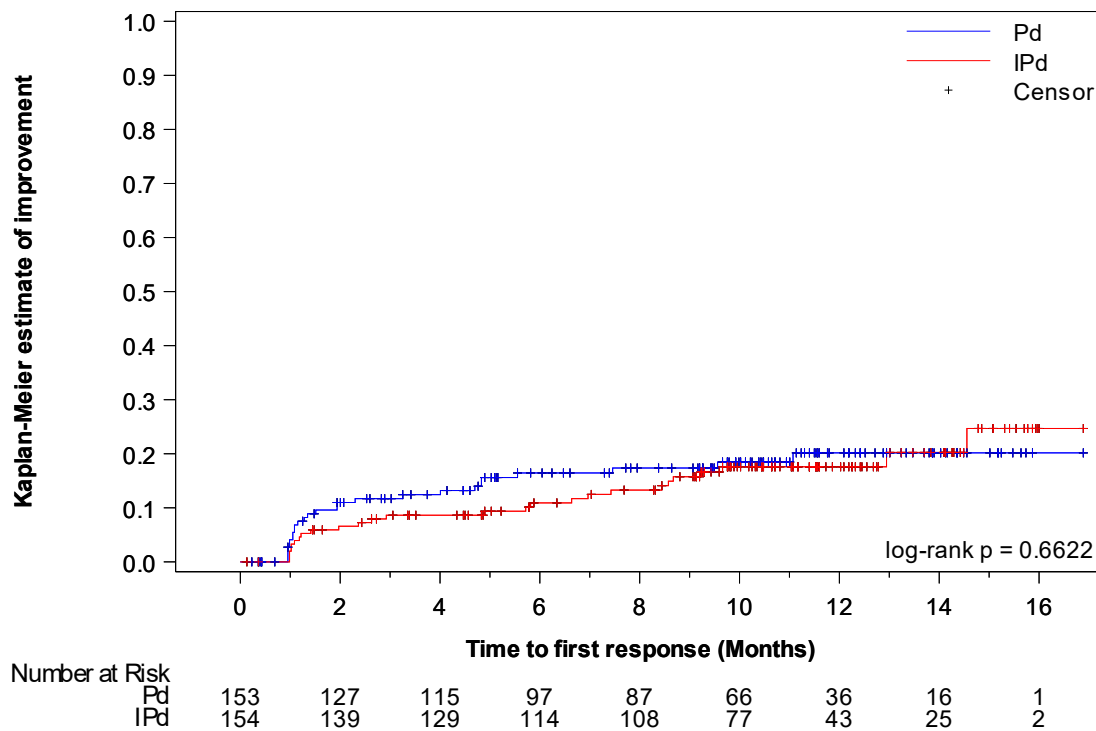


Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung – EQ-5D-VAS (MCID: ≥ 10 Punkte)

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

Tabelle 4-65: MMRM-Analyse des EQ-5D-VAS

	IPd				Pd				IPd vs. Pd	
	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean Cfb (SE) ^d	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean Cfb (SE) ^d	LS-Mean Cfb Differenz [95 %-KI]; p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI] ^f
Baseline	154	66,06 (19,13)	145	NE	153	64,78 (19,22)	142	NE	NE	NE
Zyklus 2	154	65,37 (18,82)	142	-0,80 (1,37)	153	67,66 (19,00)	129	1,58 (1,41)	-2,38 [-6,23; 1,48] 0,2271	-0,15 [-0,39; 0,09]
Zyklus 3	154	68,65 (18,39)	136	1,67 (1,39)	153	67,59 (17,15)	116	0,51 (1,47)	1,15 [-2,82; 5,13] 0,5691	0,07 [-0,18; 0,32]
Zyklus 4	154	68,77 (17,31)	126	1,74 (1,43)	153	67,71 (17,86)	104	0,79 (1,55)	0,94 [-3,20; 5,08] 0,6555	0,06 [-0,20; 0,32]
Zyklus 5	154	69,21	113	1,53	153	68,13	88	0,51	1,02	0,06

	IPd				Pd				IPd vs. Pd	
	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	LS-Mean CFB Differenz [95 %-KI]; p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI] ^f
		(15,54)		(1,49)		(17,67)		(1,67)	[-3,37; 5,41] 0,6490	[-0,21; 0,34]
Zyklus 6	154	70,28 (16,37)	108	2,21 (1,54)	153	70,54 (16,39)	79	2,46 (1,77)	-0,24 [-4,83; 4,35] 0,9172	-0,02 [-0,30; 0,27]
Zyklus 7	154	71,61 (16,78)	99	4,22 (1,60)	153	69,31 (16,43)	71	1,50 (1,86)	2,73 [-2,08; 7,53] 0,2664	0,17 [-0,13; 0,48]
Zyklus 8	154	70,31 (17,52)	95	2,53 (1,64)	153	70,15 (15,61)	62	1,52 (1,98)	1,01 [-4,04; 6,06] 0,6948	0,06 [-0,25; 0,38]
Zyklus 9	154	70,89 (17,05)	90	3,73 (1,69)	153	72,34 (16,29)	58	4,17 (2,07)	-0,44 [-5,69; 4,80] 0,8680	-0,03 [-0,36; 0,30]
Zyklus 10	154	72,10 (17,08)	81	4,94 (1,77)	153	70,11 (16,07)	56	2,53 (2,13)	2,41 [-3,02; 7,84] 0,3841	0,15 [-0,19; 0,49]
Zyklus 11	154	71,64 (15,64)	78	4,19 (1,82)	153	70,86 (16,60)	51	4,30 (2,22)	-0,11 [-5,75; 5,52] 0,9684	-0,01 [-0,36; 0,34]
Zyklus 12	154	71,15 (16,87)	65	3,24 (1,95)	153	68,11 (16,92)	44	1,81 (2,37)	1,43 [-4,58; 7,44] 0,6411	0,09 [-0,29; 0,47]
Zyklus 13	154	70,25 (16,73)	51	3,13 (2,16)	153	71,00 (13,60)	33	3,60 (2,68)	-0,47 [-7,21; 6,27] 0,8915	-0,03 [-0,47; 0,41]
Zyklus 14	154	70,74 (19,95)	38	1,83 (2,47)	153	75,65 (13,42)	23	6,70 (3,13)	-4,87 [-12,69; 2,95] 0,2218	-0,32 [-0,84; 0,19]
Zyklus 15	154	74,67 (15,31)	27	5,34 (2,91)	153	72,69 (13,68)	16	4,88 (3,74)	0,46 [-8,85; 9,76] 0,9230	0,03 [-0,59; 0,65]
Zyklus 16	154	71,65 (18,22)	20	2,80 (3,35)	153	70,33 (11,98)	12	2,13 (4,25)	0,67 [-9,94; 11,29] 0,9013	0,05 [-0,67; 0,76]
Zyklus 17	154	70,36	14	0,74	153	69,10	10	0,04	0,69	0,05

	IPd				Pd				IPd vs. Pd	
	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	N ^a	MW (SD) ^b	N ^c	LS-Mean CFB (SE) ^d	LS-Mean CFB Differenz [95 %-KI]; p-Wert ^e	Hedges' g [95 %-KI] ^f
		(14,63)		(3,89)		(15,98)		(4,62)	[-11,17; 12,55] 0,9089	[-0,76; 0,86]
Zyklus 18	154	74,33 (17,02)	9	NE	153	64,00 (5,66)	2	NE	NE	NE
Zyklus 19	154	82,33 (8,80)	6	NE	153	90,00 (NE)	1	NE	NE	NE

Datenschnitt: 11.10.2018

a: Anzahl der Patienten in der ITT-Population zum jeweiligen Zeitpunkt

b: Für Baseline und alle Zyklen: Mittelwert

c: Anzahl in MMRM-Auswertung analysierter Studienteilnehmer (Patienten mit Ausgangswert und zumindest einer weiteren Beurteilung)

d, e: Berechnet mittels MMRM-Modell mit dem Wert Change-from-Baseline als Zielvariable und den Faktoren Behandlung, stratifiziert nach Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT, Zyklus, Interaktion zwischen Behandlung und Zyklus, sowie Interaktion zwischen Alter (< 75/ ≥ 75) und vorherige Therapielinien (2-3/ > 3).

f: berechnet auf Grundlage der LS-Mean Differenz aus PROC MIXED und der zugehörigen Varianz.

Abkürzungen: CFB: Change from Baseline; EQ-5D-VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale ; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurements; MW: Mittelwert; NE: not estimable (nicht berechenbar); Pd: Pomalidomid + Dexamethason; SD: Standardabweichung (standard deviation), SE: Standardfehler (standard error);

Quelle: (Sanofi 2021a)

Die MMRM-Analyse der mittels EQ-5D-VAS erhobenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität zum Datenschnitt 11. Oktober 2018 zeigt zu keinem Zyklus einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Es findet sich keine eindeutige Tendenz, im Sinne eines konstant zugunsten einer der bei Behandlungsgruppen gelegenen Hedges'g Werts.

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.

Eine Meta-Analyse ist nicht möglich, da nur eine RCT (ICARIA-MM) zur Bewertung zur Verfügung steht.

Die dargestellten Studienergebnisse werden mit Verweis auf den Abschnitt 4.3.1.2.1 (insbesondere Unterabschnitt Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext) als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

4.3.1.3.1.10 Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-66: Operationalisierung von Unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
ICARIA-MM	<p>Alle UE, einschließlich neu auftretender UE sowie Verschlechterungen von UE, die zu Baseline bereits vorhanden waren, wurden ab der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienbehandlung dokumentiert.</p> <p>Wenn eine Diagnose gestellt werden konnte, wurde nur die Hauptdiagnose als UE aufgezeichnet. Nach dem 30-tägigen Follow-up wurden alle laufenden UE, die mit der Therapie assoziiert sind, alle laufenden SUE, unabhängig von der Beziehung zur Studienbehandlung, und alle neuen UE, die mit der Therapie assoziiert sind, unabhängig vom Schweregrad, gemeldet und bis zur Auflösung oder Stabilisierung weiterverfolgt. Der Schweregrad der UE wurde gemäß NCI-CTCAE v4.03 eingestuft. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß des Medizinischen Wörterbuchs für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) in der Version 21.0 nach Systemorganklassen (System Organ Class, SOC) und Bevorzugtem Begriff (Preferred Term, PT).</p> <p>Es werden folgende UE dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtraten (als Ereigniszeitanalyse): <ul style="list-style-type: none"> ○ Jegliche UE ○ Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ○ Schwerwiegende UE (SUE) ○ UE, die zum Therapieabbruch führen ○ (Milde bis moderate UE mit CTCAE Grad 1-2 werden in Anhang 4-G dargestellt.) • UE aufgeteilt nach SOC und PT (UE, die zum Therapieabbruch führen deskriptiv; Rest jeweils als Ereigniszeitanalyse): <ul style="list-style-type: none"> ○ Jegliche UE, die bei ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind ○ Schwere UE (CTCAE Grad 3-4), die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind ○ SUE, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind ○ UE, die zum Therapieabbruch führen (nur deskriptiv) • UE von besonderem Interesse, die a priori definiert wurden als: <ul style="list-style-type: none"> ○ Infusionsreaktionen mit CTCAE-Grad ≥ 3 ○ Schwangerschaft ○ Symptomatische Überdosierung mit Studienmedikation (Isatuximab, Pomalidomid oder Dexamethason)

<ul style="list-style-type: none"> ○ Zusätzliche primäre Malignome <p>werden differenziert dargestellt nach Schweregrad (als Häufigkeiten):</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Nicht schwer (CTCAE Grad 1 und 2) ○ Schwer (CTCAE Grad 3 und 4 sowie CTCAE Grad 3-4) ○ Schwerwiegend <p>Die Ergebnisdarstellung erfolgt nach der Kaplan-Meier-Methode auf Basis des Sicherheitsanalysesets (SAS). Tod wurde zensiert. Die Erhebung von UE umfasst keine Progressions-assoziierte UE.</p>
<p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MM: Multiples Myelom; NCI: National Cancer Institute; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SAS: Sicherheitsanalyseset; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>

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

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

Tabelle 4-67: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Endpunkte der Kategorie Sicherheit und Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ICARIA-MM						
Jegliche UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwerwiegende UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
UE, die zum Therapieabbruch führen	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird insgesamt als niedrig eingestuft (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2). Die folgenden Kriterien weisen auf ein niedriges Verzerrungspotenzial hin:

- 1) Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist bei den Endpunkten zur Sicherheit und Verträglichkeit auszuschließen, da alle durchgeführten Analysen im SAP vordefiniert waren.
- 2) Mit einer Übereinstimmung von 98,7 % für den IPd- und 97,4 % für den Pd-Arm entspricht das SAS weitgehend der ITT-Population.
- 3) Es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden.
- 4) Da die Endpunkte schwere und schwerwiegenden UE durch objektive Kriterien definiert werden, kann eine Verzerrung der Ergebnisse trotz fehlender Verblindung ausgeschlossen werden.

Eine Ausnahme zur oben beschriebenen Einschätzung des Verzerrungspotenzial stellt die Gesamtrate für jegliche UE dar. Die Gesamtrate für jegliche UE ist kein objektiv bestimmbarer Endpunkt, außerdem werden in der Gesamtrate für jegliche UE sowohl patientenrelevante Endpunkt als auch nicht patientenrelevante Endpunkte zusammengefasst (wie zum Beispiel Laborwert Veränderungen des CTCAE Grad ≥ 3). Daher kann eine Verzerrung der Ergebnisse des Endpunkts Jegliche UE nicht ausgeschlossen werden und somit wird das Verzerrungspotenzial auf hoch gesetzt.

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

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR ^d [95 %-KI] p-Wert	Log-Rank- p-Wert ^e
Jegliche UE	151/152 (99,3)	0,20 [0,16; 0,23]	146/149 (98,0)	0,33 [0,26; 0,49]	1,41 [1,12; 1,77] 0,0039	0,0038
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	132/152 (86,8)	0,85 [0,76; 1,15]	105/149 (70,5)	1,63 [0,99; 2,83]	1,52 [1,17; 1,96] 0,0016	0,0015
Schwerwiegende UE	94/152 (61,8)	6,28 [3,32; 9,95]	80/149 (53,7)	6,57 [3,78; NE]	1,19 [0,88; 1,60] 0,2592	0,2578
UE, die zum Therapieabbruch führen	11/152 (7,2)	NE [NE; NE]	19/149 (12,8)	NE [NE; NE]	0,53 [0,25; 1,11] 0,0890	0,0836
Datenschnitt: 22.11.2018						

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis

b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (Sicherheitsanalyseset)

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRC. Tod wurde als Zensierung verwendet. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an.

e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3).

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); Pd: Pomalidomid + Dexamethason; RCT: Randomized Controlled Trials; UE: Unerwünschte Ereignisse

Quelle: (Sanofi 2021a)

Jegliche UE werden zum Datenschnitt am 22.11.2018 von fast allen Studienteilnehmern sowohl im IPd-Arm als auch im Pd-Arm berichtet. Sie treten im IPd-Arm häufiger als im Pd-Arm auf. Die Ereigniszeitanalyse des Endpunktes jegliche UE ergibt einen statistisch signifikanten Nachteil von IPd gegenüber Pd (HR = 1,41; 95 %-KI [1,12; 1,77]) (Tabelle 4-68).

Bei der Betrachtung jeglicher UE muss jedoch beachtet werden, dass die Auswertung alle unerwünschten Ereignisse unabhängig von ihrem Schweregrad berücksichtigt. Das heißt auch, dass in die Auswertung auch UE miteingehen, die nicht als patientenrelevant betrachtet werden. Jegliche UE werden daher nur ergänzend dargestellt.

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) werden zum Datenschnitt am 22.11.2018 im IPd-Arm von 86,8 % und im Pd-Arm von 70,5 % der Studienteilnehmer berichtet. Die Ereigniszeitanalyse des Endpunktes Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ergibt einen statistisch signifikanten Nachteil von IPd gegenüber Pd (HR = 1,52; 95 %-KI [1,17; 1,96]) (Tabelle 4-68). Die Analysen der Endpunkte SUE und UE, die zum Therapieabbruch führen, zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen IPd und Pd.

Die Unterschiede zwischen milden und moderaten UE (CTCAE Grad 1-2) werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen und werden deshalb in Anhang 4-G dargestellt.

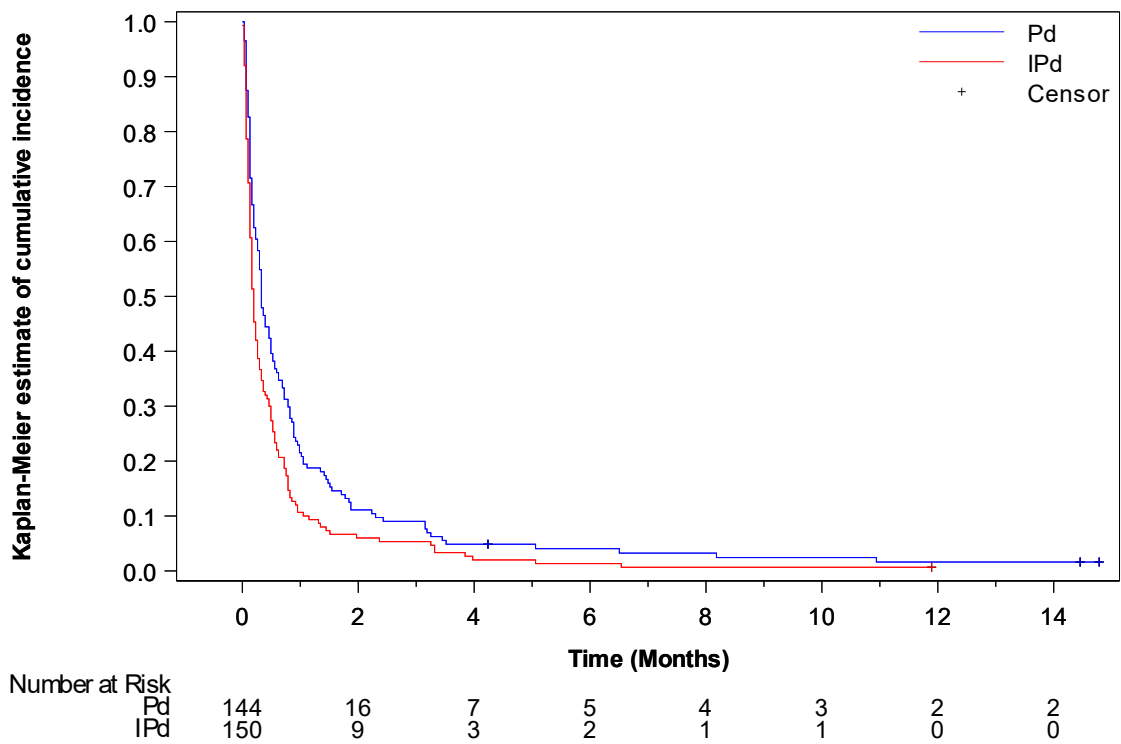


Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve für jegliche UE

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

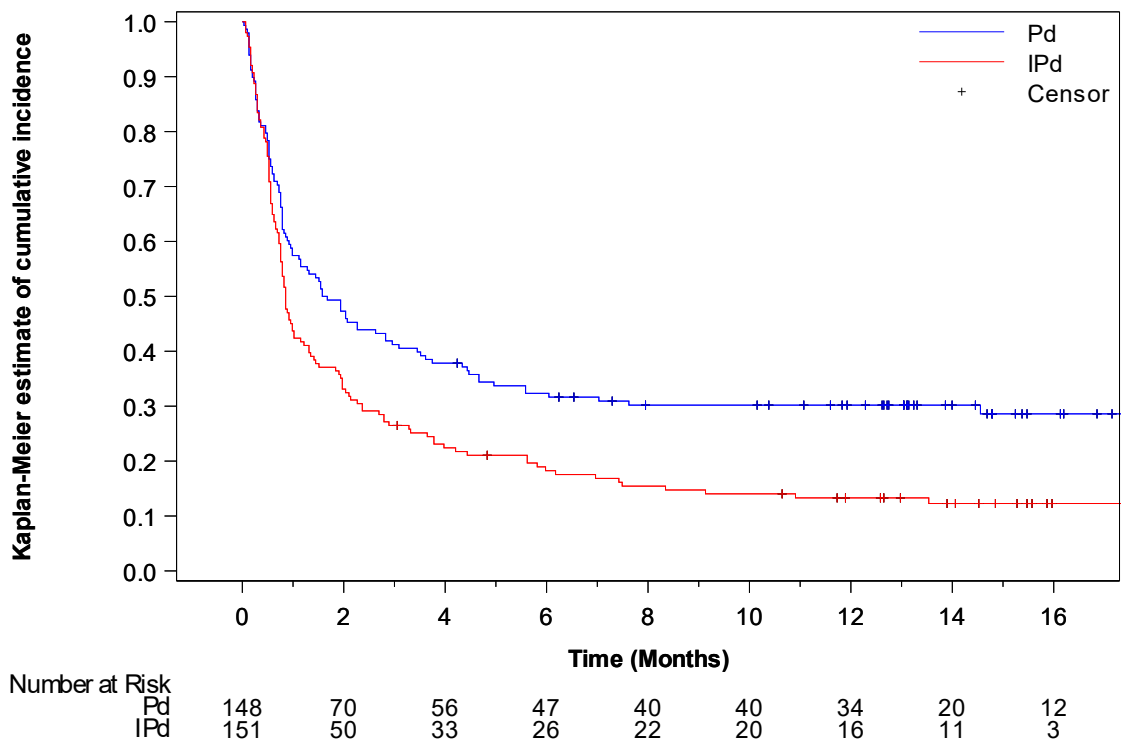


Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

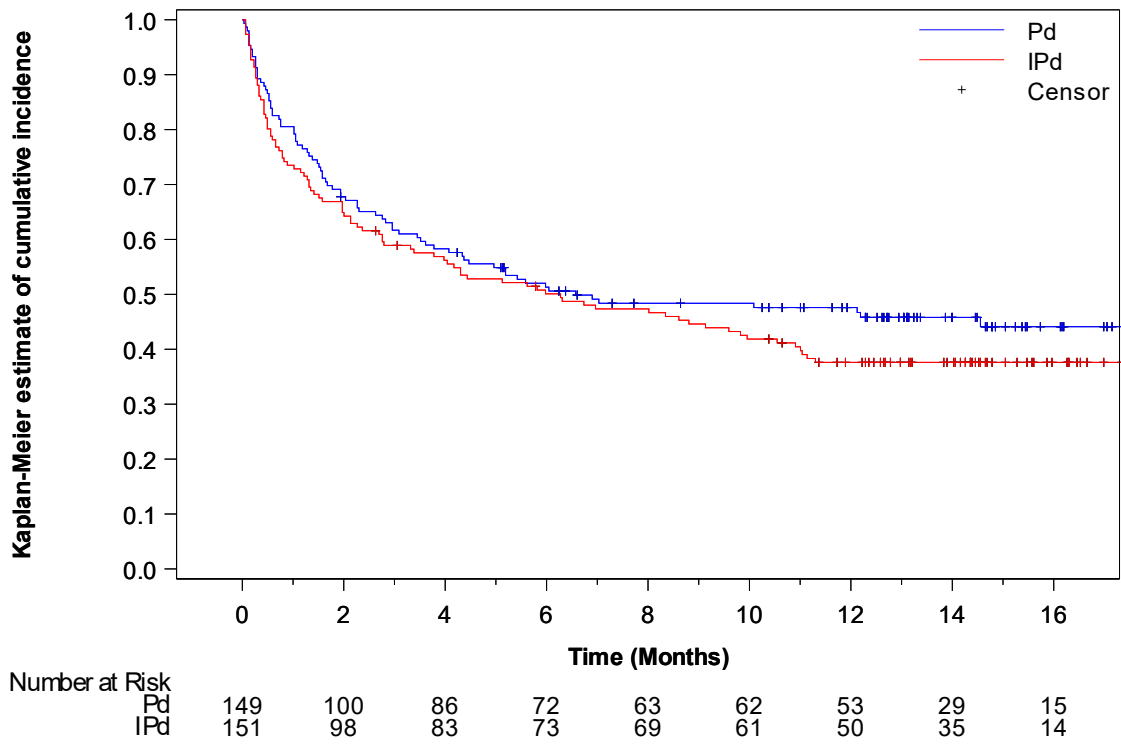


Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve für Schwerwiegende UE

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

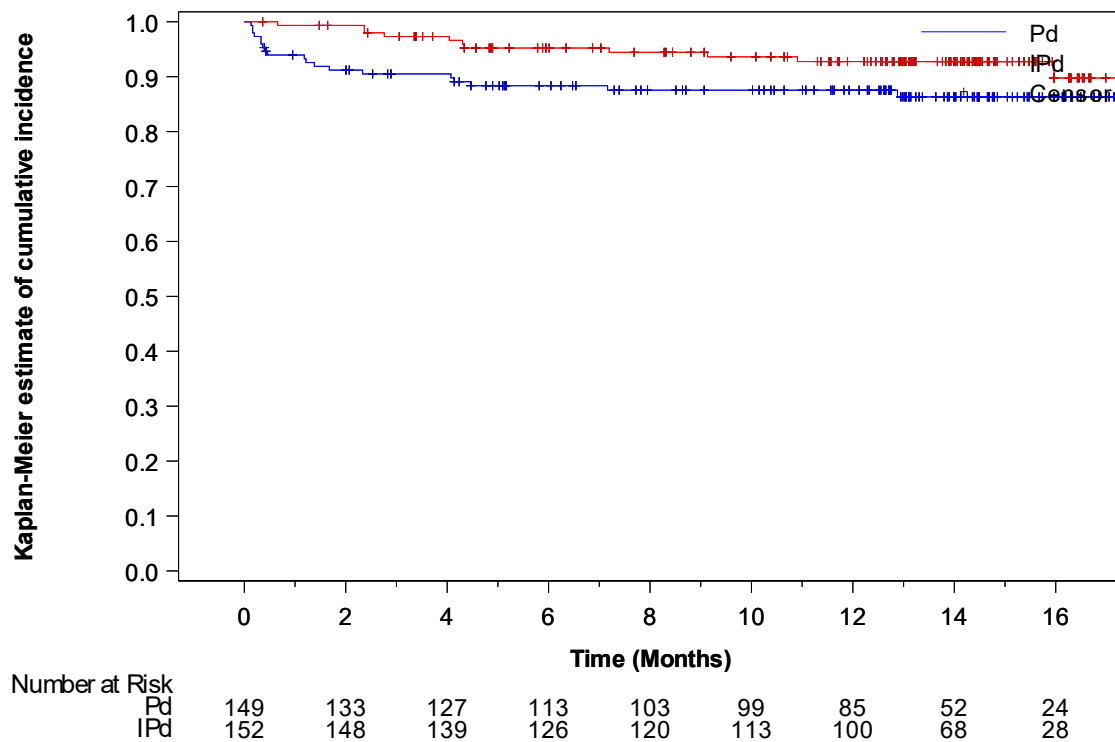


Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve für UE, die zum Therapieabbruch führen

IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

Darstellung der Unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT

Nachfolgend werden die UE differenziert nach SOC und PT gemäß MedDRA dargestellt. Die Darstellung erfolgt basierend auf den nachfolgenden Kriterien:

- Jegliche UE, die bei ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (CTCAE Grad 3-4), die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
- SUE, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm
- UE, die zum Therapieabbruch führen

Tabelle 4-69: Jegliche UE, die bei ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt ^a	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^b /N ^c (% ^d)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^b /N ^c (% ^d)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI] p-Wert ^e	Log-Rank p-Wert ^f
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	89/152 (58,6)	2,37 [0,92; 9,33]	65/149 (43,6)	NE [4,67; NE]	1,55 [1,13; 2,14] 0,0075	0,0070
Febrile Neutropenie	18/152 (11,8)	NE	3/149 (2,0)	NE	6,00 [1,77; 20,37] 0,0041	0,0011
Neutropenie	71/152 (46,7)	NE [2,89; NE]	50/149 (33,6)	NE	1,53 [1,06; 2,19] 0,0223	0,0213
Thrombozytopenie	19/152 (12,5)	NE	18/149 (12,1)	NE	1,01 [0,53; 1,93] 0,9746	0,9746
Herzerkrankungen	22/152 (14,5)	NE	6/149 (4,0)	NE	3,63 [1,47; 8,94] 0,0052	0,0028
Dyspnoe	23/152 (15,1)	NE	15/149 (10,1)	NE	1,47 [0,77; 2,82] 0,2445	0,2416
Augenerkrankungen	13/152 (8,6)	NE	15/149 (10,1)	NE	0,77 [0,37; 1,62] 0,4896	0,4884
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	81/152 (53,3)	7,20 [3,22; NE]	74/149 (49,7)	7,46 [3,84; NE]	1,08 [0,79; 1,48] 0,6271	0,6267
Obstipation	24/152 (15,8)	NE	26/149 (17,4)	NE	0,85 [0,49; 1,49] 0,5767	0,5767
Diarrhö	39/152 (25,7)	NE	29/149 (19,5)	NE	1,29 [0,80; 2,09] 0,2943	0,2930
Übelkeit	23/152 (15,1)	NE	14/149 (9,4)	NE	1,63 [0,84; 3,17] 0,1485	0,1444
Erbrechen	18/152 (11,8)	NE	5/149 (3,4)	NE	3,53 [1,31; 9,50] 0,0127	0,0078
Stomatitis	10/152 (6,6)	NE	4/149 (2,7)	NE	2,41 [0,76; 7,68] 0,1372	0,1249
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	82/152 (53,9)	8,51 [4,40; 16,00]	89/149 (59,7)	4,37 [2,99; 8,35]	0,79 [0,59; 1,07] 0,1259	0,1251
Asthenie	23/152 (15,1)	NE	27/149 (18,1)	NE	0,82 [0,47; 1,44] 0,4973	0,4967
Fatigue	26/152 (17,1)	NE	32/149 (21,5)	NE	0,73 [0,44; 1,23] 0,2415	0,2396

Endpunkt ^a	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^b /N ^c (% ^d)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^b /N ^c (% ^d)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI] p-Wert ^e	Log-Rank p-Wert ^f
Infusionsreaktionen	56/152 (36,8)	NE	2/149 (1,3)	NE	33,14 [8,08; 135,86] < 0,0001	<,0001
Fieber	22/152 (14,5)	NE	21/149 (14,1)	NE	0,97 [0,53; 1,76] 0,9094	0,9094
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	123/152 (80,9)	2,23 [1,45; 3,09]	96/149 (64,4)	2,40 [1,91; 4,96]	1,42 [1,09; 1,86] 0,0102	0,0098
Bronchitis	36/152 (23,7)	NE	13/149 (8,7)	NE	2,86 [1,52; 5,39] 0,0012	0,0007
Pneumonie	31/152 (20,4)	NE	26/149 (17,4)	NE	1,12 [0,67; 1,89] 0,6614	0,6603
Nasopharyngitis	14/152 (9,2)	NE	7/149 (4,7)	NE	1,87 [0,75; 4,62] 0,1782	0,1712
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	72/152 (47,4)	14,72 [5,22; NE]	17/149 (11,4)	NE	5,77 [3,35; 9,93] < 0,0001	< 0,0001
Untersuchungen	17/152 (11,2)	NE	10/149 (6,7)	NE	1,79 [0,80; 4,00] 0,1600	0,1542
Gewicht erniedrigt	10/152 (6,6)	NE	2/149 (1,3)	NE	9,54 [1,22; 74,55] 0,0315	0,0084
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	28/152 (18,4)	NE	20/149 (13,4)	NE	1,37 [0,77; 2,43] 0,2845	0,2826
Appetit vermindert	15/152 (9,9)	NE	7/149 (4,7)	NE	2,09 [0,85; 5,12] 0,1079	0,1000
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	85/152 (55,9)	8,71 [6,34; 13,63]	74/149 (49,7)	9,13 [4,86; NE]	1,00 [0,75; 1,40] 0,8904	0,8903
Knochenschmerzen	11/152 (7,2)	NE	8/149 (5,4)	NE	1,27 [0,51; 3,16] 0,6065	0,6057
Arthralgie	16/152 (10,5)	NE	13/149 (8,7)	NE	1,14 [0,54; 2,36] 0,7543	0,7541
Rückenschmerzen	25/152 (16,4)	NE	22/149 (14,8)	NE	1,05 [0,59; 1,86] 0,8644	0,8643
Muskelkrämpfe	14/152 (9,2)	NE	15/149 (10,1)	NE	0,85 [0,41; 1,76] 0,6641	0,6642

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

Endpunkt ^a	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^b /N ^c (% ^d)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^b /N ^c (% ^d)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI] p-Wert ^e	Log-Rank p-Wert ^f
Muskuläre Schwäche	11/152 (7,2)	NE	7/149 (4,7)	NE	1,42 [0,55; 3,68] 0,4628	0,4604
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	13/152 (8,6)	NE	7/149 (4,7)	NE	1,77 [0,71; 4,45] 0,2201	0,2138
Myalgie	10/152 (6,6)	NE	5/149 (3,4)	NE	2,35 [0,74; 7,49] 0,1491	0,1371
Erkrankungen des Nervensystems	62/152 (40,8)	NE [9,40; NE]	42/149 (28,2)	NE	1,53 [1,03; 2,28] 0,0363	0,0349
Ödem peripher	20/152 (13,2)	NE	16/149 (10,7)	NE	1,12 [0,58; 2,17] 0,7322	0,7321
Kopfschmerzen	15/152 (9,9)	NE	8/149 (5,4)	NE	1,97 [0,80; 4,83] 0,1391	0,1316
Periphere sensorische Neuropathie	11/152 (7,2)	NE	9/149 (6,0)	NE	1,29 [0,52; 3,21] 0,5819	0,5809
Tremor	12/152 (7,9)	NE	6/149 (4,0)	NE	1,91 [0,72; 5,09] 0,1957	0,1879
Psychiatrische Erkrankungen	26/152 (17,1)	NE	29/149 (19,5)	NE	0,83 [0,49; 1,41] 0,4834	0,4831
Schlaflosigkeit	13/152 (8,6)	NE	12/149 (8,1)	NE	1,00 [0,46; 2,19] 0,9973	0,9973
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	18/152 (11,8)	NE	23/149 (15,4)	NE	0,72 [0,39; 1,33] 0,2955	0,2934
Harnwegsinfektion	15/152 (9,9)	NE	14/149 (9,4)	NE	1,01 [0,49; 2,10] 0,9749	0,9749
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	10/152 (6,6)	NE	4/149 (2,7)	NE	2,26 [0,71; 7,22] 0,1678	0,1562
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	62/152 (40,8)	NE [9,23; NE]	48/149 (32,2)	NE	1,28 [0,87; 1,86] 0,2085	0,2074
Infektion der oberen Atemwege	43/152 (28,3)	NE	26/149 (17,4)	NE	1,60 [0,98; 2,60] 0,0600	0,0577
Husten	14/152 (9,2)	NE	11/149 (7,4)	NE	1,19 [0,54; 2,62] 0,6679	0,6675
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	39/152 (25,7)	NE	36/149 (24,2)	NE	1,01 [0,64; 1,59] 0,9731	0,9731

Endpunkt ^a	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^b /N ^c (% ^d)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^b /N ^c (% ^d)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI] p-Wert ^e	Log-Rank p-Wert ^f
Gefäßerkrankungen	23/152 (15,1)	NE	17/149 (11,4)	NE	1,29 [0,69; 2,42] 0,4250	0,4238
Datenschnitt: 22.11.2018 a: Endpunkte auf Ebene von SOC werden nicht eingerückt und Endpunkte auf PT werden eingerückt dargestellt. b: Anzahl der Patienten mit Ereignis c: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (Sicherheitsanalyseset) d: Anteil der Patienten mit Ereignis in % e: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT. Todesfälle wurden zensiert. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an. f: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; IRC: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); Pd: Pomalidomid + Dexamethason; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; RCT: Randomized Controlled Trial; UE: Unerwünschtes Ereignis						

Für jegliche UE mit einer Häufigkeit bei ≥ 10 Patienten in einem der beiden Studienarme ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen dem IPd und Pd-Arm zuungunsten von Isatuximab für folgende SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Herzerkrankungen, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen sowie Erkrankungen des Nervensystems. Für PT ergeben sich ebenso signifikante Nachteile im IPd-Arm bezüglich Febriler Neutropenie, Neutropenie, Erbrechen, Infusionsreaktionen, Bronchitis und erniedrigtes Gewicht (Tabelle 4-69).

Die Unterschiede zwischen milde und moderaten UE (CTCAE Grad 1-2), die bei ≥ 10 Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach MedDRA SOC und PT, werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzen herangezogen. Eine deskriptive Darstellung Ergebnisse nach Häufigkeit und Schwere ist dem Anhang 4-G zu entnehmen.

Tabelle 4-70: Schwere UE (CTCAE Grad 3-4), die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt ^a	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^b /N ^c (% ^d)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^b /N ^c (% ^d)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI] p-Wert ^e	Log- Rank p- Wert ^f
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	87/152 (57,2)	2,79 [0,95; 10,45]	60/149 (40,3)	NE [7,62; NE]	1,63 [1,17; 2,27] 0,0037	0,0034
Febrile Neutropenie	18/152 (11,8)	NE	3/149 (2,0)	NE	6,00 [1,77; 20,37] 0,0041	0,0011
Neutropenie	69/152 (45,4)	NE [3,06; NE]	48/149 (32,2)	NE	1,54 [1,07; 2,23] 0,0211	0,0201
Thrombozytopenie	18/152 (11,8)	NE	18/149 (12,1)	NE	0,95 [0,50; 1,83] 0,8875	0,8875
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9/152 (5,9)	NE	3/149 (2,0)	NE	2,86 [0,78; 10,57] 0,1148	0,0988
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	17/152 (11,2)	NE	13/149 (8,7)	NE	1,24 [0,60; 2,55] 0,5652	0,5645
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	63/152 (41,4)	NE [11,27; NE]	43/149 (28,9)	NE	1,41 [0,95; 2,07] 0,0862	0,0847
Pneumonie	25/152 (16,4)	NE	22/149 (14,8)	NE	1,08 [0,61; 1,92] 0,7913	0,7909
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	8/152 (5,3)	NE	0/149 (0,0)	NE	NE 0,9929	0,0055
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	13/152 (8,6)	NE	8/149 (5,4)	NE	1,57 [0,65; 3,80] 0,3130	0,3088
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	12/152 (7,9)	NE	8/149 (5,4)	NE	1,38 [0,57; 3,38] 0,4780	0,4761
Erkrankungen des Nervensystems	12/152 (7,9)	NE	7/149 (4,7)	NE	1,64 [0,65; 4,17] 0,2978	0,2929
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	8/152 (5,3)	NE	10/149 (6,7)	NE	0,72 [0,29; 1,83] 0,4935	0,4913
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	14/152 (9,2)	NE	10/149 (6,7)	NE	1,31 [0,58; 2,95] 0,5165	0,5152
Datenschnitt: 22.11.2018						
a: Endpunkte auf Ebene von SOC werden uneingerückt und Endpunkte auf PT werden eingerückt dargestellt.						
b: Anzahl der Patienten mit Ereignis						
c: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (Sicherheitsanalyse)						

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

Endpunkt ^a	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^b /N ^c (% ^d)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^b /N ^c (% ^d)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI] p-Wert ^e	Log-Rank p-Wert ^f
<p>d: Anteil der Patienten mit Ereignis in %</p> <p>e: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT. Todesfälle wurden zensiert. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an.</p> <p>f: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); Pd: Pomalidomid + Dexamethason; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>						

Für schwere UE, die bei ≥ 5 % der Patienten in einem der beiden Studienarme aufgetreten sind, ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen dem IPd- und Pd-Arm zuungunsten von Isatuximab für die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen. Für PT ergeben sich ebenso signifikante Nachteile im IPd-Arm bezüglich Febriler Neutropenie und Neutropenie (Tabelle 4-70).

Tabelle 4-71: SUE, die bei ≥ 5 % Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt ^a	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^b /N ^c (% ^d)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^b /N ^c (% ^d)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI] p-Wert ^e	Log-Rank p-Wert ^f
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	18/152 (11,8)	NE	10/149 (6,7)	NE	1,78 [0,82; 3,86] 0,1425	0,1370
Febrile Neutropenie	10/152 (6,6)	NE	3/149 (2,0)	NE	3,25 [0,89; 11,79] 0,0738	0,0584
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	16/152 (10,5)	NE	13/149 (8,7)	NE	1,12 [0,54; 2,33] 0,7574	0,7563
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	60/152 (39,5)	NE [11,30; NE]	46/149 (30,9)	NE	1,25 [0,85; 1,83] 0,2637	0,2628
Pneumonie	23/152 (15,1)	NE	23/149 (15,4)	NE	0,93 [0,52; 1,66] 0,8111	0,8112

Endpunkt ^a	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^b /N ^c (% ^d)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^b /N ^c (% ^d)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR ^e [95 %-KI] p-Wert ^e	Log-Rank p-Wert ^f
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11/152 (7,2)	NE	2/149 (1,3)	NE	5,40 [1,20; 24,37] 0,0282	0,0137
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8/152 (5,3)	NE	6/149 (4,0)	NE	1,29 [0,47; 3,71] 0,6413	0,6405
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	13/152 (8,6)	NE	6/149 (4,0)	NE	2,03 [0,77; 5,33] 0,1528	0,1443
Erkrankungen des Nervensystems	8/152 (5,3)	NE	6/149 (4,0)	NE	1,24 [0,43; 3,59] 0,6866	0,6860
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	9/152 (5,9)	NE	10/149 (6,7)	NE	0,85 [0,34; 2,08] 0,7146	0,7134
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	10/152 (6,6)	NE	8/149 (5,4)	NE	1,16 [0,46; 2,95] 0,7485	0,7483

Datenschnitt: 22.11.2018

a: Endpunkte auf Ebene von SOC werden uneingerückt und Endpunkte auf PT werden eingerückt dargestellt.

b: Anzahl der Patienten mit Ereignis

c: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (Sicherheitsanalyseset)

d: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

e: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT. Todesfälle wurden zensiert. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an.

f: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); Pd: Pomalidomid + Dexamethason; PT: Preferred Term; RCT: Randomized Controlled Trial; SOC: System Organ Class; SUE: Schweres unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Für schwerwiegende UE, die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, ergibt sich lediglich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von IPd Isatuximab für die SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (Tabelle 4-71).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 4-72: UE von besonderem Interesse differenziert nach Schweregrad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
Schwerwiegende UE von besonderem Interesse	8/152 (5,3)	NE	0	NE	NE	NE
Leichte UE von besonderem Interesse (Grad 1)	0	NE	0	NE	NE	NE
Moderate UE von besonderem Interesse (Grad 2)	3/152 (2,0)	NE	1/149 (0,7)	NE	NE	NE
Schwere UE von besonderem Interesse (Grad 3)	5/152 (3,3)	NE	0	NE	NE	NE
Schwere UE von besonderem Interesse (Grad 4)	3/152 (2,0)	NE	0	NE	NE	NE
UE von besonderem Interesse (Grad 3-4)	8/152 (5,3)	NE	0	NE	NE	NE

Datenschnitt: 22.11.2018

a: Endpunkte auf Ebene von SOC werden nicht eingerückt und Endpunkte auf PT werden eingerückt dargestellt.

b: Anzahl der Patienten mit Ereignis

c: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (Sicherheitsanalyseset)

d: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

e: Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärender Variablen stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT. Todesfälle wurden zensiert. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an.

f: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); Pd: Pomalidomid + Dexamethason; RCT: Randomized Controlled Trial; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis

Da im Pd-Arm und IPD-Arm nur vereinzelte UE von besonderem Interesse aufgetreten sind, konnte die HR nicht berechnet werden.

UE, die zum Therapieabbruch führen

Tabelle 4-73: Jegliche UE, die zum Therapieabbruch führen, nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	IPd n/N (%)	Pd n/N (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4/152 (2,6)	8/149 (5,4)
Atypische Pneumonie	1/152 (0,7)	0
Bronchopulmonale Aspergillose	1/152 (0,7)	0
Medizinprodukte-bedingte Infektion am Verabreichungsort	1/152 (0,7)	0
Pneumonie durch Influenzavirus	1/152 (0,7)	0
Echinokokkose	0	1/149 (0,7)
Pneumonie	0	3/149 (2,0)
Pneumonie durch Streptokokken	0	1/149 (0,7)
Sepsis	0	1/149 (0,7)
Septischer Schock	0	2/149 (1,3)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1/152 (0,7)	0
Myelodysplastisches Syndrom	1/152 (0,7)	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1/152 (0,7)	7/149 (4,7)
Thrombozytopenie	1/152 (0,7)	7/149 (4,7)
Neutropenie	0	2/149 (1,3)
Erkrankungen des Nervensystems	0	2/149 (1,3)
Intrakranielle Hämatom	0	1/149 (0,7)
Spinale subdurales Hämatom	0	1/149 (0,7)
Hepatobiliäre Erkrankungen	1/152 (0,7)	0
Leberinsuffizienz	1/152 (0,7)	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1/152 (0,7)	0
Dekubitus	1/152 (0,7)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4/152 (2,6)	2/149 (1,3)
Tod	2/152 (1,3)	1/149 (0,7)
Allgemeine Verschlechterung der körperlichen Gesundheit	1/152 (0,7)	0
Multiorganversagen	1/152 (0,7)	0
Plötzlicher Tod	0	1/149 (0,7)
Datenschnitt: 22.11.2018		

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.

Eine Meta-Analyse ist nicht möglich, da nur eine RCT (ICARIA-MM) zur Bewertung zur Verfügung steht.

Die dargestellten Studienergebnisse werden mit Verweis auf den Abschnitt 4.3.1.2.1 (insbesondere Unterabschnitt Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext) als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

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 Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und

¹⁶ unbesetzt

Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

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

Tabelle 4-74: Matrix der a priori geplanten Subgruppenanalysen

Endpunkte Subgruppe	Mor- talität	Morbidität						Lebensqualität			Sicherheit und Verträglichkeit
	OS	PFS	TTP	TTIR	ORR	EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen	EORTC-QLQ-MY20 Krankheitssymptome, behandlungsbedingte unerwünschte Effekte)	EORTC-(Funktions- skalen / globale Skala für Gesundheit und Lebensqualität	EORTC-QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive, Körperbild)	EQ-5D-VAS	Sicherheit und Verträglichkeit
Alter (eCRF)	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Anzahl vorheriger Therapien (IRT)	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Geschlecht	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
Abstammung	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ethnie	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Region (geographisch)	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Region (regulatorisch)	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ECOG-PS	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (ISS)	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (R-ISS)	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16))	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

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

Endpunkte Subgruppe	Mortalität	Morbidität						Lebensqualität			Sicherheit und Verträglichkeit
	OS	PFS	TTP	TTIR	ORR	EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen	EORTC-QLQ-MY20 Krankheitssymptome, behandlungsbedingte unerwünschte Effekte)	EORTC-(Funktions- skalen / globale Skala für Gesundheit und Lebensqualität	EORTC-QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive, Körperbild)	EQ-5D-VAS	Sicherheit und Verträglichkeit
Zytogenetische Abnormalität del(17p)	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vorherige autologe Stammzelltransplantation	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vorherige allogene Transplantation	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Existierende Plasmozytoma	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Baseline Kreatinin Clearance	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vorherige Therapie mit Anti-CD38 Antikörpern	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Refraktär gegenüber einem PI	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Refraktär gegen IMiD	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Refraktär gegenüber Lenalidomid im letzten Behandlungsregime	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse											

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-75 Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalyse für die Wirksamkeitsendpunkte

Tabelle 4-75: Ergebnis der Interaktionstests der Endpunkte OS, PFS, TTP, TT1R und ORR

Subgruppe	Endpunkt	Morbidity			
	OS ^a	PFS ^a	TTP ^a	TT1R ^a	ORR ^b
Alter (eCRF)	0,3429	0,5952	0,6474	0,9538	0,8626
Anzahl vorheriger Therapien (IRT)	0,5859	0,9583	0,8535	0,4362	0,1005
Geschlecht	0,3922	0,5454	0,7690	0,0720	0,1818
Abstammung	0,2936	0,8587	0,9207	0,3781	0,5870
Ethnie	0,9768	0,1555	0,5453	0,9831	<0,0001
Region (geographisch)	0,6319	0,9308	0,9349	0,5074	0,1292
Region (regulatorisch)	0,6995	0,7207	0,5604	0,3438	0,1019
ECOG-PS	0,4476	0,5468	0,6002	0,4449	0,0663
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (ISS)	0,2426	0,7901	0,6899	0,6703	0,6101
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (R-ISS)	0,2087	0,9871	0,9503	0,7915	0,6640
Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16))	0,1651	0,9990	0,5332	0,0340	0,9718
Zytogenetische Abnormalität del(17p)	0,1344	0,6565	0,8416	0,0717	0,7527
Vorherige autologe Stammzelltransplantation	0,0984	0,9403	0,6516	0,8389	0,7198
Vorherige allogene Transplantation	0,9997	0,5171	0,4915	0,2812	0,9995
Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose	0,7542	0,3980	0,4868	0,6050	0,5967
Existierende Plasmozytome	0,0378	0,0350	0,0075	0,5666	0,7541
Baseline Kreatinin Clearance	0,7780	0,7575	0,7037	0,9021	0,9096
Vorherige Therapie mit Anti-CD38 Antikörpern	0,9826	0,9772	0,9792	0,9996	<0,0001
Refraktär gegenüber einem PI	0,5148	0,6518	0,7279	0,3935	0,5277
Refraktär gegen IMiD	0,3668	0,7131	0,7543	0,2100	0,3782
Refraktär gegenüber Lenalidomid im letzten Behandlungsregime	0,4878	0,2378	0,1219	0,4216	0,7429

Datenschnitt: 11.10.2018

a: Interaktions-p-Wert aus dem Cox Proportional Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (vgl. CSR)

b: Interaktions-p-Wert für RR berechnet mittels PROC GLIMMIX Prozedur und einem Modell mit den Faktoren, Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach IRT sowie Subgruppenmerkmal, Behandlung und der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.

Abkürzung: eCRF: Electronic Case Report Form; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff; IRT: Interactive Response Technology, IRT: Interactive Response Technology; ISS: Internationales Staging System (International Staging System; ORR: Gesamtansprechrate (Overall response rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PI: Proteasom-Inhibitor;

RR: Relatives Risiko; TT1R: Zeit bis zum ersten Ansprechen (time to first response); TTP: Progressionsfreie Zeit (time to progression)

Quelle: (Sanofi 2021a)

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

Tabelle 4-76: Ergebnis der Interaktionstests für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen und EORTC QLQ-MY20 Skalen

Endpunkt Subgruppe	Morbidität										
	EORTC QLQ-C30									EORTC QLQ-MY20	
	Appetitverlust ^a	Obstipation ^a	Diarrhö ^a	Dyspnoe ^a	Fatigue ^a	Finanzielle Schwierigkeiten ^a	Schlafstörungen ^a	Übelkeit und Erbrechen ^a	Schmerzen ^a	Krankheits-symptome ^a	Behandlungsbedingte unerwünschte Effekte ^a
Alter (IRT)	0,0133	0,2639	0,4485	0,2285	0,0004	0,0826	0,2209	0,3350	0,0688	0,0112	0,0498
Anzahl vorheriger Therapien (IRT)	0,3417	0,3552	0,6031	0,3043	0,2722	0,6700	0,8701	0,0756	0,9908	0,8478	0,2599
Geschlecht	0,3479	0,4226	0,9776	0,9554	0,1304	0,5269	0,3256	0,2377	0,9379	0,6206	0,3447
Abstammung	0,8468	0,3796	0,4947	0,9569	0,9755	0,8025	0,7551	0,9170	0,7639	0,3168	0,3607
Ethnie	0,5454	0,9837	0,3725	0,0763	0,9095	0,9860	0,5631	0,9867	0,9792	0,9325	0,8721
Region (geographisch)	0,2052	0,8543	0,8401	0,3240	0,8874	0,6574	0,7009	0,7825	0,8260	0,4404	0,0309
Region (regulatorisch)	0,8288	0,4402	0,1552	0,3740	0,2957	0,6882	0,2357	0,4457	0,8183	0,4073	0,0672
ECOG-PS	0,9263	0,7493	0,8096	0,8874	0,6282	0,1189	0,0125	0,5497	0,2525	0,4286	0,2601
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (ISS)	0,5558	0,5847	0,9941	0,5408	0,9429	0,1461	0,6020	0,6060	0,6609	0,7114	0,8584
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (R-ISS)	0,8694	0,4979	0,8484	0,2555	0,7599	0,0194	0,9122	0,3183	0,7337	0,8172	0,3319
Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16))	0,6596	0,9770	0,2795	0,4104	0,4206	0,2814	0,1100	0,0990	0,3468	0,5378	0,7802

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

Zytogenetische Abnormalität del(17p)	0,6047	0,5171	0,5639	0,3527	0,3379	0,0843	0,2633	0,4843	0,3144	0,4200	0,9871
Vorherige autologe Stammzelltransplantation	0,3227	0,1512	0,8352	0,1387	0,1807	0,1244	0,4862	0,5640	0,1008	0,6063	0,1268
Vorherige allogene Transplantation	0,9798	0,6677	0,9751	0,0958	0,3990	0,2645	0,9810	0,9767	0,9800	0,9817	0,9803
Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose	0,7913	0,0066	0,0702	0,5223	0,1701	0,0936	0,8456	0,2222	0,0390	0,3924	0,1025
Existierende Plasmozytome	0,8049	0,2708	0,4703	0,9727	0,6910	0,9131	0,7798	0,2944	0,5025	0,5298	0,1829
Baseline Kreatinin Clearance	0,2220	0,9629	0,9429	0,4691	0,4106	0,6419	0,5191	0,8286	0,3750	0,3292	0,7523
Vorherige Therapie mit Anti-CD38 Antikörpern	0,0668	0,7977	0,9800	0,9791	0,5296	0,9785	0,9755	0,6087	0,9743	0,9739	0,9747
Refraktär gegenüber einem PI	0,5207	0,5199	0,8744	0,6052	0,3598	0,3381	0,6102	0,7804	0,5849	0,8953	0,6775
Refraktär gegen IMiD	0,1620	0,8698	0,0473	0,0724	0,0517	0,3828	0,9210	0,2976	0,0945	0,9157	0,0498
Refraktär gegenüber Lenalidomid im letzten Behandlungsregime	0,3191	0,8582	0,5591	0,7675	0,4810	0,2137	0,2012	0,9548	0,9754	0,5754	0,9225

Datenschnitt: 11.10.2018

a: Interaktions-p-Wert aus dem Cox Proportional Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal

Abkürzung: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; eCRF: Electronic Case Report Form; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff; IRT: Interactive Response Technology; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); PI: Proteasom-Inhibitor; R- ISS: Revised ISS

Quelle: (Sanofi 2021a)

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

Tabelle 4-77: Ergebnis der Interaktionstests für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen und EORTC QLQ-MY20 Skalen

Endpunkt Subgruppe	Morbidität										
	EORTC QLQ-C30									EORTC QLQ-MY20	
	Appetitverlust ^a	Obstipation ^a	Diarrhö ^a	Dyspnoe ^a	Fatigue ^a	Finanzielle Schwierigkeiten ^a	Schlafstörungen ^a	Übelkeit und Erbrechen ^a	Schmerzen ^a	Krankheits-symptome ^a	Behandlungsbedingte unerwünschte Effekte ^a
Alter (eCRF)	0,6912	0,7705	0,3691	0,0363	0,3375	0,3734	0,0521	0,2744	0,0851	0,2366	0,7916
Anzahl vorheriger Therapien (IRT)	0,6405	0,6739	0,2853	0,0396	0,6441	0,8155	0,6902	0,1786	0,2442	0,5654	0,8644
Geschlecht	0,1672	0,3682	0,7944	0,0675	0,3047	0,3882	0,8824	0,5340	0,3899	0,5890	0,2723
Abstammung	0,1477	0,7177	0,3575	0,2727	0,7385	0,5449	0,9662	0,9890	0,7262	0,0859	0,5718
Ethnie	0,9815	0,9999	0,9891	0,3551	0,9834	0,9999	0,9874	1,0000	0,9998	0,9867	0,9999
Region (geographisch)	0,5066	0,4107	0,9943	0,1924	0,8257	0,8054	0,2159	0,3101	0,6241	0,4790	0,2696
Region (regulatorisch)	0,8946	0,5350	0,3898	0,3383	0,3486	0,2144	0,0273	0,3424	0,3739	0,4275	0,1908
ECOG-PS	0,8298	0,4402	0,8777	0,3955	0,1436	0,9853	0,1049	0,2861	0,6439	0,1584	0,1779
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (ISS)	0,9505	0,9673	0,3221	0,3504	0,6706	0,8320	0,3806	0,5186	0,4903	0,8878	0,5917
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (R-ISS)	0,9858	0,6003	0,2974	0,7564	0,7260	0,2596	0,8388	0,7478	0,1772	0,6363	0,3990
Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16))	0,9381	0,6856	0,3265	0,8176	0,6375	0,0134	0,3812	0,1006	0,2105	0,2897	0,8359

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

Zytogenetische Abnormalität del(17p)	0,6081	0,9330	0,1331	0,7000	0,8193	0,0654	0,7530	0,9858	0,3615	0,3676	0,5981
Vorherige autologe Stammzelltransplantation	0,6569	0,2084	0,5200	0,8783	0,3638	0,4531	0,9790	0,8035	0,4323	0,3460	0,5402
Vorherige allogene Transplantation	0,9833	0,9998	0,9997	0,9800	0,9842	0,9871	0,9999	1,0000	0,9997	0,9998	0,9999
Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose	0,6784	0,2684	0,6519	0,4282	0,6757	0,3283	0,7921	0,0226	0,0701	0,8719	0,0151
Existierende Plasmozytome	0,9349	0,8366	0,9874	0,3239	0,5678	0,8383	0,5233	0,9853	0,9061	0,1749	0,8041
Baseline Kreatinin Clearance	0,3974	0,1464	0,0936	0,1244	0,8448	0,5288	0,6067	0,7463	0,9097	0,6910	0,4889
Vorherige Therapie mit Anti-CD38 Antikörpern	0,9851	0,9863	0,9997	0,9857	0,9999	0,9999	0,9999	0,9873	0,9836	0,9998	0,9999
Refraktär gegenüber einem PI	0,2570	0,9008	0,1263	0,3232	0,9018	0,2775	0,4897	0,9821	0,4769	0,6036	0,9994
Refraktär gegen IMiD	0,4011	0,4459	0,3362	0,6965	0,9606	0,1030	0,9344	0,9854	0,5482	0,5239	0,9876
Refraktär gegenüber Lenalidomid im letzten Behandlungsregime	0,1361	0,6567	0,4606	0,5755	0,0502	0,2347	0,9369	0,3499	0,7486	0,4283	0,9233

Datenschnitt: 11.10.2018

a: Interaktions-p-Wert aus dem Cox Proportional Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal

Abkürzung: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; eCRFF: Electronic Case Report Form; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff; IRT: Interactive Response Technology; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); PI: Proteasom-Inhibitor; R- ISS: Revised ISS

Quelle: (Sanofi 2021a)

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

Tabelle 4-78: Ergebnis der Interaktionstests für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen und EORTC QLQ-MY20 Skalen

Endpunkt Subgruppe	Morbidity										
	EORTC QLQ-C30									EORTC QLQ-MY20	
	Appetitverlust ^a	Obstipation ^a	Diarrhoe ^a	Dyspnoe ^a	Fatigue ^a	Finanzielle Schwierigkeiten ^a	Schlafstörungen ^a	Übelkeit und Erbrechen ^a	Schmerzen ^a	Krankheitssymptome ^a	Behandlungsbedingte unerwünschte Effekte ^a
Alter (eCRF)	0,3745	0,2558	0,1086	0,0824	0,2741	0,1947	0,4553	0,5016	0,9204	0,4537	0,1908
Anzahl vorheriger Therapien (IRT)	0,5620	0,5430	0,6312	0,3864	0,3188	0,7574	0,7128	0,8545	0,6349	0,9573	0,2305
Geschlecht	0,7678	0,1866	0,6749	0,4196	0,1975	0,3669	0,2802	0,9236	0,2030	0,6127	0,1944
Abstammung	0,6692	0,1793	0,0494	0,6735	0,6657	0,1493	0,3185	0,2827	0,6220	0,8068	0,8048
Ethnie	0,9818	0,4646	0,9864	0,9827	0,6779	0,9956	0,9854	0,9857	0,5391	0,3780	0,9822
Region (geographisch)	0,6588	0,6202	0,2802	0,5717	0,9185	0,6089	0,7197	0,9543	0,1661	0,2326	0,2972
Region (regulatorisch)	0,0858	0,7575	0,3591	0,4449	0,7265	0,4764	0,1669	0,0290	0,9035	0,7710	0,5222
ECOG-PS	0,3986	0,9813	0,2170	0,4450	0,6683	0,6547	0,5272	0,1422	0,9525	0,9485	0,2347
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (ISS)	0,2320	0,7883	0,3307	0,6840	0,5633	0,6880	0,9876	0,6669	0,2012	0,2043	0,4547
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (R-ISS)	0,9381	0,3827	0,0880	0,6425	0,1634	0,1642	0,4738	0,9760	0,5339	0,1720	0,6307
Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16))	0,7613	0,0396	0,8476	0,2183	0,6850	0,2475	0,1440	0,7655	0,3823	0,6183	0,8604

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

Zytogenetische Abnormalität del(17p)	0,3092	0,0744	0,5151	0,0666	0,3204	0,2685	0,4570	0,6635	0,8317	0,8658	0,7405
Vorherige autologe Stammzelltransplantation	0,3413	0,8833	0,6783	0,1313	0,1546	0,5238	0,0166	0,0318	0,7848	0,7442	0,2864
Vorherige allogene Transplantation	0,9795	1,0000	0,9821	0,9799	0,1378	0,9817	0,2702	0,9890	0,7730	0,5655	0,9813
Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose	0,9776	0,8000	0,0407	0,8392	0,3222	0,5318	0,0354	0,7497	0,9915	0,8994	0,4509
Existierende Plasmozytome	0,7752	0,9126	0,5564	0,5740	0,4848	0,2962	0,6875	0,5924	0,1496	0,3448	0,6052
Baseline Kreatinin Clearance	0,3480	0,1155	0,1475	0,6173	0,7471	0,9399	0,3103	0,6767	0,9821	0,6893	0,2036
Vorherige Therapie mit Anti-CD38 Antikörpern	0,9861	0,8082	0,9410	0,9818	0,4164	0,9244	0,9847	0,9838	0,6168	0,8198	0,9586
Refraktär gegenüber einem PI	0,1653	0,4613	0,4079	0,6425	0,2610	0,0549	0,9153	0,1412	0,3364	0,3158	0,1767
Refraktär gegen IMiD	0,3919	0,9885	0,8826	0,1229	0,2128	0,3190	0,5112	0,2636	0,6437	0,1819	0,2190
Refraktär gegenüber Lenalidomid im letzten Behandlungsregime	0,3592	0,1689	0,4380	0,7718	0,8428	0,8387	0,3929	0,7198	0,2177	0,6697	0,3301

Datenschnitt: 11.10.2018

a: Interaktions-p-Wert aus dem Cox Proportional Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.

Abkürzung: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; eCRFF: Electronic Case Report Form; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff; IRT: Interactive Response Technology; ISS: Internationales Staging System (International Staging System; PI: Proteasom Inhibitor; R-ISS: Revised ISS

Quelle: (Sanofi 2021a)

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

Tabelle 4-79: Ergebnis der Interaktionstests für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen und EORTC QLQ-MY20 Skalen

Endpunkt Subgruppe	Morbidität										
	EORTC QLQ-C30									EORTC QLQ-MY20	
	Appetitverlust ^a	Obstipation ^a	Diarrhö ^a	Dyspnoe ^a	Fatigue ^a	Finanzielle Schwierigkeiten ^a	Schlafstörungen ^a	Übelkeit und Erbrechen ^a	Schmerzen ^a	Krankheits-symptome ^a	Behandlungsbedingte unerwünschte Effekte ^a
Alter (eCRF)	0,6923	0,8600	0,1582	0,0889	0,4895	0,2594	0,9501	0,9289	0,1918	0,7797	0,8774
Anzahl vorheriger Therapien (IRT)	0,6019	0,7948	0,8279	0,3508	0,6294	0,0561	0,1977	0,2144	0,2839	0,2216	0,0236
Geschlecht	0,4954	0,1618	0,2745	0,2928	0,9617	0,0859	0,0724	0,9616	0,1245	0,2539	0,8825
Abstammung	0,7278	0,9912	0,0383	0,9910	0,7118	0,0712	0,0366	0,9342	0,1885	0,9298	0,1023
Ethnie	0,9868	0,5407	0,9892	1,0000	0,3081	0,9897	0,9999	0,9899	0,8931	0,3041	0,9899
Region (geographisch)	0,8001	0,8765	0,2483	0,9942	0,8380	0,8336	0,6479	0,9098	0,5443	0,3464	0,1737
Region (regulatorisch)	0,8145	0,5580	0,5092	0,0793	0,8511	0,9606	0,8700	0,0446	0,8833	0,4687	0,2789
ECOG-PS	0,9926	0,3407	0,9840	0,6168	0,6844	0,9451	0,5636	0,0418	0,9074	0,8663	0,3921
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (ISS)	0,3242	0,5653	0,6954	0,3906	0,8042	0,5916	0,7436	0,4000	0,5160	0,3696	0,2203
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (R-ISS)	0,8026	0,3389	0,4744	0,4882	0,3292	0,7767	0,6304	0,9117	0,5709	0,3670	0,7498
Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16))	0,7743	0,1073	0,3413	0,2721	0,2838	0,3307	0,1467	0,9299	0,0407	0,9945	0,6225

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

Zytogenetische Abnormalität del(17p)	0,9875	0,4125	0,6640	0,3059	0,1048	0,9883	0,4093	0,4539	0,2140	0,9451	0,9893
Vorherige autologe Stammzelltransplantation	0,5116	0,4439	0,7616	0,2859	0,7900	0,9795	0,1046	0,1036	0,2848	0,5517	0,4879
Vorherige allogene Transplantation	0,9886	0,9999	0,9850	0,9894	0,9848	0,9908	0,9874	0,9886	0,9849	0,9825	0,9998
Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose	0,6918	0,8594	0,0262	0,9992	0,4587	0,4536	0,5286	0,6078	0,7774	0,9294	0,1168
Existierende Plasmozytome	0,5772	0,7182	0,5002	0,9580	0,3470	0,9094	0,5249	0,6210	0,8057	0,2777	0,3360
Baseline Kreatinin Clearance	0,3276	0,6452	0,0688	0,7696	0,9210	0,4908	0,5536	0,5276	0,1351	0,3684	0,1064
Vorherige Therapie mit Anti-CD38 Antikörpern	0,9999	0,9917	0,9655	0,9876	0,5545	0,9899	0,9998	0,9912	0,5881	0,6120	0,4405
Refraktär gegenüber einem PI	0,0921	0,7943	0,4417	0,3966	0,9851	0,6156	0,9713	0,2967	0,5723	0,8223	0,9884
Refraktär gegen IMiD	0,9869	0,9998	0,9886	0,9888	0,9850	0,9856	0,9831	0,9882	0,9812	0,3058	0,9898
Refraktär gegenüber Lenalidomid im letzten Behandlungsregime	0,9024	0,0919	0,7698	0,5905	0,3711	0,7716	0,2160	0,2630	0,0156	0,6933	0,0395

Datenschnitt: 11.10.2018

a: Interaktions-p-Wert aus dem Cox Proportional Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal

Abkürzung: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; eCRFF: Electronic Case Report Form; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff; IRT: Interactive Response Technology; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); PI: Proteasom-Inhibitor; R- ISS: Revised ISS

Quelle: (Sanofi 2021a)

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

Tabelle 4-80: Ergebnis der Interaktionstests für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und EQ-5D-VAS

Endpunkt Subgruppe	Lebensqualität								
	EORTC QLQ-C30						EORTC QLQ-MY20		EQ-5D-VAS
	Kognitives Empfinden	Emotionales Empfinden	Physisches Empfinden	Rollenfunktion	Soziale Funktion	Allgemeiner Gesundheitszustand	Zukunftsperspektive	Körperbild	
Alter (eCRF)	0,7352	0,2095	0,1424	0,0474	0,0043	0,2185	0,0118	0,9879	0,1597
Anzahl vorheriger Therapien (IRT)	0,6026	0,6379	0,6635	0,6838	0,1786	0,3418	0,6340	0,5294	0,0160
Geschlecht	0,0452	0,5537	0,6907	0,2491	0,4091	0,6787	0,8456	0,8005	0,7508
Abstammung	0,2729	0,4325	0,2134	0,3813	0,2076	0,8852	0,1958	0,7495	0,4320
Ethnie	0,8004	0,6742	0,6162	0,7606	0,9797	0,6490	0,9807	0,7676	0,9788
Region (geographisch)	0,2764	0,3335	0,4045	0,4223	0,2133	0,3410	0,4843	0,3194	0,2926
Region (regulatorisch)	0,7412	0,5601	0,4428	0,7111	0,5812	0,7378	0,9560	0,3061	0,7034
ECOG-PS	0,4674	0,3778	0,4975	0,1132	0,8091	0,3622	0,9013	0,1645	0,5185
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (ISS)	0,2870	0,5425	0,8620	0,4912	0,3640	0,5534	0,2775	0,6081	0,4121
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (R-ISS)	0,2435	0,0402	0,8766	0,5072	0,9276	0,2823	0,0947	0,7695	0,0358
Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16))	0,8937	0,7211	0,8757	0,7303	0,7732	0,5501	0,3701	0,6157	0,2545
Zytogenetische Abnormalität del(17p)	0,6901	0,8454	0,9141	0,4520	0,9956	0,9408	0,9810	0,4743	0,2610
Vorherige autologe Stammzelltransplantation	0,8313	0,5984	0,8426	0,2848	0,7559	0,6313	0,3463	0,2610	0,5166

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

Vorherige allogene Transplantation	0,7645	0,9816	0,9786	0,1924	0,9762	0,9790	1,0000	0,9832	0,9332
Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose	0,3144	0,2861	0.0101	0,6406	0,0752	0,4370	0,1993	0,5746	0,4921
Existierende Plasmozytome	0,8897	0,6628	0,1550	0,4105	0,6951	0,9283	0,5211	0,1410	0,1069
Baseline Kreatinin Clearance	0,1321	0,8968	0,3527	0,0310	0,0829	0,0451	0,5811	0,0247	0,7157
Vorherige Therapie mit Anti-CD38 Antikörpern	0,6361	0,9743	0,8811	0,9804	0,8910	0,7388	0,9820	0,6489	0,5673
Refraktär gegenüber einem Proteasom-Inhibitor	0,2558	0,6240	0,3930	0,4936	0,4556	0,6557	0,2787	0,3849	0,3766
Refraktär gegen IMiD	0,8027	0,0910	0,0864	0,9306	0,9244	0,3233	0,9617	0,4159	0,5582
Refraktär gegenüber Lenalidomid im letzten Behandlungsregime	0,4981	0,5030	0,6152	0,4348	0,1403	0,2665	0,0953	0,3900	0,7546

Datenschnitt: 11.10.2018

a: Interaktions-p-Wert aus dem Cox Proportional Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal

Abkürzung: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; eCRFF: Electronic Case Report Form; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; EQ-5D-VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff; IRT: Interactive Response Technology; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); PI: Proteasom Inhibitor; R-ISS: Revised ISS

Quelle: (Sanofi 2021a)

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

Tabelle 4-81: Ergebnis der Interaktionstests für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und EQ-5D-VAS

Endpunkt Subgruppe	Lebensqualität								
	EORTC QLQ-C30						EORTC QLQ-MY20		EQ-5D-VAS
	Kognitives Empfinden	Emotionales Empfinden	Physisches Empfinden	Rollenfunktion	Soziale Funktion	Allgemeiner Gesundheitszustand	Zukunftsperspektive	Körperbild	
Alter (eCRF)	0,2414	0,7647	0,1326	0,0804	0,0141	0,1286	0,4530	0,8383	0,4988
Anzahl vorheriger Therapien (IRT)	0,6552	0,4375	0,2306	0,3694	0,8455	0,4067	0,7044	0,2725	0,2787
Geschlecht	0,1642	0,7323	0,9878	0,5025	0,6016	0,6751	0,2082	0,2743	0,3777
Abstammung	0,2560	0,6415	0,4787	0,9871	0,1971	0,5022	0,2477	0,5872	0,9003
Ethnie	0,9846	1,0000	1,0000	0,9788	0,9999	0,9785	0,9999	0,9892	0,9787
Region (geographisch)	0,5078	0,7085	0,5159	0,7967	0,5077	0,5306	0,2978	0,7888	0,4857
Region (regulatorisch)	0,1952	0,8701	0,3406	0,0868	0,3955	0,0999	0,1849	0,2362	0,4848
ECOG-PS	0,8362	0,1882	0,1671	0,0632	0,0582	0,1437	0,5490	0,7001	0,8152
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (ISS)	0,5942	0,4845	0,6182	0,4141	0,4762	0,7012	0,3792	0,0161	0,3510
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (R-ISS)	0,7016	0,4431	0,8842	0,3183	0,5585	0,8623	0,4325	0,6583	0,1544
Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16))	0,4673	0,2129	0,1720	0,1776	0,4254	0,7535	0,0555	0,1439	0,3191
Zytogenetische Abnormalität del(17p)	0,5680	0,6548	0,0704	0,0915	0,4217	0,7518	0,1464	0,5592	0,1378
Vorherige autologe Stammzelltransplantation	0,5280	0,6291	0,6299	0,5171	0,4403	0,7004	0,1481	0,8973	0,8144

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

Vorherige allogene Transplantation	0,9999	1,0000	0,9789	0,9777	0,9824	0,9997	0,9998	1,0000	0,9999
Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose	0,6053	0,3821	0,3941	0,7655	0,1431	0,4114	0,7738	0,9986	0,9820
Existierende Plasmozytome	0,5943	0,6052	0,1456	0,3304	0,2301	0,7188	0,7543	0,0713	0,5794
Baseline Kreatinin Clearance	0,2386	0,2482	0,6774	0,2024	0,1372	0,1562	0,7758	0,0022	0,6439
Vorherige Therapie mit Anti-CD38 Antikörpern	0,9999	1,0000	0,9999	0,9995	0,9998	0,9820	0,9998	0,9855	0,9839
Refraktär gegenüber einem Proteasom-Inhibitor	0,4630	0,9139	0,8202	0,8380	0,3994	0,7371	0,5780	0,1976	0,2351
Refraktär gegen IMiD	0,9853	0,7204	0,9024	0,4767	0,0753	0,6852	0,4039	0,2663	0,3240
Refraktär gegenüber Lenalidomid im letzten Behandlungsregime	0,8285	0,2867	0,5378	0,3505	0,3641	0,1740	0,0082	0,0078	0,0527

Datenschnitt: 11.10.2018

a: Interaktions-p-Wert aus dem Cox Proportional Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal

Abkürzung: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; eCRFF: Electronic Case Report Form; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; EQ-5D-VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff; IRT: Interactive Response Technology; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); PI: Proteasom Inhibitor; R-ISS: Revised ISS

Quelle: (Sanofi 2021a)

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

Tabelle 4-82: Ergebnis der Interaktionstests für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und EQ-5D-VAS

Endpunkt Subgruppe	Lebensqualität								
	EORTC QLQ-C30						EORTC QLQ-MY20		EQ-5D-VAS
	Kognitives Empfinden	Emotionales Empfinden	Physisches Empfinden	Rollenfunktion	Soziale Funktion	Allgemeiner Gesundheitszustand	Zukunftsprospektive	Körperbild	
Alter (eCRF)	0,8505	0,6383	0,4796	0,8578	0,3944	0,6015	0,3691	0,4037	0,0760
Anzahl vorheriger Therapien (IRT)	0,3276	0,7390	0,4052	0,8276	0,2339	0,4477	0,8316	0,3346	0,3162
Geschlecht	0,7058	0,4534	0,2978	0,1048	0,2137	0,2816	0,1477	0,1004	0,3852
Abstammung	0,9156	0,4168	0,5913	0,6122	0,9446	0,5682	0,0525	0,9688	0,1678
Ethnie	0,6254	0,6518	0,9862	0,9847	0,6840	0,3340	0,2827	0,6865	0,7990
Region (geographisch)	0,6234	0,9005	0,3948	0,7694	0,6401	0,3948	0,6068	0,2593	0,7475
Region (regulatorisch)	0,5023	0,7959	0,2523	0,4695	0,4055	0,1408	0,4978	0,5119	0,2985
ECOG-PS	0,5157	0,9469	0,5441	0,2918	0,7129	0,3339	0,8123	0,1866	0,4846
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (ISS)	0,7765	0,8255	0,3341	0,8237	0,1821	0,7321	0,2590	0,2019	0,5279
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (R-ISS)	0,9605	0,3297	0,2430	0,4724	0,3160	0,3459	0,5373	0,5632	0,8101
Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16))	0,4535	0,6945	0,7012	0,1772	0,1713	0,4660	0,2911	0,4152	0,1181
Zytogenetische Abnormalität del(17p)	0,5070	0,9366	0,3395	0,3193	0,1355	0,5516	0,4553	0,9882	0,1150
Vorherige autologe Stammzelltransplantation	0,6328	0,0083	0,4766	0,9371	0,6164	0,1424	0,7945	0,1629	0,0555

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

Vorherige allogene Transplantation	0,9840	0,9762	0,9757	0,9779	0,6073	0,3204	0,1359	0,9024	0,8404
Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose	0,5748	0,3345	0,1447	0,6017	0,9314	0,7768	0,3679	0,5884	0,8988
Existierende Plasmozytome	0,3156	0,3339	0,2443	0,9463	0,6564	0,3269	0,5908	0,9847	0,1710
Baseline Kreatinin Clearance	0,4913	0,0704	0,9320	0,8158	0,2431	0,9621	0,5311	0,6101	0,2726
Vorherige Therapie mit Anti-CD38 Antikörpern	0,4084	0,8151	0,9786	0,9755	0,6773	0,7239	0,5242	0,9809	0,8413
Refraktär gegenüber einem Proteasom-Inhibitor	0,3859	0,1124	0,9774	0,7626	0,5156	0,1410	0,9055	0,3189	0,3214
Refraktär gegen IMiD	0,4624	0,6911	0,9928	0,9945	0,3048	0,4797	0,3183	0,9858	0,7553
Refraktär gegenüber Lenalidomid im letzten Behandlungsregime	0,9020	0,6643	0,5048	0,5265	0,8152	0,9206	0,4138	0,5860	0,7360

Datenschnitt: 11.10.2018

a: Interaktions-p-Wert aus dem Cox Proportional Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.

Abkürzung: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; eCRFF: Electronic Case Report Form; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; EQ-5D-VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff; IRT: Interactive Response Technology; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); PI: Proteasom Inhibitor; R-ISS: Revised ISS

Quelle: (Sanofi 2021a)

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

Tabelle 4-83: Ergebnis der Interaktionstests für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und EQ-5D-VAS

Endpunkt Subgruppe	Lebensqualität								
	EORTC QLQ-C30						EORTC QLQ-MY20		EQ-5D-VAS
	Kognitives Empfinden	Emotionales Empfinden	Physisches Empfinden	Rollenfunktion	Soziale Funktion	Allgemeiner Gesundheitszustand	Zukunftsperspektive	Körperbild	
Alter (eCRF)	0,4131	0,3685	0,7792	0,4805	0,1537	0,6657	0,2186	0,3186	0,4058
Anzahl vorheriger Therapien (IRT)	0,0408	0,6082	0,9557	0,6062	0,5504	0,4257	0,8664	0,8234	0,8061
Geschlecht	0,5585	0,4973	0,5325	0,2835	0,1561	0,1990	0,2171	0,2971	0,7196
Abstammung	0,0825	0,0219	0,6121	0,2784	0,0635	0,2933	0,3461	0,4288	0,8785
Ethnie	0,4605	0,9892	0,9998	1,0000	0,3694	0,1754	0,0881	0,6926	0,4613
Region (geographisch)	0,2198	0,6325	0,8586	0,5181	0,4940	0,8464	0,3766	0,5049	0,6242
Region (regulatorisch)	0,2079	0,3265	0,8171	0,6500	0,4852	0,7382	0,1616	0,4144	0,1658
ECOG-PS	0,6428	0,5118	0,4227	0,4121	0,9613	0,1176	0,8052	0,4851	0,1206
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (ISS)	0,3897	0,5509	0,8215	0,7890	0,1545	0,4174	0,7846	0,7584	0,6346
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (R-ISS)	0,4226	0,0180	0,6272	0,8476	0,0807	0,2234	0,4125	0,6340	0,9997
Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16))	0,4542	0,8605	0,3872	0,8863	0,1082	0,3404	0,0384	0,0945	0,6357
Zytogenetische Abnormalität del(17p)	0,2997	0,9658	0,4552	0,7310	0,0916	0,1471	0,6433	0,9876	0,2351
Vorherige autologe Stammzelltransplantation	0,6477	0,0469	0,0962	0,3868	0,1077	0,6183	0,8769	0,9934	0,6503

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

Vorherige allogene Transplantation	0,9999	0,9852	0,9842	0,9837	0,9807	0,9889	0,3667	0,9856	0,9837
Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose	0,5949	0,5279	0,8787	0,8858	0,6357	0,2352	0,1029	0,4977	0,7125
Existierende Plasmozytome	0,9888	0,9467	0,5551	0,4990	0,1535	0,7016	0,6960	0,9900	0,9879
Baseline Kreatinin Clearance	0,0522	0,1385	0,3760	0,6527	0,0533	0,4266	0,3107	0,8985	0,0617
Vorherige Therapie mit Anti-CD38 Antikörpern	0,7939	0,6728	0,9889	1,0000	0,6175	0,4288	0,7374	0,9882	0,9872
Refraktär gegenüber einem Proteasom-Inhibitor	0,0375	0,2231	0,3835	0,6057	0,5880	0,3347	0,6093	0,3711	0,9248
Refraktär gegen IMiD	0,5142	0,9872	0,5732	0,3489	0,5340	0,9873	0,3171	0,9902	0,6769
Refraktär gegenüber Lenalidomid im letzten Behandlungsregime	0,0513	0,7292	0,7846	0,2657	0,2991	0,3775	0,2666	0,1731	0,9724

Datenschnitt: 11.10.2018

a: Interaktions-p-Wert aus dem Cox Proportional Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.

Abkürzung: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; eCRFF: Electronic Case Report Form; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; EQ-5D-VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff; IRT: Interactive Response Technology; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); PI: Proteasom Inhibitor; R-ISS: Revised ISS

Quelle: (Sanofi 2021a)

Tabelle 4-84: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: OS

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %- KI] p- Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
Existierende Plasmozytome (p=0,0378)						
Ja	4/14 (28,6)	NE [5,22; NE]	8/10 (80,0)	6,24 [0,39; 14,49]	0,21 [0,06; 0,71] 0,0122	0,0060
Nein	39/140 (27,9)	NE [14,46; NE]	48/143 (33,6)	NE [13,90; NE]	0,77 [0,50; 1,17] 0,2248	0,2235
Datenschnitt: 11.10.2018 a: Anzahl der Patienten mit Ereignis b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population) c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Interaktions-p-Wert und Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an. e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); Pd: Pomalidomid + Dexamethason Quelle: (Sanofi 2021a)						

In der Studie wurde für OS ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Existierende Plasmozytome“ festgestellt (Tabelle 4-84).

Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „Ja“ (existierende Plasmozytome) und „Nein“ (keine existierenden Plasmozytome) gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und erreicht für die Ausprägung „Ja“ (existierende Plasmozytome) das Signifikanzniveau von 0,05. Da es sich beim Plasmozytom um eine seltene Manifestation beim MM handelt, basiert diese Subgruppenanalyse allerdings auf einer kleinen Ereignisanzahl mit unter 10 Ereignissen in beiden Behandlungsarmen. Der Effekt ist trotz der kleinen Ereignisanzahl erwähnenswert, da es sich bei dieser Subgruppe um eine medizinisch relevante Gruppe von MM Patienten mit einer ungünstigen Prognose handelt, bei der nachfolgende Therapien selten Einfluss zeigen und die Überlebenszeiten sehr gering sind.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-85: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: PFS

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p- Wert ^e
Existierende Plasmozytome (p=0,0350)						
Ja	9/14 (64,3)	4,57 [2,40; NE]	7/10 (70,0)	1,56 [0,95; 4,47]	0,22 [0,07; 0,69] 0,0094	0,0052
Nein	64/140 (45,7)	11,56 [9,40; 14,78]	82/143 (57,3)	7,43 [4,76; 9,53]	0,60 [0,43; 0,84] 0,0024	0,0022
Datenschnitt: 11.10.2018						
a: Anzahl der Patienten mit Ereignis						
b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population)						
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %						
d: Interaktions-p-Wert und Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an.						
e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.						
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); Pd: Pomalidomid + Dexamethason; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)						
Quelle: (Sanofi 2021a)						

In der Studie wurde für PFS ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Existierende Plasmozytome“ festgestellt (Tabelle 4-85). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „Ja“ (existierende Plasmozytome) und „Nein“ (keine existierenden Plasmozytome) gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und erreicht in beiden Merkmalsausprägungen das Signifikanzniveau von 0,05. Da es sich beim Plasmozytom um eine seltene Manifestation beim MM handelt, basiert diese Subgruppenanalyse allerdings auf wenigen Patienten mit unter 10 Patienten in beiden Behandlungsarmen. Der Effekt ist trotz der kleinen Patientenzahl erwähnenswert, da es sich bei dieser Subgruppe um eine medizinisch relevante Gruppe von MM Patienten mit einer ungünstigen Prognose handelt, bei der nachfolgende Therapien selten Einfluss zeigen und die Überlebenszeiten sehr gering sind.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-86: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: TTP

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %- KI] p- Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
Existierende Plasmozytome (p=0,0075)						
Ja	8/14 (57,1)	5,82 [1,81; NE]	6/10 (60,0)	1,48 [0,95; 2,56]	0,13 [0,03; 0,57] 0,0063	0,0018
Nein	54/140 (38,6)	12,71 [11,40; 15,21]	72/143 (50,3)	7,89 [5,65; 10,05]	0,57 [0,40; 0,81] 0,0019	0,0016
Datenschnitt: 11.10.2018 a: Anzahl der Patienten mit Ereignis b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population) c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Interaktions-p-Wert und Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an. e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); Pd: Pomalidomid + Dexamethason; TTP: Progressionsfreie Zeit (Time to Progression) Quelle: (Sanofi 2021a)						

In der Studie wurde für TTP ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Existierende Plasmozytome“ festgestellt (Tabelle 4-86). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „Ja“ (existierende Plasmozytome) und „Nein“ (keine existierenden Plasmozytome) gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und erreicht in beiden Merkmalsausprägungen das Signifikanzniveau von 0,05.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-87: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: TT1R

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %- KI] p- Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
Zytogenetische Abnormalität (del17p) (p=0,0340)						
Mindestens eine	12/24 (50,0)	1,35 [1,08; 2,27]	6/36 (16,7)	NE [3,71; NE]	5,61 [2,00; 15,75] 0,0011	0,0003
Keine	67/103 (65,0)	1,94 [1,25; 2,00]	33/78 (42,3)	2,86 [1,94; 3,42]	1,59 [1,04; 2,41] 0,0305	0,0291
Datenschnitt: 11.10.2018 a: Anzahl der Patienten mit Ereignis b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population) c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Interaktions-p-Wert und Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an. e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); Pd: Pomalidomid + Dexamethason; TT1R: Zeit bis zum ersten Ansprechen (Time to First Response) Quelle: (Sanofi 2021a)						

In der Studie wurde für TT1R ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Zytogenetische Abnormalität (del17p)“ festgestellt (Tabelle 4-87). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „Ja“ und „Nein“ gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und erreicht in beiden Merkmalsausprägungen das Signifikanzniveau von 0,05.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-88: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: ORR

Subgruppe	IPd	Pd	IPd vs. PD		
	n ^a /N ^b (% ^c)	n ^a /N ^b (% ^c)	RR [95 % KI] p-Wert ^d	OR [95 % KI] p-Wert ^d	RD [95 % KI] p-Wert ^d
Ethnie (p<0,0001)					
Hispanisch oder Lateinamerikanisch	3/4 (75,00)	0/3 (0,00)	0,37 [0,28; 0,48] <,0001	0,00 [0,00; 0,00] 0,9771	-75,00 [-86,69; -63,31] <,0001
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikanisch	82/130 (63,1)	49/134 (36,6)	0,58 [0,45; 0,75] <,0001	0,34 [0,20; 0,56] <,0001	-26,51 [-38,20; -14,82] <,0001
Vorherige allogene Transplantation (p<0,0001)					
Ja	2/2 (100,00)	2/2 (100,00)	1,00 [0,003; 362,366] 1,0000	1,00 [0,001; 1370,172] 1,0000	0,00 [-11,017; 11,017] 1,0000
Nein	91/150 (60,67)	52/147 (35,37)	0,80 [0,749; 0,861] <,0001	0,29 [0,181; 0,472] <,0001	-25,31 [14,30; 36,33] <,0001
Datenschnitt 11.10.2018 a: Anzahl der Patienten mit Ereignis b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population) c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inklusive 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels PROC GLIMMIX Prozedur. Eine RR bzw. OR > 1 zeigt einen Vorteil für IKd an. Eine RD > 0 zeigt einen Vorteil für IPd an. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrage (Overall Response Rate), Pd: Pomalidomid + Dexamethason; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko Quelle: (Sanofi 2021a)					

In der Studie wurde für ORR ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Ethnie“ festgestellt (Tabelle 4-88). Die Anzahl der Patienten mit Ereignis in der Merkmalsgruppe Ausprägung „Lateinamerikanisch“ liegt in beiden Behandlungsarmen bei unter 10. Damit ist eine statistisch belastbare Interpretation der Subgruppenergebnisse nicht möglich.

In der Studie wurde für ORR ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Vorherige allogene Transplantation“ festgestellt (Tabelle 4-88). Die Anzahl der Patienten mit Ereignis in der Merkmalsgruppe Ausprägung „Ja“ liegt in beiden Behandlungsarmen bei unter 10. Damit ist eine statistisch belastbare Interpretation der Subgruppenergebnisse nicht möglich.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-89: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Appetitverlust nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
Alter (eCRF) (p= 0,0133)						
< 65	21/54 (38,9)	NE [4,83; NE]	32/70 (45,7)	9,33 [6,80; NE]	0,80 [0,46; 1,39] 0,4233	0,4223
65-75	48/68 (70,6)	4,73 [3,52; 5,75]	21/54 (38,9)	15,08 [6,01; NE]	2,34 [1,39; 3,96] 0,0014	0,0010
≥ 75	19/32 (59,4)	6,70 [2,96; NE]	15/29 (51,7)	4,44 [2,04; NE]	0,92 [0,47; 1,81] 0,8088	0,8088
Datenschnitt: 11.10.2018 a: Anzahl der Patienten mit Ereignis b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population) c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Interaktions-p-Wert und Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an. e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Abkürzungen: eCRF: Electronic Case Report Form; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); Pd: Pomalidomid + Dexamethason Quelle: (Sanofi 2021a)						

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne „Appetitverlust“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Alter“ festgestellt (Tabelle 4-89). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „65-75“ (Alter (eCRF))“ gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05. Die Effekte für die Merkmalsausprägungen „< 65“ und „≥ 75“ (Alter eCRF)“ liegen entgegengesetzt zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreichen nicht das Signifikanzniveau von 0,05.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-90: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Obstipation nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose (p= 0,0066)						
IgG	46/102 (45,1)	14,95 [5,55; NE]	61/100 (61,0)	3,02 [1,97; 7,46]	0,55 [0,38; 0,81] 0,0024	0,0021
Nicht-IgG	30/51 (58,8)	4,73 [2,63; 12,32]	23/52 (44,2)	9,92 [3,75; NE]	1,38 [0,80; 2,37] 0,2475	0,2455
Datenschnitt: 11.10.2018 a: Anzahl der Patienten mit Ereignis b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population) c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Interaktions-p-Wert und Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an. e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); Pd: Pomalidomid + Dexamethason Quelle: (Sanofi 2021a)						

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne „Obstipation“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert $< 0,05$) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose“ festgestellt (Tabelle 4-90). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „IgG“ (Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose) gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „Nicht-IgG“ (Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose) liegt entgegengesetzt zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-91: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Diarrhö nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
Refraktär gegen IMiD (p= 0,0473)						
Ja	63/147 (42,9)	NE [7,00; NE]	44/144 (30,6)	NE [NE; NE]	1,38 [0,94; 2,03] 0,0986	0,0972
Nein	6/7 (85,7)	3,09 [1,02; 10,48]	2/9 (22,2)	NE [9,40; NE]	20,35 [2,27; 182,26] 0,0071	0,0005
Datenschnitt: 11.10.2018 a: Anzahl der Patienten mit Ereignis b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population) c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Interaktions-p-Wert und Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an. e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); Pd: Pomalidomid + Dexamethason Quelle: (Sanofi 2021a)						

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne „Diarrhö“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Refraktär gegen IMiD“ festgestellt (Tabelle 4-91). Die Anzahl der Patienten mit Ereignis in der Merkmalsgruppe „Refraktär gegen IMiD“ Ausprägung „Nein“ liegt in beiden Behandlungsarmen bei unter 10. Damit ist eine statistisch belastbare Interpretation der Subgruppenergebnisse nicht möglich.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-92: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Fatigue nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
Alter (eCRF) (p=0,0004)						
< 65	33/54 (61,1)	4,11 [2,20; 13,86]	48/70 (68,6)	2,83 [1,97; 4,73]	0,74 [0,47;1,15] 0,1793	0,1776
65-75	56/68 (82,4)	1,91 [1,08; 2,28]	32/54 (59,3)	3,45 [2,10; 5,59]	1,87 [1,21;2,90] 0,0048	0,0042
≥ 75	25/32 (78,1)	2,46 [1,12; 6,97]	24/29 (82,8)	1,18 [1,02; 2,46]	0,48 [0,27;0,88] 0,0176	0,0155
Datenschnitt: 11.10.2018 a: Anzahl der Patienten mit Ereignis b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population) c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Interaktions-p-Wert und Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an. e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason;; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; Pd: Pomalidomid + Dexamethason Quelle: (Sanofi 2021a)						

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne „Fatigue“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Alter (eCRF)“ festgestellt (Tabelle 4-92). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „65-75“ (Alter (eCRF)) gleichgerichtet zur Gesamtpopulation und zuungunsten von IPd gelegen. In den Merkmalsausprägungen „< 65“ und „≥ 75“ (Alter (eCRF)) ist der Effekt nicht gleichgerichtet zur Gesamtpopulation zugunsten von IPd und erreicht für die Merkmalsausprägungen „65-75“ und „≥ 75“ (Alter (eCRF)) auch das Signifikanzniveau von 0,05. Damit kann sowohl ein Effektmodifikator zugunsten als auch zuungunsten von IPd identifiziert werden.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-93: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Finanzielle Schwierigkeiten nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (R-ISS) (p= 0,0194)						
I	13/39 (33,3)	NE [9,99; NE]	16/31 (51,6)	7,46 [1,91; NE]	0,54 [0,26; 1,12] 0,0980	0,0928
II	44/99 (44,4)	NE [5,32; NE]	31/98 (31,6)	NE [13,34; NE]	1,61 [1,02; 2,55] 0,0430	0,0411
III	3/16 (18,8)	NE [6,70; NE]	7/24 (29,2)	11,60 [2,83; NE]	0,46 [0,12; 1,79] 0,2609	0,2496
Datenschnitt: 11.10.2018 a: Anzahl der Patienten mit Ereignis b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population) c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Interaktions-p-Wert und Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an. e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason;; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); Pd: Pomalidomid + Dexamethason; R-ISS: Revised ISS Quelle: (Sanofi 2021a)						

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne „Finanzielle Schwierigkeiten“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (R-ISS)“ festgestellt (Tabelle 4-93). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „II“ gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05. Die Effekte für die Merkmalsausprägungen „I“ und „III“ liegen entgegengesetzt zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreichen nicht das Signifikanzniveau von 0,05.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-94: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Schlafstörungen nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
ECOG-PS (p= 0,0125)						
0 oder 1	85/138 (61,6)	5,72 [3,81; 8,25]	61/137 (44,5)	11,47 [5,22; NE]	1,43 [1,03; 1,98] 0,0344	0,0335
2	2/16 (12,5)	NE [NE; NE]	8/16 (50,0)	4,67 [1,08; NE]	0,23 [0,05; 1,09] 0,0646	0,0440
Datenschnitt: 11.10.2018 a: Anzahl der Patienten mit Ereignis b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population) c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Interaktions-p-Wert und Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an. e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason;; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); Pd: Pomalidomid + Dexamethason Quelle: (Sanofi 2021a)						

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne „Schlafstörungen“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS“ festgestellt (Tabelle 4-94). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „0 oder 1“ (ECOG-PS) gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „2“ (ECOG-PS) liegt entgegengesetzt zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht ebenfalls das Signifikanzniveau von 0,05.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-95: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Schmerzen nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose (p= 0,0390)						
IgG	58/102 (56,9)	5,78 [3,52; 10,28]	55/100 (55,0)	4,21 [3,06; 8,61]	0,92 [0,64; 1,33] 0,6617	0,6623
Nicht-IgG	35/51 (68,6)	3,12 [1,91; 7,56]	24/52 (46,2)	9,30 [5,45; NE]	1,84 [1,09; 3,10] 0,0227	0,0208
Datenschnitt: 11.10.2018 a: Anzahl der Patienten mit Ereignis b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population) c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Interaktions-p-Wert und Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an. e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason;; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); Pd: Pomalidomid + Dexamethason Quelle: (Sanofi 2021a)						

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne „Schmerzen“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose“ festgestellt (Tabelle 4-95). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „Nicht-IgG“ (Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose) gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „IgG“ (Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose) liegt entgegengesetzt zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-96: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Krankheitssymptome nach EORTC QLQ-MY20

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
Alter (eCRF) (p=0,0112)						
< 65	26/54 (48,1)	7,79 [5,03; NE]	25/70 (35,7)	NE [9,30; NE]	1,47 [0,85; 2,54] 0,1724	0,1698
65-75	36/68 (52,9)	8,25 [4,63; NE]	16/54 (29,6)	NE [NE; NE]	1,92 [1,06; 3,45] 0,0307	0,0279
≥ 75	17/32 (53,1)	6,70 [2,96; NE]	19/29 (65,5)	2,46 [1,18; 5,03]	0,54 [0,28; 1,04] 0,0658	0,0617
Datenschnitt: 11.10.2018 a: Anzahl der Patienten mit Ereignis b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population) c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Interaktions-p-Wert und Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an. e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Abkürzungen: eCRF: Electronic Case Report Form; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason;; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); Pd: Pomalidomid + Dexamethason Quelle: (Sanofi 2021a)						

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-MY20 in der Domäne Krankheitssymptome ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Alter (eCRF)“ festgestellt (Tabelle 4-96). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „65-75“ (Alter (eCRF)) gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägungen „< 65“ (Alter eCRF)) ist gleichgerichtet, der Effekt für die Merkmalsausprägung „≥ 75“ (Alter (eCRF)) liegt entgegengesetzt zur Effektrichtung der Gesamtpopulation. Beide erreichen nicht das Signifikanzniveau von 0,05.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-97: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Behandlungsbedingte unerwünschte Effekte nach EORTC QLQ-MY20

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
Alter (eCRF) (p=0,0498)						
< 65	26/54 (48,1)	7,56 [3,81; NE]	36/70 (51,4)	5,59 [3,19; NE]	0,89 [0,54; 1,47] 0,6406	0,6406
65-75	39/68 (57,4)	7,00 [2,79; 9,50]	18/54 (33,3)	NE [6,57; NE]	2,07 [1,19; 3,63] 0,0106	0,0090
≥ 75	18/32 (56,3)	4,47 [2,04; NE]	16/29 (55,2)	5,65 [2,04; 8,38]	0,86 [0,44; 1,69] 0,6633	0,6630
Region (geographisch) (p=0,0309)						
Westeuropa	27/55 (49,1)	5,42 [3,42; NE]	23/76 (30,3)	NE [13,34; NE]	1,93 [1,10; 3,38] 0,0209	0,0188
Osteuropa	14/28 (50,0)	8,41 [2,17; NE]	15/20 (75,0)	3,81 [0,99; 6,51]	0,48 [0,23; 1,01] 0,0517	0,0469
Nordamerika	5/7 (71,4)	2,79 [0,95; NE]	2/5 (40,0)	NE [1,35; NE]	2,17 [0,42; 11,20] 0,3564	0,3446
Asien	10/21 (47,6)	NE [4,21; NE]	8/15 (53,3)	5,88 [1,97; NE]	0,94 [0,37; 2,39] 0,8998	0,9002
Andere Länder	27/43 (62,8)	6,05 [1,91; 8,31]	22/37 (59,5)	3,81 [2,83; 9,30]	0,95 [0,54; 1,68] 0,8623	0,8626
Refraktär gegen IMiD (p=0,0498)						
Ja	82/147 (55,8)	5,42 [3,75; 8,41]	64/144 (44,4)	8,38 [5,65; NE]	1,31 [0,95; 1,82] 0,1024	0,1013
Nein	1/7 (14,3)	NE [1,12; NE]	6/9 (66,7)	3,75 [0,97; NE]	0,16 [0,02; 1,36] 0,0940	0,0563

Datenschnitt: 11.10.2018

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis

b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population)

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: Interaktions-p-Wert und Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an.

e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.

Abkürzungen: EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid +

Dexamethason;; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N:

Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-MY20 in der Domäne „Behandlungsbedingte unerwünschte Effekte“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Alter (eCRF)“ festgestellt (Tabelle 4-97). Die Effekte für die Merkmalsausprägungen „< 65“, und „ ≥ 75 “ (Alter (eCRF)) liegen entgegengesetzt zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreichen nicht das Signifikanzniveau von 0,05. Die Merkmalsausprägung „65-75“ ist gleichgerichtet zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05.

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-MY20 in der Domäne „Behandlungsbedingte unerwünschte Effekte“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Region (geographisch)“ festgestellt (Tabelle 4-97). Die Anzahl der Patienten mit Ereignis in der Merkmalsgruppe „Region (geographisch)“ Ausprägung „Nordamerika“ liegt in beiden Behandlungsarmen bei unter 10. Damit ist eine statistisch belastbare Interpretation der Subgruppenergebnisse nicht möglich.

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-MY20 in der Domäne „Behandlungsbedingte unerwünschte Effekte“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Refraktär gegen IMiD“ festgestellt (Tabelle 4-97). Die Anzahl der Patienten mit Ereignis in der Merkmalsgruppe „Refraktär gegen IMiD“ Ausprägung „Nein“ liegt in beiden Behandlungsarmen bei unter 10. Damit ist eine statistisch belastbare Interpretation der Subgruppenergebnisse nicht möglich.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-98: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Kognitives Empfinden nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
Geschlecht (p=0,0452)						
Männlich	55/89 (61,8)	3,94 [2,89; 5,98]	34/70 (48,6)	10,55 [3,09; NE]	1,36 [0,89; 2,09] 0,1569	0,1553
Weiblich	31/65 (47,7)	8,61 [4,67; NE]	46/83 (55,4)	5,59 [3,09; 8,35]	1,71 [0,45; 1,12] 0,1444	0,1425
Datenschnitt: 11.10.2018 a: Anzahl der Patienten mit Ereignis b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population) c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Interaktions-p-Wert und Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an. e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); Pd: Pomalidomid + Dexamethason Quelle: (Sanofi 2021a)						

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne Krankheitssymptome ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert $< 0,05$) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Geschlecht“ festgestellt (Tabelle 4-98). Hinsichtlich dieses Merkmals liegen die Effekte für Patienten in der Merkmalsausprägungen „Männlich“ und „Weiblich“ gleichgerichtet zur Gesamtpopulation und erreichen nicht das Signifikanzniveau von 0,05.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-99: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Zukunftsperspektive nach EORTC QLQ-MY20

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
Alter (eCRF) (p=0,0118)						
< 65	24/54 (44,4)	NE [2,89; NE]	38/70 (54,3)	7,89 [2,83; 10,19]	0,76 [0,46; 1,27] 0,3011	0,2996
65-75	45/68 (66,2)	2,79 [2,10; 7,39]	24/54 (44,4)	NE [2,83; NE]	1,68 [1,02; 2,76] 0,0408	0,0386
≥ 75	15/32 (46,9)	6,90 [2,27; NE]	18/29 (62,1)	1,94 [1,02; 7,43]	0,54 [0,27; 1,08] 0,0803	0,0757
Datenschnitt: 11.10.2018 a: Anzahl der Patienten mit Ereignis b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population) c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Interaktions-p-Wert und Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an. e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Abkürzungen: eCRF: Electronic Case Report Form; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason;; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); Pd: Pomalidomid + Dexamethason Quelle: (Sanofi 2021a)						

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-MY20 in der Domäne Zukunftsperspektive ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Alter (eCRF)“ festgestellt (Tabelle 4-99). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „65-75“ (Alter (eCRF)) gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05. Die Effekte für die Merkmalsausprägungen „< 65“ und „≥ 75“ (Alter (eCRF)) liegen entgegengesetzt zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreichen nicht das Signifikanzniveau von 0,05.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-100: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Körperbild nach EORTC QLQ-MY20

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
Baseline Kreatinin Clearance (p= 0,0247)						
≥ 60 mL/min/1,73m ²	47/87 (54,0)	8,25 [3,06; NE]	40/96 (41,7)	13,90 [6,14; NE]	1,44 [0,95; 2,20] 0,0889	0,0871
< 60 mL/min/1,73m ²	16/55 (29,1)	NE [12,06; NE]	20/49 (40,8)	12,02 [4,67; NE]	0,61 [0,31; 1,17] 0,1375	0,1334
Datenschnitt: 11.10.2018 a: Anzahl der Patienten mit Ereignis b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population) c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Interaktions-p-Wert und Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an. e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Abkürzungen: EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); Pd: Pomalidomid + Dexamethason Quelle: (Sanofi 2021a)						

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-MY20 in der Domäne Körperbild ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert $< 0,05$) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Baseline Kreatinin Clearance“ festgestellt (Tabelle 4-100). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „ ≥ 60 mL/min/1,73m²“ (Baseline Kreatinin Clearance) gleichgerichtet zur Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „ < 60 mL/min/1,73m²“ (Baseline Kreatinin Clearance) liegt entgegengesetzt zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht auch nicht das Signifikanzniveau von 0,05.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-101: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Emotionales Empfinden nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (R-ISS) (p= 0,0402)						
I	14/39 (35,9)	NE [7,00; NE]	14/31 (45,2)	15,21 [3,91; 15,21]	0,78 [0,37; 1,64] 0,5108	0,5097
II	57/99 (57,6)	5,75 [3,75; 9,10]	52/98 (53,1)	6,14 [3,09; NE]	1,08 [0,74; 1,57] 0,6858	0,6855
III	9/16 (56,3)	3,75 [1,05; 8,61]	3/24 (12,5)	NE [NE; NE]	5,15 [1,38; 19,14] 0,0145	0,0066
Datenschnitt: 11.10.2018 a: Anzahl der Patienten mit Ereignis b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population) c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Interaktions-p-Wert und Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an. e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); Pd: Pomalidomid + Dexamethason; R-ISS: Revised ISS Quelle: (Sanofi 2021a)						

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne Emotionales Empfinden ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert $< 0,05$) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (R-ISS)“ festgestellt (Tabelle 4-101). Die Anzahl der Patienten mit Ereignis in der Merkmalsgruppe „Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (R-ISS)“ Ausprägung „III“ liegt in beiden Behandlungsarmen bei unter 10. Damit ist eine statistisch belastbare Interpretation der Subgruppenergebnisse nicht möglich.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-102: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Physisches Empfinden nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose (p=0,0101)						
IgG	58/102 (56,9)	5,55 [3,78; 13,01]	62/100 (62,0)	4,67 [2,83; 5,78]	0,78 [0,54; 1,12] 0,1746	0,1735
Nicht-IgG	32/51 (62,7)	5,29 [3,19; 9,73]	19/52 (36,5)	NE [5,22; NE]	1,87 [1,06; 3,30] 0,0312	0,0286
Datenschnitt: 11.10.2018 a: Anzahl der Patienten mit Ereignis b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population) c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Interaktions-p-Wert und Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an. e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IgG: Immunglobulin G; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); Pd: Pomalidomid + Dexamethason Quelle: (Sanofi 2021a)						

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne Physisches Empfinden ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose“ festgestellt (Tabelle 4-102). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „IgG“ (Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose) gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „Nicht-IgG“ (Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose) liegt entgegengesetzt zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-103: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Rollenfunktion nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
Alter eCRF (p=0,0474)						
< 65	32/54 (59,3)	3,84 [2,07;13,01]	39/70 (55,7)	5,16 [3,75;10,55]	1,15 [0,72;1,84] 0,5484	0,5480
65-75	43/68 (63,2)	4,93 [2,27;8,25]	35/54 (64,8)	2,96 [1,74;4,83]	0,85 [0,55;1,34] 0,4909	0,4905
≥ 75	19/32 (59,4)	5,22 [1,97;12,49]	22/29 (75,9)	1,94 [1,02;3,42]	0,41 [0,22;0,77] 0,0056	0,0042
Baseline Kreatinin Clearance (p=0,0310)						
≥60 mL/min/1,73m ²	60/87 (69,0)	2,92 [2,14;5,59]	58/96 (60,4)	4,21 [3,09;8,61]	1,21 [0,84; 1,73] 0,3051	0,3044
<60 mL/min/1,73m ²	31/55 (56,4)	6,57 [2,9;NE]	32/49 (65,3)	2,79 [1,74;4,50]	0,63 [0,38; 1,04] 0,0688	0,0665
Datenschnitt: 11.10.2018 a: Anzahl der Patienten mit Ereignis b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population) c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Interaktions-p-Wert und Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an. e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Abkürzungen: eCRF: Electronic Case Report Form; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); Pd: Pomalidomid + Dexamethason Quelle: (Sanofi 2021a)						

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne „Rollenfunktion“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Alter (eCRF)“ festgestellt (Tabelle 4-103). Hinsichtlich dieses Merkmals sind die Effekte für Patienten mit den

Merkmalsausprägungen „65-75“ und „ ≥ 75 “ (Alter (eCRF)) gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und die Merkmalsausprägung „ ≥ 75 “ (Alter (eCRF)) erreicht das Signifikanzniveau von 0,05. Die Merkmalsausprägung „ < 65 “ (Alter (eCRF)) erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „ < 65 -75“ (Alter (eCRF)) liegt entgegengesetzt zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05.

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne „Rollenfunktion“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert $< 0,05$) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Baseline Kreatinin Clearance“ festgestellt (Tabelle 4-103). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „ < 60 mL/min/1,73m²“ (Baseline Kreatinin Clearance) gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „ ≥ 60 mL/min/1,73m²“ (Baseline Kreatinin Clearance) liegt entgegengesetzt zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-104: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Soziale Funktion nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
Alter (eCRF) (p=0,0043)						
< 65	35/54 (64,8)	3,09 [2,04; 8,51]	37/70 (52,9)	7,89 [3,84; 13,34]	1,44 [0,90; 2,29] 0,1242	0,1222
65-75	51/68 (75,0)	2,14 [1,38; 3,45]	29/54 (53,7)	4,01 [2,10; NE]	1,63 [1,03; 2,57] 0,0368	0,0350
≥ 75	17/32 (53,1)	5,22 [1,91; NE]	21/29 (72,4)	1,94 [1,02; 3,42]	0,47 [0,24; 0,89] 0,0200	0,0173

Datenschnitt: 11.10.2018

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis

b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population)

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: Interaktions-p-Wert und Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an.

e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.

Abkürzungen: eCRF: Electronic Case Report Form; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason;; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); Pd: Pomalidomi + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne Fatigue ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Soziale Funktion“ festgestellt (Tabelle 4-104). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten mit den Merkmalsausprägungen „< 65“ und „65-75“ (Alter (eCRF)) gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „ ≥ 75 “ (Alter (eCRF)) liegt entgegengesetzt zur Effektrichtung der Gesamtpopulation. Die Merkmalsausprägungen „65-75“ und „ ≥ 75 “ (Alter (eCRF)) erreichen das Signifikanzniveau von 0,05.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-105: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt:

Allgemeiner Gesundheitszustand nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
Baseline Kreatinin Clearance (p= 0,0451)						
≥ 60 mL/min/1,73m ²	58/87 (66,7)	3,81 [2,46; 6,05]	52/96 (54,2)	3,81 [2,86; NE]	1,25 [0,86; 1,82] 0,2406	0,2396
< 60 mL/min/1,73m ²	32/55 (58,2)	7,26 [2,17; 12,49]	32/49 (65,3)	2,46 [1,74; 5,22]	0,68 [0,42; 1,12] 0,1310	0,1288

Datenschnitt: 11.10.2018

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis

b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population)

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: Interaktions-p-Wert und Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an.

e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); Pd: Pomalidomid + Dexamethason

Quelle: (Sanofi 2021a)

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne Allgemeiner Gesundheitszustand ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Baseline Kreatinin Clearance“ festgestellt (Tabelle 4-105). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „< 60 mL/min/1,73m²“ (Baseline Kreatinin Clearance) gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „ ≥ 60 mL/min/1,73m²“ (Baseline Kreatinin Clearance) liegt entgegengesetzt zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-106: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm (p < 0,05); Endpunkt: EQ-5D-VAS

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
Anzahl vorheriger Therapielinien (IRT) (p= 0,0160)						
2 oder 3	65/102 (63,7)	3,02 [1,91; 6,31]	48/101 (47,5)	11,53 [3,84; NE]	1,58 [1,09; 2,29] 0,0167	0,0158
> 3	29/52 (55,8)	6,70 [3,09; 13,86]	32/52 (61,5)	4,44 [2,14; 9,33]	0,73 [0,44; 1,22] 0,2301	0,2282
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (R-ISS) (p=0,0358)						
I	20/39 (51,3)	10,61 [2,83; NE]	19/31 (61,3)	7,89 [2,37; NE]	0,87 [0,46; 1,63] 0,6588	0,6585

II	63/99 (63,6)	3,84 [2,60; 7,49]	56/98 (57,1)	4,73 [2,53; 11,53]	1,15 [0,80; 1,65] 0,4466	0,4459
III	11/16 (68,8)	2,66 [1,02; 6,70]	5/24 (20,8)	NE [3,84; NE]	4,56 [1,57; 13,21] 0,0052	0,0023
<p>Datenschnitt: 11.10.2018</p> <p>a: Anzahl der Patienten mit Ereignis</p> <p>b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population)</p> <p>c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %</p> <p>d: Interaktions-p-Wert und Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an.</p> <p>e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.</p> <p>Abkürzungen: EQ-5D-VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); Pd: Pomalidomid + Dexamethason; R-ISS: Revised ISS</p> <p>Quelle: (Sanofi 2021a)</p>						

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte des EQ-5D-VAS ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Anzahl vorheriger Therapielinien (IRT)“ festgestellt (Tabelle 4-106). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „2 oder 3“ (Anzahl vorheriger Therapielinien (IRT) gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „> 3“ (Anzahl vorheriger Therapielinien IRT) liegt entgegengesetzt zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05.

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte des EQ-5D-VAS ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (R-ISS)“ festgestellt (Tabelle 4-106). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten mit den Merkmalsausprägungen „II“ und „III“ (Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (R-ISS)) gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und die Merkmalsausprägung „III“ (Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (R-ISS)) erreicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „I“ (Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (R-ISS)) liegt entgegengesetzt zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-107: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Dyspnoe nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p- Wert ^d	Log- Rank p- Wert ^e
Alter (eCRF) (p=0,0363)						
<65	20/54 (37,0)	15,67 [7,43; NE]	18/70 (25,7)	NE [14,69; NE]	1,44 [0,76; 2,74] 0,2609	0,2583
65-75	18/68 (26,5)	NE [NE; NE]	9/54 (16,7)	NE [NE; NE]	1,46 [0,66; 3,26] 0,3515	0,3486
≥75	6/32 (18,8)	NE [11,20; NE]	11/29 (37,9)	NE [4,67; NE]	0,33 [0,12; 0,89] 0,0286	0,0214
Anzahl vorheriger Therapien (IRT) (p=0,0396)						
2 oder 3	31/102 (30,4)	NE [NE; NE]	20/101 (19,8)	NE [14,69; NE]	1,49 [0,85; 2,62] 0,1639	0,1611
>3	13/52 (25,0)	15,67 [15,67; NE]	18/52 (34,6)	NE [5,65; NE]	0,57 [0,28; 1,16] 0,1220	0,1172
Datenschnitt: 11.10.2018 a: Anzahl der Patienten mit Ereignis b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population) c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Interaktions-p-Wert und Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an. e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Abkürzungen: eCRF: Electronic Case Report Form; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; Pd: Pomalidomid + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: Nicht berechenbar (not estimable) Quelle: (Sanofi 2021a)						

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne „Dyspnoe“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Alter (eCRF)“ festgestellt (Tabelle 4-107). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten in den

Merkmalsausprägungen „<65“ und „65-75“ (Alter (eCRF))“ gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und erreichen nicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekte für die Merkmalsausprägungen „≥ 75“ (Alter eCRF)“ liegt entgegengesetzt zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-108: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Finanzielle Schwierigkeiten nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p- Wert ^d	Log- Rank p- Wert ^e
Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16)) (p=0,0134)						
Mindestens eine vorhanden	6/24 (25,0)	12,02 [9,30; NE]	2/36 (5,6)	NE [NE, NE]	5,60 [1,12; 28,15] 0,0364	0,0189
Keine	12/103 (11,7)	NE [15,08; NE]	14/78 (17,9)	NE [NE, NE]	0,57 [0,26; 1,23] 0,1535	0,1481

Datenschnitt: 11.10.2018

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis

b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population)

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: Interaktions-p-Wert und Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an.

e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason;

ITT: Intention-to-treat; Pd: Pomalidomid + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: Nicht berechenbar (not estimable)

Quelle: (Sanofi 2021a)

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne Finanzielle Schwierigkeiten ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16))“ festgestellt (Tabelle 4-108). Die Anzahl der Patienten mit Ereignis in der Merkmalsgruppe „Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16))“ Ausprägung „Mindestens eine vorhanden“ liegt in beiden Behandlungsarmen bei unter 10. Damit ist eine statistisch belastbare Interpretation der Subgruppenergebnisse nicht möglich.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-109: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Schlafstörungen nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p- Wert ^d	Log- Rank p- Wert ^e
Regionen (regulatorisch) (p=0,0273)						
Westliche Länder	18/77 (23,4)	NE [NE; NE]	10/97 (10,3)	NE [NE; NE]	2,21 [1,02; 4,79] 0,0444	0,0390
Andere	12/77 (15,6)	NE [15,31; NE]	12/56 (21,4)	NE [NE; NE]	0,61 [0,27; 1,36] 0,2237	0,2190

Datenschnitt: 11.10.2018

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis
b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population)
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %
d: Interaktions-p-Wert und Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an.
e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; Pd: Pomalidomid + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: Nicht berechenbar (not estimable)

Quelle: (Sanofi 2021a)

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne „Schlafstörungen“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Regionen (regulatorisch)“ festgestellt (Tabelle 4-109). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „Westliche Länder“ (Regionen (regulatorisch))“ gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „Andere“ (Regionen (regulatorisch))“ liegt entgegengesetzt zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05.

Tabelle 4-110: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Übelkeit und Erbrechen nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p- Wert ^d	Log- Rank p- Wert ^e
Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose (p=0,0226)						
IgG	10/102 (9,8)	NE [NE; NE]	16/100 (16,0)	NE [14,69; NE]	0,52 [0,23; 1,14] 0,1010	0,0949
Nicht-IgG	8/51 (15,7)	NE [NE; NE]	2/52 (3,8)	NE [NE; NE]	3,99 [0,85; 18,82] 0,0799	0,0582
Datenschnitt: 11.10.2018 a: Anzahl der Patienten mit Ereignis b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population) c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Interaktions-p-Wert und Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an. e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; Pd: Pomalidomid + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: Nicht berechenbar (not estimable) Quelle: (Sanofi 2021a)						

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne „Übelkeit und Erbrechen“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose“ festgestellt (Tabelle 4-110). Die Anzahl der Patienten mit Ereignis in der Merkmalsgruppe „Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose“ Ausprägung „Nicht-IgG“ liegt in beiden Behandlungsarmen bei unter 10. Damit ist eine statistisch belastbare Interpretation der Subgruppenergebnisse nicht möglich.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-111: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse nach EORTC QLQ-MY20

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p- Wert ^d	Log- Rank p- Wert ^e
Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose (p=0,0151)						
IgG	15/102 (14,7)	NE [NE; NE]	24/100 (24,0)	15,08 [14,69; NE]	0,50 [0,26; 0,96] 0,0361	0,0326
Nicht IgG	12/51 (23,5)	NE [NE; NE]	5/52 (9,6)	NE [NE; NE]	2,35 [0,83; 6,67] 0,1089	0,0985
Datenschnitt: 11.10.2018 a: Anzahl der Patienten mit Ereignis b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population) c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Interaktions-p-Wert und Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an. e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; Pd: Pomalidomid + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: Nicht berechenbar (not estimable) Quelle: (Sanofi 2021a)						

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-MY20 in der Domäne „Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert $< 0,05$) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose“ festgestellt (Tabelle 4-111). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „IgG“ (Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose) gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „Nicht-IgG“ (Typ des Multiplen Myeloms) liegt entgegengesetzt zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-112: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Soziale Funktion nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p- Wert ^d	Log- Rank p- Wert ^e
Alter (eCRF) (p=0,0141)						
<65	21/54 (38,9)	14,82 [7,43; NE]	22/70 (31,4)	NE [12,06; NE]	1,24 [0,68; 2,25] 0,4878	0,4870
65-75	20/68 (29,4)	NE [NE; NE]	16/54 (29,6)	NE [NE; NE]	0,87 [0,45; 1,69] 0,6870	0,6868
≥75	5/32 (15,6)	NE [13,67; NE]	14/29 (48,3)	4,86 [1,35; NE]	0,23 [0,08; 0,65] 0,0054	0,0025
Datenschnitt: 11.10.2018 a: Anzahl der Patienten mit Ereignis b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population) c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Interaktions-p-Wert und Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an. e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; Pd: Pomalidomid + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: Nicht berechenbar (not estimable) Quelle: (Sanofi 2021a)						

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne „Soziale Funktion“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Refraktär gegenüber Proteasom-Inhibitor“ festgestellt (Tabelle 4-112). Hinsichtlich dieses Merkmals liegt der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „<65“ (Alter (eCRF)) entgegengesetzt zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägungen „65-75“ und „≥75“ (Alter (eCRF)) liegt gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und erreicht für die Merkmalsausprägungen „≥75“ das Signifikanzniveau von 0,05.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-113: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Zukunftsperspektive nach EORTC QLQ-MY20

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p- Wert ^d	Log- Rank p- Wert ^e
Refraktär gegenüber Lenalidomid im letzten Behandlungsregime (p=0,0082)						
Ja	17/93 (18,3)	NE [NE; NE]	32/88 (36,4)	NE [10,74; NE]	0,44 [0,25; 0,80] 0,0065	0,0051
Nein	17/61 (27,9)	NE [NE; NE]	10/65 (15,4)	NE [NE; NE]	1,64 [0,75; 3,58] 0,2169	0,2123
Datenschnitt: 11.10.2018 a: Anzahl der Patienten mit Ereignis b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population) c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Interaktions-p-Wert und Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an. e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; Pd: Pomalidomid + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: Nicht berechenbar (not estimable) Quelle: (Sanofi 2021a)						

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-MY20 in der Domäne „Zukunftsperspektive“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Refraktär gegenüber Lenalidomid im letzten Behandlungsregime“ festgestellt (Tabelle 4-113). Hinsichtlich dieses Merkmals liegt der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „Ja“ (Refraktär gegenüber Lenalidomid im letzten Behandlungsregime) entgegengesetzt zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägungen „Nein“ (Refraktär gegenüber Lenalidomid im letzten Behandlungsregime) liegt gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-114: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Körperbild nach EORTC QLQ-MY20

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (ISS) (p=0,0161)						
I	12/64 (18,8)	NE [NE; NE]	9/51 (17,6)	NE [NE; NE]	1,16 [0,49; 2,75] 0,7398	0,7396
II	9/53 (17,0)	NE [NE; NE]	3/56 (5,4)	NE [NE; NE]	3,21 [0,87; 11,84] 0,0806	0,0647
III	1/34 (2,9)	NE [NE; NE]	10/43 (23,3)	NE [6,74; NE]	0,09 [0,01; 0,74] 0,0247	0,0052
Baseline Kreatinin Clearance (p=0,0022)						
≥60 mL/min/1,73 m ²	19/87 (21,8)	NE [NE; NE]	11/96 (11,5)	NE [NE; NE]	1,89 [0,90; 3,97] 0,0933	0,0879
<60 mL/min/1,73 m ²	3/55 (5,5)	NE [NE; NE]	11/49 (22,4)	NE [NE; NE]	0,19 [0,05; 0,67] 0,0101	0,0040
Refraktär gegenüber Lenalidomid im letzten Behandlungsregime (p=0,0078)						
Ja	9/93 (9,7)	NE [NE; NE]	17/88 (19,3)	NE [NE; NE]	0,47 [0,21; 1,06] 0,0676	0,0613
Nein	14/61 (23,0)	NE [NE; NE]	5/65 (7,7)	NE [NE; NE]	2,74 [0,99; 7,60] 0,0534	0,0440

Datenschnitt: 11.10.2018

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis

b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population)

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: Interaktions-p-Wert und Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an.

e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.

Abkürzungen: EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid +

Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; Pd: Pomalidomid + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: Nicht berechenbar (not estimable)

Quelle: (Sanofi 2021a)

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-MY20 in der Domäne „Körperbild“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Krankheitsstadium bei Erstdiagnose“ festgestellt (Tabelle 4-114). Die Anzahl der Patienten mit Ereignis in der Merkmalsgruppe „Krankheitsstadium bei Erstdiagnose“ Ausprägung „II“ liegt in beiden Behandlungsarmen bei unter 10. Damit ist eine statistisch belastbare Interpretation der Subgruppenergebnisse nicht möglich.

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-MY20 in der Domäne „Körperbild“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Baseline Kreatinin Clearance“ festgestellt (Tabelle 4-114). Hinsichtlich dieses Merkmals liegt der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „ <60 mL/min/1,73 m²“ (Baseline Kreatinin Clearance) entgegengesetzt zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägungen „ ≥ 60 mL/min/1,73 m²“ (Baseline Kreatinin Clearance) liegt gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05.

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-MY20 in der Domäne „Körperbild“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Refraktär gegenüber Lenalidomid im letzten Behandlungsregime“ festgestellt (Tabelle 4-114). Hinsichtlich dieses Merkmals liegt der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „Ja“ gleichgerichtet zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägungen „Nein“ liegt entgegengesetzt wie in der Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-115: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) Endpunkt: Obstipation nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16)) (p=0,0396)						
Mindestens eine vorhanden	2/24 (8,3)	NE [NE; NE]	8/36 (22,2)	NE [NE; NE]	0,36 [0,08; 1,71] 0,2001	0,1813
Keine	14/103 (13,6)	NE [NE; NE]	4/78 (5,1)	NE [NE; NE]	2,65 [0,87;8,04] 0,0861	0,0743
Datenschnitt: 11.10.2018 a: Anzahl der Patienten mit Ereignis b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population) c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Interaktions-p-Wert und Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. Eine HR > 1 zeigt einen Vorteil für IPd an. e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar) Quelle: (Sanofi 2021a)						

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne „Obstipation“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert $< 0,05$) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16))“ festgestellt (Tabelle 4-115). Die Anzahl der Patienten mit Ereignis in der Ausprägung „Mindestens eine vorhanden“ der Merkmalsgruppe „Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16))“ liegt in beiden Behandlungsarmen bei unter 10. Damit ist eine statistisch belastbare Interpretation der Subgruppenergebnisse nicht möglich.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-116: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) Endpunkt: Diarrhö nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
Abstammung (p=0,0494)						
Kaukasisch	27/118 (22,9)	NE [NE; NE]	27/126 (21,4)	NE [NE; NE]	0,99 [0,58; 1,69] 0,9780	0,9780
Andere	4/24 (16,7)	NE [NE; NE]	9/19 (47,4)	NE [1,12; NE]	0,27 [0,08; 0,86] 0,0277	0,0181
Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose (p=0,0407)						
IgG	16/102 (15,7)	NE [NE; NE]	26/100 (26,0)	NE [NE; NE]	0,52 [0,28; 0,98] 0,0421	0,0386
Nicht-IgG	16/51 (31,4)	NE [NE; NE]	11/52 (21,2)	NE [NE; NE]	1,48 [0,69; 3,19] 0,3166	0,3135
Datenschnitt: 11.10.2018 a: Anzahl der Patienten mit Ereignis b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population) c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Interaktions-p-Wert und Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. Eine HR > 1 zeigt einen Vorteil für IPd an. e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar) Quelle: (Sanofi 2021a)						

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne „Diarrhö“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert $< 0,05$) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Abstammung“ festgestellt (Tabelle 4-116). Die Anzahl der Patienten mit Ereignis in der Ausprägung „Andere“ der Merkmalsgruppe „Abstammung“ liegt in beiden Behandlungsarmen bei unter 10. Damit ist eine statistisch belastbare Interpretation der Subgruppenergebnisse nicht möglich.

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne „Diarrhö“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert $< 0,05$) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Typ des Multiplen Myeloms bei

Diagnose“ festgestellt (Tabelle 4-116). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „IgG“ (Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose) gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „Nicht-IgG“ (Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose) liegt entgegengesetzt zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-117: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Schlafstörungen nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (%) ^c	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (%) ^c	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
Vorherige autologe Stammzelltransplantation (p= 0,0166)						
Ja	26/83 (31,3)	NE [NE; NE]	45/90 (50,0)	3,91 [2,33; NE]	0,55 [0,34; 0,89] 0,0157	0,0143
Nein	26/71 (36,6)	NE [7,98; NE]	14/63 (22,2)	NE [NE; NE]	1,48 [0,77; 2,83] 0,2385	0,2330
Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose (p= 0,0354)						
IgG	31/102 (30,4)	NE [NE; NE]	44/100 (44,0)	NE [2,96; NE]	0,58 [0,37; 0,92] 0,0201	0,0186
Nicht-IgG	21/51 (41,2)	NE [3,29; NE]	15/52 (28,8)	NE [NE; NE]	1,36 [0,70; 2,63] 0,3672	0,3654

Datenschnitt: 11.10.2018

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis

b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population)

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: Interaktions-p-Wert und Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. Eine HR > 1 zeigt einen Vorteil für IPd an.

e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar)

Quelle: (Sanofi 2021a)

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne „Schlafstörungen“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert $< 0,05$) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Vorherige autologe Stammzelltransplantation“ festgestellt (Tabelle 4-117). Hinsichtlich dieses Merkmals liegt der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „Ja“ (Vorherige autologe Stammzelltransplantation) gleichgerichtet zur Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „Nein“ (Vorherige autologe Stammzelltransplantation) liegt entgegengesetzt zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05.

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne „Schlafstörungen“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert $< 0,05$) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose“ festgestellt (Tabelle 4-117). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „IgG“ (Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose) gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „Nicht-IgG“ (Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose) liegt entgegengesetzt zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-118: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Übelkeit und Erbrechen nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
Region (regulatorisch) (p= 0,0290)						
Westliche Länder	15/77 (19,5)	NE [NE; NE]	12/97 (12,4)	NE [NE; NE]	1,52 [0,71; 3,24] 0,2808	0,2774
Andere Länder	6/77 (7,8)	NE [NE; NE]	11/56 (19,6)	NE [NE; NE]	0,38 [0,14; 1,03] 0,0582	0,0491
Vorherige autologe Stammzelltransplantation (p= 0,0318)						
Ja	11/83 (13,3)	NE [NE; NE]	20/90 (22,2)	NE [NE; NE]	0,56 [0,27; 1,17] 0,1256	0,1204
Nein	10/71 (14,1)	NE [NE; NE]	3/63 (4,8)	NE [NE; NE]	2,87 [0,79; 10,44] 0,1088	0,0931

Datenschnitt: 11.10.2018

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis

b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population)

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: Interaktions-p-Wert und Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. Eine HR > 1 zeigt einen Vorteil für IPd an.

e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar)

Quelle: (Sanofi 2021a)

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne „Übelkeit und Erbrechen“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert $< 0,05$) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Region (regulatorisch)“ festgestellt (Tabelle 4-118). Hinsichtlich dieses Merkmals liegt der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „Ja“ (Region (regulatorisch)) gleichgerichtet zur Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „Nein“ (Region (regulatorisch)) liegt entgegengesetzt zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05.

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne „Übelkeit und Erbrechen“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert $< 0,05$) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Vorherige autologe Stammzelltransplantation“ festgestellt (Tabelle 4-118). Hinsichtlich dieses Merkmals liegt der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „Andere Länder“ (Vorherige autologe Stammzelltransplantation) gleichgerichtet zur Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „Westliche Länder“ (Vorherige autologe Stammzelltransplantation) liegt entgegengesetzt zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-119: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Emotionales Empfinden nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
Vorherige autologe Stammzelltransplantation (p= 0,0083)						
Ja	23/83 (27,7)	NE [NE; NE]	32/90 (35,6)	NE [11,53; NE]	0,71 [0,41; 1,21] 0,2027	0,2004
Nein	31/71 (43,7)	NE [7,00; NE]	12/63 (19,0)	NE [NE; NE]	2,21 [1,13; 4,30] 0,0200	0,0169
Datenschnitt: 11.10.2018 a: Anzahl der Patienten mit Ereignis b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population) c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Interaktions-p-Wert und Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. Eine HR > 1 zeigt einen Vorteil für IPd an. e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar) Quelle: (Sanofi 2021a)						

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne „Emotionales Empfinden“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert $< 0,05$) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Vorherige autologe Stammzelltransplantation“ festgestellt (Tabelle 4-119). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „Nein“ (Vorherige autologe Stammzelltransplantation) gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „Ja“ (Vorherige autologe Stammzelltransplantation) liegt entgegengesetzt zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-120: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Diarrhö nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
Abstammung (p=0,0383)						
Kaukasisch	20/118 (16,9)	NE [NE; NE]	18/126 (14,3)	NE [NE; NE]	1,05 [0,56; 1,99] 0,8705	0,8704
andere	2/24 (8,3)	NE [11,83; NE]	7/19	NE [1,150; NE]	0,17 [0,03; 0,81] 0,0124	0,0124
Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose (p=0,0262)						
IgG	11/102 (10,8)	NE [NE; NE]	19/100 (19,0)	NE [NE; NE]	0,49 [0,23; 1,03] 0,0606	0,0554
Nicht IgG	12/51 (23,5)	NE [NE; NE]	6/52 (11,5)	NE [NE; NE]	1,98 [0,74; 5,27] 0,1722	0,1640
Datenschnitt: 11.10.2018 a: Anzahl der Patienten mit Ereignis b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population) c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Interaktions-p-Wert und Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. Eine HR > 1 zeigt einen Vorteil für IPd an. e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar) Quelle: (Sanofi 2021a)						

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne „Diarrhö“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert $< 0,05$) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Abstammung“ festgestellt (Tabelle 4-120). Die Anzahl der Patienten mit Ereignis in der Ausprägung „Andere“ der Merkmalsgruppe „Abstammung“ liegt in beiden Behandlungsarmen bei unter 10. Damit ist eine statistisch belastbare Interpretation der Subgruppenergebnisse nicht möglich.

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne „Diarrhö“ ein Beleg für Interaktion

(Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose“ festgestellt (Tabelle 4-120). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „IgG“ entgegengesetzt zum Effekt in der Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „Nicht IgG“ ist gleichgerichtet wie der Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-121: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Schlafstörungen nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
Abstammung (p= 0,0366)						
Kaukasisch	26/118 (22,0)	NE [NE; NE]	27/126 (21,4)	NE [NE; NE]	0,92 [0,53; 1,57] 0,7498	0,7499
andere	2/24 (8,3)	NE [NE; NE]	7/19 (36,8)	NE [1,05; NE]	0,17 [0,03; 0,82] 0,0277	0,0129
Datenschnitt: 11.10.2018 a: Anzahl der Patienten mit Ereignis b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population) c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Interaktions-p-Wert und Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Subgruppenmerkmal, Behandlung und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. Eine HR > 1 zeigt einen Vorteil für IPd an. e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar) Quelle: (Sanofi 2021a)						

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne „Schlafstörungen“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Abstammung“ festgestellt (Tabelle 4-121). Die Anzahl der Patienten mit Ereignis in der Ausprägung „Andere“ der Merkmalsgruppe „Abstammung“ liegt in beiden Behandlungsarmen bei unter 10. Damit ist eine statistisch belastbare Interpretation der Subgruppenergebnisse nicht möglich.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-122: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Übelkeit und Erbrechen nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p- Wert ^d	Log- Rank p- Wert ^e
Region (regulatorisch) (p=0,0446)						
Westliche Länder	10/77 (13,0)	NE [NE; NE]	6/97 (6,2)	NE [NE; NE]	2,01 [0,73; 5,52] 0,1772	0,1685
Andere	4/77 (5,2)	NE [14,82; NE]	7/56 (12,5)	NE [NE; NE]	0,37 [0,11; 1,29] 0,1189	0,1050
ECOG-PS (p=0,0418)						
0 oder 1	12/138 (8,7)	NE [NE; NE]	7/137 (5,1)	NE [NE; NE]	1,60 [0,63; 4,06] 0,3268	0,3224
2	2/16 (12,5)	NE [12,52; NE]	6/16 (37,5)	NE [1,08; NE]	0,15 [0,02; 1,24] 0,0778	0,0416
Datenschnitt: 11.10.2018 a: Anzahl der Patienten mit Ereignis b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population) c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell. Eine HR > 1 zeigt einen Vorteil für IPd an. e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; Pd: Pomalidomid + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: Nicht berechenbar (not estimable) Quelle: (Sanofi 2021a)						

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne „Übelkeit und Erbrechen“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Region (regulatorisch)“ festgestellt (Tabelle 4-122). Die Anzahl der Patienten mit Ereignis in der Merkmalsgruppe Region (regulatorisch) Ausprägung „Westliche Länder“ und Ausprägung „Andere“ liegt in beiden Behandlungsarmen bei unter 10. Damit ist eine statistisch belastbare Interpretation der Subgruppenergebnisse nicht möglich.

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne „Übelkeit und Erbrechen“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert $< 0,05$) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Region (regulatorisch)“ festgestellt (Tabelle 4-122). Die Anzahl der Patienten mit Ereignis in der Merkmalsgruppe „Region (regulatorisch)“ Ausprägung „2“ liegt in beiden Behandlungsarmen bei unter 10. Damit ist eine statistisch belastbare Interpretation der Subgruppenergebnisse nicht möglich.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-123: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Schmerzen nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (%) ^c	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (%) ^c	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16)) (p=0,0407)						
Mindestens eine vorhanden	2/24 (8,3)	NE [NE; NE]	9/36 (25,0)	NE [7,89; NE]	0,27 [0,06; 1,26] 0,0962	0,0747
Keine	37/103 (35,9)	14,55 [13,14; NE]	18/78 (23,1)	NE [13,34; NE]	1,60 [0,91; 2,80] 0,1044	0,1012
Refraktär gegenüber Lenalidomid im letzten Behandlungsregime (p=0,0156)						
Ja	23/93 (24,7)	NE [14,55; NE]	26/88 (29,5)	NE [13,34; NE]	0,78 [0,45; 1,38] 0,3968	0,3956
Nein	20/61 (32,8)	NE [13,14; NE]	8/65 (12,3)	NE [NE; NE]	2,70 [1,19; 6,14] 0,0176	0,0134
Datenschnitt: 11.10.2018 a: Anzahl der Patienten mit Ereignis b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population) c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell. Eine HR > 1 zeigt einen Vorteil für IPd an. e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; Pd: Pomalidomid + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: Nicht berechenbar (not estimable) Quelle: (Sanofi 2021a)						

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne „Schmerzen“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert $< 0,05$) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16))“ festgestellt (Tabelle 4-123). Die Anzahl der Patienten mit Ereignis in der Merkmalsgruppe „Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16))“ Ausprägung „Mindestens eine vorhanden“ liegt in beiden Behandlungsarmen bei unter 10. Damit ist eine statistisch belastbare Interpretation der Subgruppenergebnisse nicht möglich.

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne „Schmerzen“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert $< 0,05$) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Refraktär gegenüber Lenalidomid im letzten Behandlungsregime“ festgestellt (Tabelle 4-123). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „Nein“ (Refraktär gegenüber Lenalidomid im letzten Behandlungsregime) gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „Ja“ (Refraktär gegenüber Lenalidomid im letzten Behandlungsregime) liegt entgegengesetzt zum Effekt in der Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-124: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Behandlungsbedingte unerwünschte Effekte nach EORTC QLQ-MY20

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p- Wert ^d	Log- Rank p- Wert ^e
Anzahl vorheriger Therapielinien (IRT) (p=0,0236)						
2 oder 3	7/102 (6,9)	NE [NE; NE]	9/101 (8,9)	NE [NE; NE]	0,69 [0,26; 1,87] 0,4694	0,4666
>3	10/52 (19,2)	NE [NE; NE]	1/52 (1,9)	NE [NE; NE]	9,47 [1,21; 73,99] 0,0321	0,0087
Refraktär gegenüber Lenalidomid im letzten Behandlungsregime (p=0,0395)						
Ja	8/93 (8,6)	NE [NE; NE]	9/88 (10,2)	NE [NE; NE]	0,79 [0,31; 2,05] 0,6324	0,6316
Nein	9/61 (14,8)	NE [NE; NE]	1/65 (1,5)	NE [NE; NE]	8,92 [1,13; 70,43] 0,0379	0,0119

Datenschnitt: 11.10.2018

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis

b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population)

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell. Eine HR > 1 zeigt einen Vorteil für IPd an.

e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.

Abkürzungen: EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid +

Dexamethason; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; Pd: Pomalidomid +

Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: Nicht berechenbar (not estimable)

Quelle: (Sanofi 2021a)

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-MY20 in der Domäne „Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Anzahl vorheriger Therapien“ festgestellt (Tabelle 4-124). Die Anzahl der Patienten mit Ereignis in beiden Merkmalsgruppen liegt jeweils in beiden Behandlungsarmen bei unter 10. Damit ist eine statistisch belastbare Interpretation der Subgruppenergebnisse nicht möglich.

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-MY20 in der Domäne „Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Refraktär gegenüber Lenalidomid im letzten Behandlungsregime“ festgestellt (Tabelle 4-124). Die Anzahl der Patienten mit Ereignis in beiden Merkmalsgruppen liegt jeweils in beiden Behandlungsarmen bei unter 10. Damit ist eine statistisch belastbare Interpretation der Subgruppenergebnisse nicht möglich.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-125: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Kognitives Empfinden nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
Anzahl vorheriger Therapielinien (IRT) (p=0,0408)						
2 oder 3	13/102 (12,7)	NE [NE; NE]	19/101 (18,8)	NE [NE; NE]	0,58 [0,28; 1,17] 0,1260	0,1213
> 3	10/52	NE	4/52	NE	2,47	0,1147

	(19,2)	[NE; NE]	(7,7)	[NE; NE]	[0,77; 7,89] 0,1272	
Refraktär gegenüber einen Proteasom-Inhibitor (p=0,0375)						
Ja	21/118 (17,8)	NE [NE; NE]	14/115 (12,2)	NE [NE; NE]	1,26 [0,64; 2,49] 0,4981	0,4972
Nein	2/36 (5,6)	NE [NE; NE]	9/39 (23,7)	NE [NE; NE]	0,21 [0,05; 0,99) 0,0488	0,0299
<p>Datenschnitt: 11.10.2018</p> <p>a: Anzahl der Patienten mit Ereignis</p> <p>b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population)</p> <p>c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %</p> <p>d: Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell. Eine HR > 1 zeigt einen Vorteil für IPd an.</p> <p>e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.</p> <p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomlidomid + Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; Pd: Pomalidomid + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: Nicht berechenbar (not estimable)</p> <p>Quelle: (Sanofi 2021a)</p>						

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne „Kognitives Empfinden“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Anzahl vorheriger Therapielinien (IRT)“ festgestellt (Tabelle 4-125). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „2 oder 3“ (Anzahl vorheriger Therapielinien (IRT)) gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „> 3“ (Anzahl vorheriger Therapielinien (IRT)) liegt entgegengesetzt zum Effekt in der Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05.

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne „Kognitives Empfinden“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Refraktär gegenüber Lenalidomid im letzten Behandlungsregime“ festgestellt (Tabelle 4-125). Die Anzahl der Patienten mit Ereignis in der Merkmalsgruppe „Refraktär gegenüber Lenalidomid im letzten Behandlungsregime“ liegt in der Ausprägung „Nein“ in beiden Behandlungsarmen bei unter 10. Damit ist eine statistisch belastbare Interpretation der Subgruppenergebnisse nicht möglich.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-126: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Emotionales Empfinden nach EORTC QLQ-C30

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p- Wert ^d	Log- Rank p- Wert ^e
Abstammung (p=0,0219)						
Kaukasisch	18/118 (15,3)	NE [NE; NE]	11/126 (8,7)	NE [NE; NE]	1,64 [0,78; 3,48] 0,1954	0,1909
Andere	2/24 (8,3)	NE [NE; NE]	6/19 (31,6)	NE [3,91; NE]	0,21 [0,04; 1,06] 0,0592	0,0383
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (R-ISS) (p=0,0180)						
I	5/39 (12,8)	NE [13,63; NE]	7/31 (22,6)	NE [NE; NE]	0,53 [0,17; 1,68] 0,2811	0,2731
II	15/99 (15,2)	NE [NE; NE]	5/98 (5,1)	NE [NE; NE]	2,92 [1,06; 8,02] 0,0383	0,0299
III	1/16 (6,3)	NE [NE; NE]	6/24 (25,0)	NE [3,78; NE]	0,19 [0,02; 1,57] 0,1231	0,0851
Vorherige autologe Stammzelltransplantation (p=0,0469)						
Ja	8/83 (9,6)	NE [NE; NE]	14/90 (15,6)	NE [NE; NE]	0,60 [0,25; 1,42] 0,2447	0,2395
Nein	13/71 (18,3)	NE [NE; NE]	4/63 (6,3)	NE [NE; NE]	2,45 [0,80; 7,52] 0,1187	0,1070

Datenschnitt: 11.10.2018

a: Anzahl der Patienten mit Ereignis

b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population)

c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %

d: Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell. Eine HR > 1 zeigt einen Vorteil für IPd an.

e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention-to-treat; Pd: Pomalidomid + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: Nicht berechenbar (not estimable)

Quelle: (Sanofi 2021a)

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne „Emotionales Empfinden“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Abstammung“ festgestellt (Tabelle 4-126). Die Anzahl der Patienten mit Ereignis in der Merkmalsgruppe „Abstammung“ liegt in der Ausprägung „Andere“ in beiden Behandlungsarmen bei unter 10. Damit ist eine statistisch belastbare Interpretation der Subgruppenergebnisse nicht möglich.

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne „Emotionales Empfinden“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (ISS)“ festgestellt (Tabelle 4-126). Die Anzahl der Patienten mit Ereignis in der Merkmalsgruppe „Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (R-ISS)“ liegt in der Ausprägung „III“ in beiden Behandlungsarmen bei unter 10. Damit ist eine statistisch belastbare Interpretation der Subgruppenergebnisse nicht möglich.

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne „Emotionales Empfinden“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Vorherige autologe Stammzellentransplantation“ festgestellt (Tabelle 4-126). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „Nein“ (Vorherige autologe Stammzellentransplantation) gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „Ja“ (Vorherige autologe Stammzellentransplantation) liegt entgegengesetzt zum Effekt in der Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Tabelle 4-127: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkt: Zukunftsperspektive nach EORTC QLQ-MY20

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p- Wert ^d	Log- Rank p- Wert ^e
Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16)) (p=0,0384)						
Mindestens eine vorhanden	6/24 (25,0)	NE [5,72; NE]	13/36 (36,1)	NE [4,11; NE]	0,63 [0,24; 1,65] 0,3429	0,3385
Keine	38/103 (36,9)	NE [10,28; NE]	13/78 (16,7)	NE [NE; NE]	2,15 [1,15; 4,04] 0,0171	0,0146
Datenschnitt: 11.10.2018 a: Anzahl der Patienten mit Ereignis b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population) c: Anteil der Patienten mit Ereignis in % d: Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell. Eine HR > 1 zeigt einen Vorteil für IPd an. e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test. Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); ITT: Intention-to-treat; Pd: Pomalidomid + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: Nicht berechenbar (not estimable) Quelle: (Sanofi 2021a)						

In der Studie wurde für die Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 in der Domäne „Zukunftsperspektive“ ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert $< 0,05$) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16))“ festgestellt (Tabelle 4-127). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „Mindestens eine vorhanden“ (Zytogenetische Abnormalität) entgegengesetzt zum Effekt in der Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „Keine“ (Zytogenetische Abnormalität) liegt gleichgerichtet zum Effekt in der Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Die detaillierten Ergebnisse aller Subgruppenanalysen ohne statistisch signifikanten Interaktionsterm ($p \geq 0,05$) sind ebenfalls Anhang 4-G zu entnehmen.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalyse für die Endpunkte für Sicherheit und Verträglichkeit

Tabelle 4-128: Ergebnis der Interaktionstests für Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit

Endpunkte Subgruppen	Sicherheit und Verträglichkeit			
	Jegliche UE	Schwere UE (CTCAE Grad 3-4)	Schwerwiegende UE	UE, die zum Therapieabbruch führen
Alter	0,2194	0,1598	0,7480	0,2256
Anzahl vorheriger Therapien	0,5502	0,6821	0,0771	0,4670
Geschlecht	0,5631	0,5346	0,4511	0,2695
Abstammung	0,8677	0,4402	0,7728	0,9857
Ethnie	0,6190	0,9225	0,9450	0,9874
Region (geographisch)	0,4508	0,2820	0,7361	0,9865
Region (regulatorisch)	0,4019	0,0914	0,9683	0,0632
ECOG-PS	0,5323	0,8043	0,0009	0,9889
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (ISS)	0,2580	0,1703	0,6252	0,2995
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (R-ISS)	0,3352	0,0192	0,5960	0,5951
Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16))	0,1679	0,0376	0,0389	0,3618
Zytogenetische Abnormalität del(17p)	0,2217	0,5037	0,5985	0,6202
Vorherige autologe Stammzelltransplantation	0,8036	0,8528	0,3400	0,7927
Vorherige allogene Transplantation	0,6703	0,9425	0,6273	0,9998
Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose	0,0072	0,2048	0,3472	0,6552
Existierende Plasmozytome	0,7002	0,6975	0,3517	0,9882
Baseline Kreatinin Clearance	0,2184	0,2241	0,3124	0,6177
Vorherige Therapie mit Anti-CD38 Antikörpern	0,3030	0,0035	0,5886	0,9888
Refraktär gegenüber einem PI	0,1428	0,6967	0,0914	0,7617
Refraktär gegen IMiD	0,8011	0,9798	0,6609	0,9997
Refraktär gegenüber Lenalidomid im letzten Behandlungsregime	0,0400	0,6629	0,6156	0,6551
Datenschnitt: 11.10.2018 a: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe. Tod wurde als Zensierung verwendet. Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt. Abkürzung: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff; ISS: Internationales Staging System (International Staging System);IRT: Interactive Response Technology, ITT: Intention to treat; PI: Proteasom Inhibitor; UE: Unerwünschtes Ereignis; R-ISS: Revised ISS Quelle: (Sanofi 2021a)				

Tabelle 4-129: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert ^d	Log-Rank p-Wert ^e
Jegliche UE						
Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose (p=0,0072)						
IgG	100/101 (99,0)	0,23 (0,16; 0,33)	95/97 (97,9)	0,30 [0,20; 0,40]	1,14 [0,90; 1,51] 0,3793	0,3791
Nicht-IgG	50/50 (100)	0,13 [0,10; 0,16]	50/51 (98,0)	0,50 [0,33; 0,79]	2,25 [1,48; 3,42] 0,0001	<0,0001
Refraktär gegenüber Lenalidomid im letzten Behandlungsregime (p=0,0400)						
Ja	91/91 (100)	0,16 [0,10; 0,20]	85/87 (97,7)	0,39 [0,30; 0,59]	1,73 [0,28; 2,35] 0,0004	0,0004
Nein	60/61 (98,4)	0,30 [0,20; 0,50]	61/62 (98,4)	0,30 [0,16; 0,36]	1,09 [0,76; 1,57] 0,6252	0,6255
Schwere UE (Grad 3-4)						
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (R-ISS) (p=0,0192)						
I	29/39 (74,4)	1,84 [0,72; 3,65]	15/31 (48,4)	NE [2,04; NE]	2,08 [1,11; 3,89] 0,0219	0,0191
II	88/98 (89,8)	0,85 [0,72; 0,99]	67/97 (69,1)	1,94 [0,10; 3,45]	1,72 [1,25; 2,38] 0,0010	0,0009
III	12/15 (80,0)	0,53 [0,30; 3,98]	21/21 (100,0)	0,56 [0,23; 1,12]	0,56 [0,27; 1,18] 0,1255	0,1207
Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16)) (p=0,0376)						
Mindestens eine	20/23 (87,0)	0,56 [0,30; 0,79]	23/34 (67,6)	2,27 [0,62; 7,03]	2,20 [1,17; 4,13] 0,0139	0,0119
Keine	87/103 (84,5)	1,02 [0,82; 1,91]	56/76 (73,7)	1,58 [0,92; 3,52]	1,35 [0,96; 1,89] 0,0809	0,0798
Vorherige Therapie mit Anti-CD38 Antikörpern (p=0,0035)						

Ja	1/2 (50,0)	NE [5,82; NE]	2/2 (100,0)	0,25 [0,16; 0,33]	NE [NE; NE] 0,9985	0,0896
Nein	128/150 (85,3)	0,85 [0,76; 1,02]	101/147 (68,7)	1,94 [1,12; 2,96]	1,56 [1,20; 2,03] 0,0009	0,0008
Schwerwiegende UE						
ECOG-PS (p=0,0009)						
0 oder 1	78/136 (57,4)	8,80 [4,30; NE]	72/135 (53,3)	6,05 [3,61; NE]	1,04 [0,76; 1,43] 0,8053	0,8051
2	16/16 (100,0)	0,43 [0,13; 1,02]	8/14 (57,1)	6,57 [0,76; NE]	4,49 [1,82; 11,04] 0,0011	0,0005
Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16)) (p=0,0389)						
Mindestens eine	17/23 (73,9)	0,49 [0,33; 9,13]	17/34 (50,0)	7,03 [2,27; NE]	1,96 [1,00; 3,85] 0,0517	0,0475
Keine	60/103 (58,3)	8,35 [3,78; NE]	47/76 (61,8)	5,19 [2,83; 12,19]	0,91 [0,62; 1,34] 0,6351	0,6349
<p>Datenschnitt: 11.10.2018</p> <p>a: Anzahl der Patienten mit Ereignis</p> <p>b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population)</p> <p>c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %</p> <p>d: Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an.</p> <p>e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.</p> <p>Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); Pd: Pomalidomid + Dexamethason; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: (Sanofi 2021a)</p>						

Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten des ersten jeglichen UE wurde ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose“ festgestellt (Tabelle 4-129). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten in den Merkmalsausprägungen „IgG“ und „Nicht-IgG“ gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und erreicht für die Merkmalsausprägung „Nicht-IgG“ (Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose) das Signifikanzniveau von 0,05. Damit konnte kein für die Nutzenbewertung relevanter Effektmodifikator identifiziert werden. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation.

Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten des ersten jeglichen UE wurde ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-wert < 0,05) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Refraktär gegenüber Lenalidomid im letzten Behandlungsregime“ festgestellt (Tabelle 4-129). Hinsichtlich dieses

Merkmals ist der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „Ja“ und „Nein“ gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und erreicht für die Merkmalsausprägung „Nein“ (Refraktär gegenüber Lenalidomid im letzten Behandlungsregime) das Signifikanzniveau von 0,05. Damit konnte kein für die Nutzenbewertung relevanter Effektmodifikator identifiziert werden. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation.

Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE wurde ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-wert $< 0,05$) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (R-ISS)“ festgestellt (Tabelle 4-129). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „I“ und „II“ (Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (R-ISS)) gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und erreicht für beide Merkmalsausprägungen das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „III“ (Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (R-ISS)) ist entgegengesetzt wie in der Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05.

Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE wurde ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-wert $< 0,05$) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16))“ festgestellt (Tabelle 4-129). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „Mindestens eine“ und „keine“ gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und erreicht für die Merkmalsausprägung „Mindestens eine“ (Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16))) das Signifikanzniveau von 0,05.

Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten des ersten schweren UE wurde ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-wert $< 0,05$) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Vorherige Therapie mit Anti-CD38 Antikörpern“ festgestellt (Tabelle 4-129). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten in den Merkmalsausprägungen „Ja“ und „Nein“ gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und erreicht für die Merkmalsausprägung „Nein“ (Vorherige Therapie mit Anti-CD38 Antikörpern) das Signifikanzniveau von 0,05.

Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden UE wurde ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-wert $< 0,05$) bzgl. des Subgruppenmerkmals „ECOG-PS“ festgestellt (Tabelle 4-129). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten in den Merkmalsausprägungen „0 oder 1“ und „2“ gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und erreicht für die Merkmalsausprägung „2“ (ECOG-PS) das Signifikanzniveau von 0,05. Damit konnte kein für die Nutzenbewertung relevanter Effektmodifikator identifiziert werden. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Gesamtpopulation.

Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden UE wurde ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-wert $< 0,05$) bzgl. des Subgruppenmerkmals „Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16))“ festgestellt (Tabelle 4-129). Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten in der Merkmalsausprägung „Mindestens eine“ gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und erreicht das Signifikanzniveau von 0,05. Der Effekt für die Merkmalsausprägung „Keine“ liegt entgegengesetzt zur Effektrichtung der Gesamtpopulation und erreicht nicht das Signifikanzniveau von 0,05.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Die detaillierten Ergebnisse aller Subgruppenanalysen ohne statistisch signifikanten Interaktionsterm ($p \geq 0,05$) sind ebenfalls Anhang 4-G zu entnehmen.

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

Tabelle 4-130: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC und PT (Subgruppen: Alter bis Zytogenetische Abnormalität)

Subgruppen Endpunkt	Alter	Anzahl der vorherigen Therapielinien	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Region (geographisch)	Region (regulatorisch)	ECOG PS	Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (ISS)	Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (R-ISS)	Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;15))
Jegliche UE											
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,6201	0,2593	0,7244	0,1253	0,9491	0,8421	0,1988	0,6563	0,9542	0,4282	0,3216
Febrile Neutropenie	0,9321	0,9909	0,4732	0,9899	0,9927	0,9843	0,2674	0,9917	0,9010	0,9988	0,9935
Neutropenie	0,5666	0,4629	0,8255	0,0330	0,8143	0,4254	0,3315	0,8565	0,4136	0,5138	0,7209
Herzerkrankungen	0,5034	0,4051	0,9471	0,9914	0,9995	0,9737	0,7206	0,9898	0,9828	0,9225	0,9888
Erbrechen	0,7429	0,7153	0,1750	0,9888	0,9919	0,9121	0,5958	0,3004	0,6719	0,5717	0,7631
Infusionsreaktionen	0,9555	0,9859	0,6577	0,9867	0,9918	1,0000	0,9900	0,9887	0,8347	0,7065	0,9901
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,2938	0,2489	0,0580	0,1117	0,6245	0,0928	0,1587	0,8931	0,9163	0,3859	0,8450
Bronchitis	0,5291	0,8951	0,4286	0,9897	0,9890	0,9630	0,5510	0,5688	0,1992	0,8701	0,3863
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,0629	0,4030	0,4360	0,1831	0,3298	0,4322	0,9057	0,6997	0,3030	0,9487	0,8185

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

Subgruppen	Alter	Anzahl der vorherigen Therapielinien	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Region (geographisch)	Region (regulatorisch)	ECOG PS	Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (ISS)	Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (R-ISS)	Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;15))
Endpunkt											
Gewicht erniedrigt	1,0000	0,9931	0,9935	0,9995	1,0000	1,0000	0,9925	0,9938	1,0000	1,0000	0,9927
Schwere UE (CTCAE Grad 3-4)											
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,5874	0,2513	0,6952	0,1570	0,9825	0,8903	0,2083	0,5715	0,7875	0,2411	0,3891
Febrile Neutropenie	0,9321	0,9909	0,4732	0,9899	0,9927	0,9843	0,2674	0,9917	0,9010	0,9988	0,9935
Neutropenie	0,4497	0,3485	0,6608	0,0537	0,9850	0,5421	0,3197	0,6471	0,4083	0,5266	0,6847
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1,0000	0,9998	0,9999	1,0000	0,9999	1,0000	0,9998	0,9997	1,0000	1,0000	0,9998
Schwerwiegende UE											
Febrile Neutropenie	0,9474	0,9928	0,8970	0,9918	0,9942	0,9958	0,2454	0,9933	0,7158	0,9759	0,9997
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,9819	0,1785	0,9909	0,9925	0,9930	1,0000	0,4691	0,9924	0,9835	1,0000	0,9930

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

Subgruppen	Alter	Anzahl der vorherigen Therapielinien	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Region (geographisch)	Region (regulatorisch)	ECOG PS	Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (ISS)	Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (R-ISS)	Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;15))
<p>Endpunkt</p> <p>Datenschnitt: 22.11.2018</p> <p>a: Analyse-Population: Sicherheitsanalyseset</p> <p>b: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe. Tod wurde als Zensierung verwendet. Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt.</p> <p>Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status; PT: Preferred Term; R-ISS: Revised ISS; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Quelle: (Sanofi 2021a)</p>											

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

Tabelle 4-131: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$); Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC und PT (Subgruppen: Zytogenetische Abnormalität bis Refraktär gegenüber Lenalidomid im letzten Therapie-Regimen)

Subgruppen Endpunkt	Zytogene- tische Abnorma- lität del(17p)	Vorherige autologe Stammzell- transplanti- on	Vorherige allogene Transplanti- ation	Typ des Multiplen Myeloms	Existierende Plasmo- zytome	Baseline Kreatinin- Clearance	Vorherige Therapie mit Anti- CD38 mAB	Refraktär gegenüber PI	Refraktär gegenüber IMiD	Refraktär gegenüber Lenalidomi- d im letzten Therapie- Regimen
Jegliche UE										
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,7335	0,6319	0,9822	0,7782	0,1776	0,8430	0,9797	0,6293	0,1951	0,6945
Febrile Neutropenie	0,9914	0,9887	0,9995	0,3085	0,9906	0,9913	0,9995	0,9911	0,9930	0,9893
Neutropenie	0,8732	0,9366	0,9845	0,8204	0,2436	0,1716	0,9823	0,3043	0,5826	0,7205
Herzerkrankun- gen	0,9899	0,9866	0,9995	0,3320	0,9889	0,1772	0,9996	0,0830	0,8534	0,6183
Erbrechen	0,5049	0,3764	0,9996	0,3773	0,9995	0,2139	0,9996	0,9903	0,9995	0,6694
Infusionsreakt- ionen	0,5504	0,9894	0,9901	0,9890	0,9903	0,5247	0,9985	0,9875	0,9917	0,3261
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,6742	0,6173	0,2740	0,0070	0,9147	0,6128	0,2901	0,0476	0,2284	0,9589
Bronchitis	0,1436	0,4553	0,9861	0,4919	0,9841	0,4818	0,9883	0,8563	0,9883	0,5322
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,4905	0,7237	0,9839	0,0360	0,9855	0,9841	0,1550	0,6543	0,3107	0,0105

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

Subgruppen	Zytogene- tische Abnorma- lität del(17p)	Vorherige autologe Stammzell- transplanta- tion	Vorherige allogene Transplanta- tion	Typ des Multiplen Myeloms	Existierende Plasmo- zytome	Baseline Kreatinin- Clearance	Vorherige Therapie mit Anti- CD38 mAB	Refraktär gegenüber PI	Refraktär gegenüber IMiD	Refraktär gegenüber Lenalidomi- d im letzten Therapie- Regimen
Endpunkt										
Gewicht erniedrigt	0,9939	0,9937	0,9995	0,9942	0,9934	0,9941	0,9952	0,9915	0,9995	0,9925
Schwere UE (CTCAE Grad 3-4)										
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0,9191	0,6410	0,9829	0,9729	0,1927	0,5808	0,9804	0,5773	0,5213	0,6807
Febrile Neutropenie	0,9914	0,9887	0,9995	0,3085	0,9906	0,9913	0,9995	0,9911	0,9930	0,9893
Neutropenie	0,7095	0,8318	0,9848	0,8177	0,2459	0,1891	0,9827	0,4372	0,5738	0,7539
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,9997	0,9999	0,9994	0,9999	1,0000	0,9999	0,9994	0,9999	0,9988	0,9997
Schwerwiegende UE										
Febrile Neutropenie	0,9998	0,9908	0,9997	0,4503	0,9996	0,9923	0,9997	0,9927	0,9997	0,9915
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0,9941	0,9908	0,9996	0,9534	0,9946	0,9925	0,9996	0,9930	0,9995	0,1904

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

Subgruppen Endpunkt	Zytogenetische Abnormalität del(17p)	Vorherige autologe Stammzelltransplantation	Vorherige allogene Transplantation	Typ des Multiplen Myeloms	Existierende Plasmozytome	Baseline Kreatinin-Clearance	Vorherige Therapie mit Anti-CD38 mAB	Refraktär gegenüber PI	Refraktär gegenüber IMiD	Refraktär gegenüber Lenalidomid im letzten Therapie-Regimen
<p>Datenschnitt: 22.11.2018</p> <p>a: Analyse-Population: Sicherheitsanalyseset</p> <p>b: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe. Tod wurde als Zensierung verwendet. Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff; PI: Proteasom Inhibitor; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Quelle: (Sanofi 2021a)</p>										

Tabelle 4-132: Zusammenfassung der UE nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (%) ^c	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (%) ^c	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p- Wert ^d	Log- Rank p- Wert ^e
Jegliche UE						
SOC						
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Typ des Multiplen Myeloms (p=0,0360)						
IgG	42/101 (41,6)	NE [11,47; NE]	13/97 (13,4)	NE [NE; NE]	3,82 [2,05; 7,12] <,0001	<,0001
Nicht-IgG	30/50 (60,0)	0,20 [0,13; NE]	4/51 (7,8)	NE [NE; NE]	14,49 [4,41; 47,66] <,0001	<,0001
Refraktär gegenüber Lenalidomid im letzten Therapie-Regimen (p=0,0105)						
Ja	51 (56,0)	0,56 [0,16; NE]	7/87 (8,0)	NE [NE; NE]	10,14 [4,59; 22,41] <,0001	<,0001
Nein	21 (34,4)	NE [14,72; NE]	10/62 (16,1)	NE [NE; NE]	2,52 [1,15; 5,51] 0,0204	0,0162
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose (p=0,0070)						
IgG	80/101 (79,2)	2,63 [1,31; 3,32]	71/97 (73,2)	1,97 [1,56; 3,32]	1,10 [0,80; 1,52] 0,5514	0,5508
Nicht-IgG	42/50 (84,0)	1,97 [1,00; 3,25]	24/51 (47,1)	7,33 [2,07; NE]	2,44 [1,47; 4,04] 0,0005	0,0004
Refraktär gegenüber Proteasom-Inhibitor (p=0,0476)						
Ja	92/117 (78,6)	2,66 [1,81; 3,68]	74/11 (66,7)	2,04 [1,81; 3,61]	1,23 [0,90; 1,67] 0,1926	0,1918
Nein	31/35 (88,6)	1,31 [0,66; 2,23]	22/38 (57,9)	7,16 [2,30; NE]	2,26 [1,30; 3,94] 0,0039	0,0031
PT						
Neutropenie						
Abstammung (p=0,0330)						
Kaukasisch	49/116	NE	42/122	NE	1,27	0,2559

Subgruppe	IPd		Pd		IPd vs. Pd	
	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	n ^a /N ^b (% ^c)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p- Wert ^d	Log- Rank p- Wert ^e
	(42,2)	[7,49; NE]	(34,4)	[NE; NE]	[0,84; 1,92] 0,2569	
Andere	18/24 (75,0)	1,45 [0,72; 9,33]	6/19 (31,6)	NE [4,67; NE]	4,05 [1,60; 10,27] 0,0033	0,0015
Schwere UE (Grad 3-4)						
Keine relevanten Subgruppeneffekte bei SOC und PT mit signifikantem Interaktions-p-Wert.						
Schwerwiegende UE						
Keine relevanten Subgruppeneffekte bei SOC und PT mit signifikantem Interaktions-p-Wert.						
Datenschnitt: 11.10.2018						
a: Anzahl der Patienten mit Ereignis						
b: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation (ITT-Population)						
c: Anteil der Patienten mit Ereignis in %						
d: Hazard Ratio (IPd/Pd, inkl. 95 %-KI) berechnet mittels unstratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell. Eine HR < 1 zeigt einen Vorteil für IPd an.						
e: p-Wert berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank-Test.						
Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; IPd: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Beobachtungen; N: Anzahl Patienten in der Analyse-Population; NE: not estimable (nicht berechenbar); Pd: Pomalidomid + Dexamthason; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis						
Quelle: (Sanofi 2021a)						

In der Studie wurde für die Auswertung des Endpunkts Jegliche UE nach SOC und PT ein Beleg für Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) beim PT Neutropenie bzgl. des Subgruppenmerkmals „Abstammung“ festgestellt. Hinsichtlich dieses Merkmals ist der Effekt für Patienten in den Merkmalsausprägungen „Kaukasisch“ und „Andere“ gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und erreicht für „Andere“ das Signifikanzniveau von 0,05.

Weiterhin wurde ein Beleg für die Interaktion (Interaktions-p-Wert < 0,05) bei der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen bzgl. des Subgruppenmerkmals „Typ des Multiplen Myeloms“ und „Refraktär gegenüber Lenalidomid im letzten Therapie-Regimen“ festgestellt.

Hinsichtlich des Merkmals „Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose“ ist der Effekt für Patienten in den Merkmalsausprägungen „IgG“ sowie „Nicht-IgG“ gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation und erreicht für beide Ausprägungen das Signifikanzniveau von 0,05.

Hinsichtlich des Merkmals „Refraktär gegenüber Lenalidomid im letzten Therapie-Regimen“ ist der Effekt für Patienten in den Merkmalsausprägungen „Ja“ sowie „Nein“ gleichgerichtet

wie in der Gesamtpopulation und erreicht für beide Ausprägungen das Signifikanzniveau von 0,05.

Weiterhin wurde ein Beleg für die Interaktion (Interaktions-p-Wert $< 0,05$) bei der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen bzgl. des Subgruppenmerkmals „Typ des Multiplen Myeloms“ und „Refraktär gegenüber Proteasom-Inhibitor“ festgestellt.

Hinsichtlich des Merkmals „Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose“ ist der Effekt für Patienten sowohl mit der Merkmalsausprägung „IgG“ als auch mit der Merkmalsausprägung „Nicht-IgG“ gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation. Während der Effekt der Merkmalsausprägung „IgG“ (Typ des Multiplen Myeloms bei Diagnose) das Signifikanzniveau von 0,05 nicht erreicht, wird es beim Effekt der Merkmalsausprägung „Nicht-IgG“ (Typ des Multiplen Myeloms) erreicht.

Hinsichtlich des Merkmals „Refraktär gegenüber Proteasom-Inhibitor“ ist der Effekt für Patienten mit der Merkmalsausprägung „Ja“ als auch mit der Merkmalsausprägung „Nein“ gleichgerichtet wie in der Gesamtpopulation. Der Effekt der Ausprägung „Nein“ (Refraktär gegenüber Proteasom-Inhibitor) erreicht das Signifikanzniveau von 0,05.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang 4-G berichtet.

Die detaillierten Ergebnisse aller Subgruppenanalysen ohne statistisch signifikanten Interaktionsterm ($p \geq 0,05$) sind ebenfalls Anhang 4-G zu entnehmen.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Eine Meta-Analyse ist nicht möglich, da nur eine RCT (ICARIA-MM) zur Bewertung zur Verfügung steht.

Es gibt über alle Endpunkte verteilt nur vereinzelte Subgruppeneffekte, die keine Auswirkung auf die Ableitung des Zusatznutzen haben, und diese Subgruppeneffekte treten weder in einer ungewöhnlichen Häufigkeit noch in einem medizinischen oder statistischen Zusammenhang auf, so dass eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung nicht sinnvoll ist.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Tabelle 4-133: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Verfügbare Quellen		
	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen (ja/nein [Zitat])
ICARIA-MM	ja (Sanofi 2019)	ja (ClinicalTrialsGov 2021; EU-CTR 2016; WHO ICTRP 2021)	ja (Attal 2019; Dimopoulos 2021; EU-CTR 2016)

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers

- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-134: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-135: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-136: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-137: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-138: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-139: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-140: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-141: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-142: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-143: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-144: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

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

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

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.

Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ist gemäß Fachinformation indiziert zur Behandlung des rezidivierten und refraktären MM bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor (PI), erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten (Sanofi 2021b). Als zVT für Isatuximab im oben genannten Anwendungsgebiet wurden vom G-BA in seiner Sitzung am 22. September 2020 im Unterausschuss Arzneimittel mit Schreiben vom 19. Oktober 2020 die folgenden Kombinationstherapien festgelegt (G-BA 2020a):

- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder
- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason oder
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder
- Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason oder
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens von Isatuximab im Anwendungsgebiet liegt mit der Studie ICARIA-MM eine offene, multizentrische, multinationale, randomisierte, parallele, 2-armige Phase-III-Studie vor. In dieser Zulassungsstudie werden Wirksamkeit und Verträglichkeit der Dreifachkombination Isatuximab mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber der Zweifachkombination Pomalidomid und Dexamethason in erwachsenen Patienten mit einer dokumentierten Diagnose eines rezidivierten und refraktären MM mit Nachweis einer messbaren Krankheit verglichen. Der aktive Kontrollarm der Studie, Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason, erfüllt die Voraussetzungen für die durch den G-BA im Unterausschuss am 22.10.2020 festgesetzten zVT. Damit liegt für Isatuximab im vorliegenden Anwendungsgebiet für den Nachweis des Zusatznutzen von Isatuximab gegenüber der zVT eine hochwertige direktvergleichende randomisierte kontrollierte Studie vor.

Nachfolgend wird die Aussagekraft der Nachweise des Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason dargelegt.

Die Studie ICARIA-MM entspricht nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (G-BA 2020b). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist insgesamt als niedrig einzustufen. Die Randomisierung wurde adäquat durchgeführt und die Gruppenzuteilung erfolgte über ein verdecktes computergeneriertes zentralisiertes Randomisierungssystem (IRT). Die statistischen Methoden entsprechen den Methoden einer Überlebenszeitanalyse und werden mit den entsprechenden Effektschätzern dargestellt (HR, Kaplan-Meier-Kurve). Die Ergebnisdarstellung gibt keinen Anlass zur Vermutung, dass Ergebnisse selektiv berichtet werden. Für alle Effektschätzer sind die zugehörigen KI dargestellt, auch für statistisch nicht signifikante Ergebnisse. Die Subgruppenanalysen wurden a priori definiert und gemäß den festgelegten Termini ausgewertet und umfassend dargestellt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP präspezifiziert waren oder - wie bei den Sicherheitsendpunkten und den Subgruppenanalysen - gemäß Verfahrensordnung des G-BA berichtet sind. Für die Ableitung des Zusatznutzens von Isatuximab wurde der primäre Datenschnitt der ICARIA-MM-Studie vom 11. Oktober 2018 (Wirksamkeitsendpunkte) bzw. vom 22. November 2018 (Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit) herangezogen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS ist als niedrig einzustufen, da er auf Grund seines Charakters subjektiven Einflüssen entzogen ist. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, in die alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Zudem handelt es sich um einen patientenrelevanten Endpunkt, welcher i.d.R. ein herausragendes Therapieziel darstellt und als gesicherter patientenrelevanter Endpunkt gilt (IQWiG 2020).

Für den Endpunkt PFS zeigt sich ein ebenfalls niedriges Verzerrungspotenzial, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde (IMWG-Kriterien) und die Bewertung durch ein IRC erfolgte. Eine Einflussnahme des Patienten oder des Arztes auf das Ergebnis aufgrund der Kenntnis über die Behandlung kann ausgeschlossen werden, da das Vorliegen einer Progression, der ersten Komponente des Endpunkts PFS, von einem verblindeten IRC bewertet wurde. Die zweite Komponente des Endpunkts PFS, Todesfälle, sind - wie im Abschnitt zu Gesamtüberleben beschrieben - subjektiver Einflussnahme entzogen. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann weiterhin ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im statistischen Analyseplan definiert waren. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, in die alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Zur Bewertung des Einflusses der Behandlung auf die Krankheitssymptome und die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Ergebnisse von drei validierten und patientenrelevanten Fragebögen vor. Zwei der Fragebögen – der EORTC QLQ-C30 und der

EQ-5D-VAS - sind in vielen onkologischen Studien eingesetzte, etablierte Fragebögen. Zusätzlich wurde der EORTC QLQ-MY20, ein ebenfalls etablierter, MM-spezifischer Fragebogen verwendet. Die Rücklaufquoten aller eingesetzten Fragebögen lagen zu Therapieende bei über 70 % und der Rücklauf bei Patienten, die noch zu diesem Zeitpunkt unter Behandlung waren lag bei über 80 %. Somit kann eine Verzerrung über die fehlenden Fragebögen als geringfügig angesehen werden und bei der Bestimmung der Aussagekraft der Endpunkte zur Krankheitssymptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vernachlässigt werden. Auch konnten keine weiteren Aspekte identifiziert werden, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotenzial durch die Operationalisierung oder Auswertung der Fragebögen hinweisen würden. Es besteht jedoch ein Risiko für die Beeinflussung des Ergebnisses durch das Wissen des Patienten um die Behandlung, da die Studie in einem offenen Studiendesign durchgeführt wurde. Wie in Modul 4.3 im Abschnitt zu den jeweiligen Fragebögen beschrieben, ergibt sich dadurch insgesamt auf Ebene der einzelnen Fragebögen ein erhöhtes Verzerrungspotenzial. Da zur Beurteilung der Krankheitssymptome und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten die Ergebnisse von insgesamt drei unabhängigen Fragebögen vorliegen, werden diese für den Nachweis des Zusatznutzen von Isatuximab gegenüber der zVT berücksichtigt. Bei der Bewertung der Aussagekraft sollte auch berücksichtigt werden, ob die Ergebnisse für Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität über die Fragebögen hinweg gleichgerichtet sind.

Für die Endpunkte SUE, UE, die zum Therapieabbruch führen, UE mit CTCAE Grad ≥ 3 liegt ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, da eine Beeinflussung hinsichtlich des Ergebnisses des Endpunkts auch bei offenem Studiendesign durch das Wissen um die Behandlung weder durch den Patient noch durch den Arzt zu erwarten ist. Da in der Studie ICARIA-MM Isatuximab als Teil einer Dreifachkombination mit einer Zweifachkombination verglichen wird, ist darüber hinaus auch davon auszugehen, dass jegliche dennoch auftretende Verzerrung, die sich aus dem Wissen um die Behandlung ergeben kann, zuungunsten der Dreifachkombination erfolgt. Die Endpunkte wurden unter Anwendung definierter objektiver Kriterien erhoben. Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, in die alle randomisierten Patienten aufgenommen wurden, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Es lagen auch keine sonstigen Aspekte für ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Für alle Effektschätzer sind die zugehörigen KI dargestellt, auch für statistisch nicht signifikante Ergebnisse. Die Ergebnisdarstellung gibt keinen Anlass zur Vermutung, dass Ergebnisse selektiv berichtet werden. Es kann daher von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden.

Anhand einer bibliografischen Literaturrecherche (Stand 01.03.2021) einer Recherche in Studienregistern (Stand 01.03.2021) sowie einer Sichtung der Studien des pharmazeutischen Unternehmers (Stand 01.03.2021) wurde gewährleistet, dass jedwede adäquate Evidenz in die Beurteilung eines Zusatznutzens einfließt und sichergestellt ist, dass keine Daten aus abgebrochenen Studien vorliegen, die einen Einfluss auf die Evidenz haben könnten.

Die Kriterien, welche in der EMA-Guidance „Points to consider on application with 1. Meta-analyses; 2. One pivotal study“ festgelegt sind, können, durch die Erteilung einer Zulassung auf

Basis einer Phase-III-Studie, als gegeben betrachtet werden (EMA 2001). Damit erfüllt die Studie ICARIA-MM die Anforderungen der EMA vollumfänglich und rechtfertigt eine Berücksichtigung in der Kategorie „hohe Ergebnissicherheit“. Durch die Verfügbarkeit einer RCT mit Evidenzgrad 1b für den Nachweis eines Zusatznutzens sind somit die Kriterien für die Ergebnissicherheit „Hinweis“ erfüllt.

Für die Aussagen zum Zusatznutzen von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären MM bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen PI, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, wird basierend auf den im Dossier vorgelegten Daten bezüglich der Aussagekraft und Ergebnissicherheit der Status eines Hinweises beansprucht.

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 Bewertung des medizinischen Zusatznutzens erfolgt unter Anwendung der Kriterien der AM-NutzenV für die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (BMJV 2017).

Die Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären MM bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen PI, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, erfolgt auf Basis der offenen, multizentrischen, multinationalen, randomisierten, parallelen, 2-armigen Phase-III-Studie ICARIA-MM. Da die Studie ICARIA-MM Isatuximab in der Dreifachkombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber der Zweifachkombination Pomalidomid und Dexamethason untersucht, liegt für den Nachweis des Zusatznutzens von Isatuximab gegenüber der zVT eine hochwertige randomisierte, kontrollierte Studie vor.

Dabei wird der Zusatznutzen anhand des Vorteils der von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason in allen patientenrelevanten Zusatznutzenkategorien - Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit - betrachtet.

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung sind zwei Datenschnitte der ICARIA-MM-Studie verfügbar.

Tabelle 4-F: Verfügbare Datenschnitte der ICARIA-MM Studie

Datum des Datenschnitts	Bezeichnung des Datenschnitts	Berichtete Endpunkte	Darstellung im Dossier
11.10.2018 bzw. 22.11.2018	Erste Zwischenanalyse der Wirksamkeitsendpunkte und der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit	<ul style="list-style-type: none"> Wirksamkeitsendpunkte (11.10.2018) Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit (22.11.2018) 	Die Ergebnisse werden zur Bewertung des Zusatznutzens von Isatuximab herangezogen.
01.10.2020	Zweite Zwischenanalyse zum Gesamtüberleben nach Erreichen von 90 % der Ereignisse	<ul style="list-style-type: none"> Endpunkt Gesamtüberleben Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit 	Die Ergebnisse werden nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Isatuximab herangezogen. Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt in Anhang 4-G.

Die Zulassung von Isatuximab erfolgte auf Basis des Studienberichts und der a priori im Studienplan definierten Datenschnitte als auch aller Datenschnitte, die durch Zulassungsbehörden im Rahmen der Zulassung gefordert wurden. Zur Bewertung des Zusatznutzens von Isatuximab wurde deshalb der primäre Datenschnitt der ICARIA-MM-

Studie vom 11. Oktober 2018 (Wirksamkeitsendpunkte) bzw. vom 22. November 2018 (Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit) herangezogen, der ein umfassendes Datenset aller für die Nutzenbewertung relevanten Dimensionen enthält. Darüber hinaus wurde eine zweite Zwischenanalyse zum Gesamtüberleben nach Erreichen von 90 % (198 Ereignisse) der Ereignisse mit Datenschnitt vom 1. Oktober 2020 durchgeführt. Da der zweite Datenschnitt ausschließlich Ergebnisse des Endpunktes Gesamtüberleben und der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit berichtet sowie von der Zulassungsbehörde im Rahmen der Zulassung nicht angefragt wurde, wird er nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Aus Vollständigkeitsgründen werden die Ergebnisse des zweiten Datenschnitts in Anhang 4-G berichtet.

Zur Ableitung des Zusatznutzen liegt für die Kategorie Mortalität der patientenrelevante Endpunkt OS vor. Der auf den Endpunkt OS ausgerichtete finale Datenschnitt wird für die ICARIA-MM Studie per Studienprotokoll erst durchgeführt, wenn 220 Ereignisse eingetreten sind. Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts lagen 45 % der notwendigen Anzahl an Ereignissen vor (99 von 220).

Zur Ableitung des Zusatznutzens der Dreifachkombination Isatuximab, Pomalidomid und Dexamethason in der Kategorie Morbidität werden zum einen der primäre Studienendpunkt der ICARIA-MM Studie, das PFS, herangezogen und zum anderen die Auswertung der Symptomskalen von zwei validierten und patientenrelevanten Fragebögen, dem EORTC QLQ-C30 und dem MM-spezifischen EORTC QLQ-MY20, betrachtet. PFS ist ein in vielen Verfahren kontrovers diskutierter Endpunkt, der jedoch, wie bereits in Abschnitt 4.2.5.2 dargestellt, als unmittelbar und direkt patientenrelevant zu betrachten ist. Die Relevanz eines progressionsfreien Zeitraums, der einen für den an MM erkrankten Patienten direkt erlebbaren Erfolg der Therapie darstellt und somit die mit einer in den meisten Fällen tödlich verlaufenden Erkrankung einhergehenden Ängste zumindest zeitweise lindert, wurde in Abschnitt 4.2.5.2 ebenfalls ausführlich erläutert. Darüber hinaus ist PFS als primärer Studienendpunkt der ICARIA-MM Studie entsprechend definiert und der vorliegende Datenschnitt ist spezifisch zum Nachweis eines patientenrelevanten Vorteils der Dreifachkombination gegenüber der Zweifachkombination ausgelegt.

Zur Ableitung des Zusatznutzens in der patientenrelevanten Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Skalen aus insgesamt drei Fragebögen vor. Dabei werden zum einen die Lebensqualitätsskalen des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 und des MM-spezifischen Fragebogens EORTC-QLQ-MY20 betrachtet und zum anderen wird der EQ-5D-VAS berücksichtigt. Alle drei Fragebögen sind patientenberichtet und geben direkt die subjektiv empfundene Verschlechterung oder Erleichterung der Symptome und den entsprechenden Einfluss auf die patientenindividuelle Lebensqualität wieder.

Bei der Beurteilung des Zusatznutzens von Isatuximab in der Dreifachkombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber der Zweifachkombination Pomalidomid und Dexamethason werden die Endpunkte zur Verträglichkeit entsprechend ihrer Relevanz gewichtet betrachtet. Da die Gesamtbeobachtungszeiten für die Verträglichkeitsendpunkte

zwischen den einzelnen Therapiearmen der ICARIA-MM Studie unterschiedlich waren, basiert die Beurteilung des Zusatznutzens auf den Ereigniszeitanalysen.

Die höchste Patientenrelevanz wird dabei den Endpunkten SUE, UE mit CTCAE Grad ≥ 3 und UE, die zum Therapieabbruch führen, beigemessen. Diese Endpunkte beinhalten zum einen die hinsichtlich der Verträglichkeit gravierendsten Ereignisse und haben zum anderen die schwerwiegendsten Auswirkungen auf den weiteren Therapieverlauf. Die AESI, UE mit CTCAE Grad 3-4 auf Ebene der SOC und PT, die SUE auf Ebene der SOC und PT und die UE, die zum Therapieabbruch führen, nach SOC und PT, werden im Einklang mit den Vorgaben der Formatvorlage vollständig berichtet. Jedoch werden diese Endpunktkategorien für die Ableitung des Zusatznutzens als nachrangig gegenüber den drei zuvor genannten Endpunkten zu Sicherheit und Verträglichkeit betrachtet. Die Entscheidung zu diesem Vorgehen basiert auf folgenden Kriterien:

- 1) Alle Ereignisse unter den AESI, „UE mit CTCAE Grad 3-4 auf Ebene der SOC und PT“ und die „SUE auf Ebene der SOC und PT“ wurden bereits im Rahmen der Endpunkte SUE, UE mit CTCAE Grad ≥ 3 und UE, die zum Therapieabbruch führen, vollinhaltlich erfasst. Eine gleichwertige Berücksichtigung aller Kategorien würde eine doppelte Zählung der Ereignisse nach sich ziehen.
- 2) Zusätzlich berücksichtigen die Endpunkte SUE, UE mit CTCAE Grad ≥ 3 und UE, die zum Therapieabbruch führen, auch Ereignisse, die nur vereinzelt im Rahmen der Studie auftraten.

Daher werden die Endpunkte AESI, UE mit CTCAE Grad 3-4 auf Ebene der SOC und PT, die SUE auf Ebene der SOC und PT und die UE, die zum Therapieabbruch führen, nach SOC und PT als qualifizierende supportive Darstellung der Endpunkte SUE, UE mit CTCAE Grad ≥ 3 und UE, die zum Therapieabbruch führen, betrachtet und lediglich dann für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, wenn diese widersprüchlich zu den Ergebnissen der Endpunkte SUE, UE mit CTCAE Grad ≥ 3 und UE, die zum Therapieabbruch führen, ausfallen.

Tabelle 4-145: Ausmaß des Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason vs. Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason auf Endpunktebene

	Effektschätzer [95 %-KI] / mediane Zeit bis zum Ereignis Isatuximab + Pomalidomid und Dexamethason vs. zVT / Ergebnissicherheit	Ableitung des Ausmaßes
Mortalität		
OS	HR=0,69 [0,46; 1,02] Median nicht erreicht Ergebnissicherheit: Hinweis	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Morbidität		
PFS (IRC)	HR=0,60 [0,44; 0,81] 11,5 vs. 6,5 Monate Ergebnissicherheit: Hinweis	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
EORTC QLQ-C30		
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (MCID ≥ 10 Punkte)		
Obstipation	HR=0,72 [0,53; 0,99] 8,05 vs. 4,27 Monate Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen mit Ausmaß gering
Diarrhö	HR=1,51 [1,04; 2,20] 13,01 Monate vs. Median nicht erreicht Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Geringerer Nutzen
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (MCID ≥ 10 Punkte)		
Diarrhö	HR=0,41 [0,18; 0,90] Median nicht erreicht Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
Schmerzen	HR=0,61 [0,39; 0,95] Median nicht erreicht Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen mit Ausmaß gering
Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (MCID ≥ 10 Punkte)		
Rollenfunktion	HR=0,50 [0,33; 0,76] Median nicht erreicht Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
Allgemeiner Gesundheitszustand	HR=0,65 [0,43; 0,96] Median nicht erreicht Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen mit Ausmaß gering
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung (MCID ≥ 10 Punkte)		

	Effektschätzer [95 %-KI] / mediane Zeit bis zum Ereignis Isatuximab + Pomalidomid und Dexamethason vs. zVT / Ergebnissicherheit	Ableitung des Ausmaßes
Physisches Empfinden	HR=1,63 [1,10; 2,43] Median nicht erreicht Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen mit Ausmaß gering
Verträglichkeit		
Jegliche UE	HR=1,41 [1,12; 1,77] 0,20 vs. 0,33 Monate Ergebnissicherheit: Hinweis	Kein Zusatznutzen
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	HR=1,52 [1,17; 1,96] 0,85 vs. 1,63 Monate Ergebnissicherheit: Hinweis	Geringerer Nutzen
SUE	HR=1,19 [0,88; 1,60] 6,28 vs. 6,57 Monate Ergebnissicherheit: Hinweis	Kein Zusatznutzen
UE, die zum Therapieabbruch führen	HR=0,53 [0,25; 1,11] Median nicht erreicht Ergebnissicherheit: Hinweis	Kein Zusatznutzen
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; N: number (Anzahl); NE: not estimable (nicht berechenbar); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie		

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt für alle Patienten auf Basis der Gesamtpopulation (Hauptanalyse). Zwar werden Subgruppeneffekte gemäß den Vorgaben in der Verfahrensordnung des G-BA in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt, jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Hinsichtlich der Subgruppenanalysen konnten keine eindeutigen Tendenzen festgestellt werden und es kann nicht abschließend bestimmt werden, ob es sich bei den Subgruppeneffekten um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein falsch positives Ergebnis des Interaktionstests handelt.

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Für den Wirksamkeitsendpunkt OS zeigte sich in der betrachteten Population der erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem MM, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen PI, erhalten haben und unter der letzten Therapie

eine Krankheitsprogression zeigten, eine deutliche positive Tendenz für Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason. Mit einer HR von 0,69 (95 %-KI [0,46; 1,02]) verfehlt die Dreifachkombination im vorliegenden Datenschnitt vom 11. Oktober 2018, dessen Zeitpunkt durch das Erreichen der notwendigen Anzahl an von 205 Ereignissen für PFS, den primären Endpunkt der Studie, bestimmt wurde, nur knapp die Schwelle der statistischen Signifikanz, obwohl erst 99 Todesfälle beobachtet wurden. Dies entspricht lediglich 45 % der zuvor errechneten 220 Ereignisse für das Erreichen einer Power von 80 %. Zudem wurde angesichts dieser hohen Wirksamkeit hinsichtlich des Gesamtüberlebens, sowohl bei der Behandlung mit Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason als auch der Behandlung im Kontrollarm mit Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason, zum primären Datenschnitt in keinem der beiden Studienarme der Median erreicht. Des Weiteren muss berücksichtigt werden, dass für die Patienten im Kontrollarm (Pd) als Nachfolgetherapie nach Progression auch eine Anti-CD38-Therapie in Frage kam (54,2 % der Patienten im Pd-Arm, 10,0 % der Patienten im IPd-Arm erhielten Daratumumab als Nachfolgetherapie). Vor diesem Hintergrund einer mehr als 50% anti-CD38 mAb cross-over Rate im Kontrollarm ist es umso bemerkenswerter, dass die vorliegenden Ergebnisse deutlich auf eine Überlegenheit der Dreifachkombination hinsichtlich des Gesamtüberlebens hinweisen. Die Ergebnisse der zweiten Zwischenanalyse nach dem Erreichen von 90 % der Ereignisse für OS (198 Ereignisse) bestätigen den positiven OS-Trend zugunsten der Dreifachkombination mit Isatuximab aus der ersten Zwischenauswertung. Darüber hinaus wird bei der zweiten Zwischenanalyse der Median der Überlebenszeit erreicht. Es zeigt sich ein Unterschied von 6,9 Monaten zwischen den Behandlungsarmen (24,57 Monaten unter IPd gegenüber 17,71 Monaten unter Pd). Da der zweite Datenschnitt ausschließlich Ergebnisse des Endpunktes Gesamtüberleben und der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit berichtet sowie von der Zulassungsbehörde im Rahmen der Zulassung nicht angefragt wurde, wird er nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

In der Subgruppe der Patienten mit einem existierendem Plasmozytom zu Baseline, welches für die betroffenen Patienten mit einer deutlich schlechteren Prognose einhergeht, zeigt sich ebenfalls eine Überlegenheit der Dreifachkombination gegenüber der Zweifachkombination im OS. Für Patienten mit einem existierendem Plasmozytom zu Baseline liegt die HR bei 0,21 (95 %-KI [0,06; 0,71]). Dieser Effekt ist insbesondere deshalb erwähnenswert, da bei dieser Patientengruppe nachfolgende Therapien selten Einfluss zeigen und die Überlebenszeiten sehr gering sind. Da es sich beim Plasmozytom um eine seltene Manifestation beim MM handelt, basiert diese Subgruppenanalyse allerdings auf sehr wenigen Patienten. Daher erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der Gesamtpopulation. Zusammenfassend ergibt sich somit für die Dimension Mortalität ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** aufgrund der positiven Tendenz und unterstützenden Subgruppenanalysen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

In der Hauptanalyse des Endpunkts PFS auf Basis des IRC der ICARIA-MM Studie zeigte sich ein absoluter Vorteil von 5 Monaten im medianen PFS zugunsten von Isatuximab in

Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (11,5 Monate) gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (6,5 Monate). Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zeigte im Vergleich zu Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für eine Progression oder Tod (HR = 0,60; 95 %-KI [0,44; 0,81]). Die Robustheit des Ergebnisses der Hauptanalyse wird mit Verweis auf die Analyse der TTP (HR = 0,57; 95 %-KI [0,41; 0,80] und auf den Abschnitt 4.3.1.3.1.4 (Therapieansprechen) durch die Analysen der ORR (RR = 1,72; 95 %-KI [1,34; 2,21]) und der TT1R (HR = 1,86; 95 %-KI [1,33; 2,61]) gestützt. Aufgrund ihres Ausmaßes werden die Vorteile hinsichtlich des PFS eigenständig betrachtet und als eigene patientenrelevante Kategorie bei der Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Insgesamt zeigte sich somit für den patientenrelevanten Endpunkt PFS eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit auch gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen

Für die Ableitung des Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason bezüglich der Auswirkung der Behandlung auf die Krankheitssymptome (gemessen über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30) konnten mehrere statistisch signifikante und patientenrelevante Ergebnisse hinsichtlich der Verzögerung der Verschlechterung der Symptomatik nachgewiesen werden. Die Betrachtung der Auswirkung der Behandlung auf die Krankheitssymptomatik umfasste dabei sowohl wie schnell eine patientenrelevante Verschlechterung oder Verbesserung eintritt (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung oder Verbesserung) als auch wie schnell es zu einer anhaltenden Veränderung kommt (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung oder Verbesserung).

Die Symptomatik der Obstipation verschlechterte sich erstmalig erst später und seltener für Patienten unter Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason verglichen mit Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (HR = 0,72; 95 %-KI [0,53; 0,99]).

Die Krankheitssymptomatik der Diarrhö verschlechterte sich erstmalig bei Patienten unter Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason schneller als bei Patienten unter Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (HR = 1,51; 95 %-KI [1,04; 2,20]), jedoch verzögerte sich für Patienten unter Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason die dauerhafte Verschlechterung dieser Symptomatik im Vergleich zu Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (HR = 0,41; 95 %-KI [0,18; 0,90]).

Die Symptomatik der Schmerzen verschlechterte sich für Patienten unter Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason erst später anhaltend als für Patienten unter Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (HR = 0,61, 95% KI [0,39; 0,95]). Das heißt unter IPd trat eine dauerhafte Verschlechterung der Schmerzen erst später auf.

Für die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik liegen mehrere Subgruppeneffekte vor, von denen einige zugunsten und einige zuungunsten von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ausfallen. Eine eindeutige Tendenz hinsichtlich der

Subgruppenanalysen kann jedoch nicht festgestellt werden, so dass die Ableitung des Zusatznutzens für alle Patienten über die Hauptanalysen erfolgt, wobei die Subgruppeneffekte bei der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzen für Krankheitssymptomatik berücksichtigt werden.

Insgesamt zeigte sich somit für die patientenrelevanten Endpunkte EORTC QLQ-C30 hinsichtlich der Krankheitssymptome eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit auch gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 AM-NutzenV ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen

Bei der Betrachtung der Skalen, die zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen werden (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30), finden sich vergleichbare Ergebnisse. Es konnten statistisch signifikante und patientenrelevante Ergebnisse sowohl hinsichtlich der Verzögerung der Verschlechterung als auch der Beschleunigung der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugunsten von Isatuximab nachgewiesen werden.

Bei Patienten unter Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason verzögerte sich die dauerhafte Verschlechterung des Rollenverständnisses (HR = 0,50; 95 %-KI [0,33; 0,76]) und trat erst später ein gegenüber Patienten unter Pomalidomid und Dexamethason.

Eine dauerhafte Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes trat bei Patienten unter Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason erst später ein als bei Patienten unter Pomalidomid und Dexamethason (HR = 0,65, 95%-KI [0,43; 0,96]).

Dagegen trat eine erstmalige Verbesserung des physischen Empfindens bei Patienten unter Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason schneller auf als bei Patienten unter Pomalidomid und Dexamethason (HR = 1,63; 95 %-KI [1,10; 2,43]).

Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen mehrere Subgruppeneffekte vor, von denen einige zugunsten und einige zuungunsten von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ausfallen. Eine eindeutige Tendenz hinsichtlich der Subgruppenanalysen kann jedoch nicht festgestellt werden, so dass die Ableitung des Zusatznutzens für alle Patienten über die Hauptanalysen erfolgt, wobei die Subgruppeneffekte bei der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzen für gesundheitsbezogene Lebensqualität berücksichtigt werden.

In den aktuellen Nutzenbewertungsverfahren zum Multiplen Myelom wird der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität neben der Verlängerung der Überlebenszeit insbesondere in den späteren Therapielinien als ein herausragendes Therapieziel seitens der Fachgesellschaften anerkannt (G-BA 2021). Patienten unter Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zeigten nicht nur ein signifikant späteres Auftreten einer

Verschlechterung, sondern auch ein signifikant früheres Auftreten einer Verbesserung in der Lebensqualität als unter Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason. Insgesamt zeigte sich somit für die patientenrelevanten Endpunkte EORTC QLQ-C30 hinsichtlich gesundheitsbezogener Lebensqualität eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie deutliche Verbesserung des therapierlevanten Nutzens und damit auch gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 AM-NutzenV ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die Ergebnisse zur Analyse der Verträglichkeit ergaben für die beiden Kategorien mit der höchsten beigemessenen Patientenrelevanz, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führen, weder einen geringeren noch größeren Nutzen von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason. Die zusätzliche Betrachtung der UE Kategorien schwere UE mit CTCAE Grad ≥ 3 weist einen Nachteil für Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason auf (HR = 1,52; 95 %-KI [1,17; 1,96]). Es sind keine AESI aufgetreten, welche die Kriterien (Schwellenwerte) zur Darstellung erfüllen, weshalb diese nicht separat berichtet werden. Der wesentliche Unterschied zwischen der Dreifachkombination und der Zweifachkombination ist ein höherer Anteil an UE mit CTCAE Grad 3-4 des Blutes und Lymphsystems (SOC), insbesondere Neutropenie (PT) sowie Febriler Neutropenie (PT) und Thrombozytopenie (PT), sowie ein höherer Anteil an Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC). Hierbei gilt es jedoch zu beachten, dass der Anteil der Patienten mit einer Thrombozytopenie (PT) als UE mit CTCAE Grad 3-4 zwischen beiden Armen sehr ausgeglichen ist (n = 18/149 (12,1 %) im Pd-Arm und n = 19/152 (12,5 %) im IPd-Arm). Die zusätzliche Betrachtung der jeglichen UE weist einen Nachteil für Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason auf (HR = 1,41; 95 %-KI [1,12; 1,77]). Bei der Betrachtung jeglicher UE muss jedoch beachtet werden, dass die Auswertung alle UE unabhängig von ihrem Schweregrad berücksichtigt. Das heißt, dass in die Auswertung auch UE miteingehen, die nicht als patientenrelevant betrachtet werden. Jegliche UE werden daher nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens sind zudem zwei weitere Umstände zu berücksichtigen. Zum einen ist bei einem Vergleich einer Dreifachkombination gegenüber einer Zweifachkombination eine größere Häufigkeit von Nebenwirkungen bei Patienten unter der Dreifachkombination zu erwarten und zum anderen war die Abbruchrate aufgrund von UEs unter Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason mit 7,2 % deutlich niedriger als unter Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason mit 12,8 %. In der dazugehörigen Ereigniszeitanalyse zeigt sich mit einer HR von 0,53 (95 %-KI [0,25; 1,11]) eine klare positive Tendenz. Dies weist daraufhin, dass Behandler und Patienten die Vorteile der Behandlung und die Verringerung der Krankheitslast höher einschätzen als die Belastung durch die auftretenden, aber behandelbaren, Nebenwirkungen. Unter Berücksichtigung der behandelbaren Natur der Nebenwirkungen wird in der Gesamtbetrachtung der Kategorie Sicherheit und Verträglichkeit daher insgesamt ein **Hinweis für einen geringeren Nutzen** abgeleitet.

Gesamtschau

Unter Berücksichtigung der therapeutischen Bedeutung der für den Wirksamkeitsendpunkt OS gezeigten positiven Tendenz in der Überlebenszeitverlängerung, des beträchtlich verlängerten Progressionsfreien Überlebens, der erheblich verlängerten Zeit bis zur Progression, einem höheren Anteil an von der Behandlung profitierenden Patienten mit kompletter Remission, sowie der zum Teil beträchtlichen Vorteile in den Bereichen Morbidität und dem Erhalt sowie der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ergibt sich in der Gesamtschau mit dem insgesamt vorhersehbaren und beherrschbaren Verträglichkeitsprofil, bei dem auch UE mit CTCAE Grad 3-4 nicht zum vermehrten Therapieabbruch führen, für Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber der zVT Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen, basierend auf den Ergebnissen des direkten Vergleichs mit Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason.

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 4-146: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
SARCLISA® ist in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms (MM) bei Erwachsenen indiziert, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor (PI), erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	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 nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

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 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE)

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ 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.

(Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) 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.

4.6 Referenzliste

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

1. Aaronson N. K., Ahmedzai S., Bergman B. et al. 1993. *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in*

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- international clinical trials in oncology*. Journal of the National Cancer Institute 85 (5), S. 365–376.
2. Ahmadzadeh A., Yekaninejad M. S., Saffari M. et al. 2016. *Reliability and Validity of an Iranian Version of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Patients with Multiple Myeloma: the EORTC QLQ-MY20*. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP 17 (1), S. 255–259.
 3. Attal M., Richardson P. G., Rajkumar S. V. et al. 2019. *Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study*. Lancet (London, England) 394 (10214), S. 2096–2107.
 4. Bladé J., Samson D., Reece D. et al. 1998. *Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation*. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. British journal of haematology 102 (5), S. 1115–1123.
 5. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV) 2017. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV*. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/>, abgerufen am: 19.02.2019.
 6. ClinicalTrialsGov 2021. *Multinational Clinical Study Comparing Isatuximab, Pomalidomide, and Dexamethasone to Pomalidomide and Dexamethasone in Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Patients*. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02990338>, abgerufen am: 01.03.2021.
 7. Cocks K., Cohen D., Wisloff F. et al. 2007. *An international field study of the reliability and validity of a disease-specific questionnaire module (the QLQ-MY20) in assessing the quality of life of patients with multiple myeloma*. European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 43 (11), S. 1670–1678.
 8. Cocks K., King M. T., Velikova G. et al. 2011. *Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*. Journal of clinical oncology 29 (1), S. 89–96.
 9. Despiegel N., Touboul C., Flinois A. et al. 2019. *Health-Related Quality of Life of Patients With Multiple Myeloma Treated in Routine Clinical Practice in France*. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia 19 (1), S. e13-e28.
 10. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2018. *Multiples Myelom - Leitlinie: ICD10: C90.0 Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen*. Verfügbar

unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html>, abgerufen am: 12.12.2018.

11. Dimopoulos M. A., LeLeu X., Moreau P. et al. 2021. *Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients with renal impairment: ICARIA-MM subgroup analysis*. *Leukemia* 35 (2), S. 562–572.
12. Dimopoulos M. A., Moreau P., Palumbo A. et al. 2016. *Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study*. *The Lancet Oncology* 17 (1), S. 27–38.
13. Enzmann H. und Broich K. 2013. *Krebs - alles ganz anders? Besonderheiten onkologischer Arzneimittel aus Sicht der Arzneimittelzulassung*. IQWiG Herbst-Symposium 2012 107 (2), S. 120–128.
14. Espinoza-Zamora J. R., Portilla-Espinosa C. M., Labardini-Mendez J. R. et al. 2015. *Quality of life in multiple myeloma: clinical validation of the Mexican-Spanish version of the QLQ-MY20 instrument*. *Annals of hematology* 94 (6), S. 1017–1024.
15. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) 2016. *A Phase 3 Randomized, Open-label, Multicenter Study Comparing Isatuximab (SAR650984) in Combination with Pomalidomide and Low-dose Dexamethasone versus Pomalidomide and Low-dose Dexamethasone in Pa*. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003097-41, abgerufen am: 01.03.2021.
16. European Medicines Agency (EMA) 2001. *Points to consider on application with 1. Meta-Analyses; 2. One Pivotal Study*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-consider-application-1meta-analyses-2one-pivotal-study_en.pdf, abgerufen am: 11.02.2021.
17. European Medicines Agency (EMA) 2012a. *Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision on the anticancer guideline: EMA/768937/2012*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf, abgerufen am: 28.06.2018.
18. European Medicines Agency (EMA) 2012b. *Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in am: EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf, abgerufen am: 02.03.2019.
19. European Medicines Agency (EMA) 2016. *Assessment report NINLARO: EMA/CHMP/594718/2016*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/ninlaro-epar-public-assessment-report_en.pdf, abgerufen am: 05.03.2019.
20. European Medicines Agency (EMA) 2017. *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: EMA/CHMP/205/95 Rev.5*. Verfügbar unter:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf, abgerufen am: 28.06.2018.

21. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 2010. *European Organization for Research and Treatment of Cancer 30-item core quality of life questionnaire (EORTC QLQ C-30)*. Verfügbar unter: <http://groups.eortc.be/qol/eortc-qlq-c30>, abgerufen am: 04.03.2019.
22. EuroQol group 2015. *EQ-5D-5L User Guide*. Verfügbar unter: https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-5L_UserGuide_2015.pdf, abgerufen am: 05.03.2019.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016a. *Nutzenbewertung Dossierbewertung für Orphan Drugs Panobinostat 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: Panobinostat*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1152/2015-D-180_Nutzenbewertung-GBA_Panobinostat.pdf, abgerufen am: 11.03.2019.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016b. *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: Carfilzomib*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1651/2016-08-01_Nutzenbewertung_G-BA_Carfilzomib_nAWG-D-255.pdf, abgerufen am: 05.03.2019.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017a. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ixazomib*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2994/2017-07-06_AM-RL-XII_Ixazomib_D-272_BAnz.pdf, abgerufen am: 17.12.2018.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ixazomib*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4454/2017-07-06_AM-RL-XII_Ixazomib_D-272_TrG.pdf, abgerufen am: 11.03.2019.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018a. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3222/2018-02-15_AM-RL_XII_Daratumumab_D-310_BAnz.pdf, abgerufen am: 14.12.2020.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen*

- Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4802/2018-02-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-302_TrG.pdf, abgerufen am: 11.03.2019.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018c. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4804/2018-02-15_AM-RL-XII_Daratumumab_D-310_TrG.pdf, abgerufen am: 11.03.2019.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020a. *Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2020-B-254-z*. Data on file.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020b. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2323/VerfO_2020-07-16_iK-2020-12-16.pdf, abgerufen am: 02.02.2021.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. *Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V - hier: Wirkstoff Belantamab Mafodotin - Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 26. Januar 2021 von 10:01 Uhr bis 11:17 Uhr – Stenografisches Wortprotokoll*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-594/2021-01-26_Wortprotokoll_Belantamab%20Mafodotin_D-582.pdf, abgerufen am: 12.02.2021.
33. Greiner W., Claes C., Busschbach J. J. V. et al. 2005. *Validating the EQ-5D with time trade off for the German population*. The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care 6 (2), S. 124–130.
34. Herschbach P., Keller M., Knight L. et al. 2004. *Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire*. British journal of cancer 91 (3), S. 504–511.
35. Holstein S. A., Suman V. J. und McCarthy P. L. 2019. *Should Overall Survival Remain an Endpoint for Multiple Myeloma Trials?* Current hematologic malignancy reports 14 (1), S. 31–38.
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011. *Aussagekraft von Surrogatendpunkte in der Onkologie: Rapid Report, Version 1.1, IQWiG-Berichte - Jahr: 2011 Nr. 80*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf, abgerufen am: 19.04.2018.
37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. *Daratumumab (multiples Myelom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: IQWiG-Bericht - Nr. 562*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2047/2017-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab-D-310.pdf, abgerufen am: 05.03.2019.

38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2018a. *Carfilzomib (multiples Myelom) – Addendum zum Auftrag A17-38. IQWiG-Bericht – Nr. 588.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2183/2018-02-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-302_Addendum.pdf, abgerufen am: 11.03.2019.
39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2018b. *Daratumumab (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Bericht – Nr. 698.* Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2624/2018-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab-D-403.pdf, abgerufen am: 11.03.2019.
40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. *Allgemeine Methoden: Version 6.0 vom 05.11.2020.* Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf?rev=144030, abgerufen am: 12.02.2021.
41. Kumar S., Paiva B., Anderson K. C. et al. 2016. *International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma.* The Lancet Oncology 17 (8), S. e328-e346.
42. Kvam A. K., Fayers P. M. und Wisloff F. 2011. *Responsiveness and minimal important score differences in quality-of-life questionnaires: a comparison of the EORTC QLQ-C30 cancer-specific questionnaire to the generic utility questionnaires EQ-5D and 15D in patients with multiple myeloma.* European journal of haematology 87 (4), S. 330–337.
43. Kyriakou C., Murphy P., Petrucci M. T. et al. 2015. *2085 Health-Related Quality of Life in Lenalidomide and Bortezomib Treated Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.* Verfügbar unter: <https://ash.confex.com/ash/2015/webprogramscheduler/Paper82987.html>, abgerufen am: 04.03.2019.
44. Leleu X., Kyriakou C., Vande Broek I. et al. 2017. *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 7 (3), S. e543.
45. LeLeu X., Masszi T., Bahlis N. J. et al. 2018. *Patient-reported health-related quality of life from the phase III TOURMALINE-MM1 study of ixazomib-lenalidomide-dexamethasone versus placebo-lenalidomide-dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma.* American journal of hematology 93 (8), S. 985–993.
46. Lonial S., Weiss B. M., Usmani S. Z. et al. 2016. *Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial.* Lancet (London, England) 387 (10027), S. 1551–1560.
47. National Cancer Institute (NCI) 2010. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE): Version 4.0 (v4.03: June 14, 2010).* Verfügbar unter: https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf, abgerufen am: 28.06.2018.

48. Osborne T. R., Ramsenthaler C., Siegert R. J. et al. 2012. *What issues matter most to people with multiple myeloma and how well are we measuring them? A systematic review of quality of life tools.* European journal of haematology 89 (6), S. 437–457.
49. Oshima K., Kanda Y., Nannya Y. et al. 2001. *Clinical and pathologic findings in 52 consecutively autopsied cases with multiple myeloma.* American journal of hematology 67 (1), S. 1–5.
50. Osoba D., Rodrigues G., Myles J. et al. 1998. *Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores.* Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 16 (1), S. 139–144.
51. Palumbo A., Avet-Loiseau H., Oliva S. et al. 2015. *Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group.* Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology 33 (26), S. 2863–2869.
52. Pickard A. S., Neary M. P. und Cella D. 2007. *Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer.* Health and quality of life outcomes 5 (70), S. 1–8.
53. Proskorovsky I., Lewis P., Williams C. D. et al. 2014. *Mapping EORTC QLQ-C30 and QLQ-MY20 to EQ-5D in patients with multiple myeloma.* Health and quality of life outcomes 12 (35), S. 1–9.
54. Richardson P. G., Oriol A., Beksac M. et al. 2019. *Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial.* The Lancet Oncology 20 (6), S. 781–794.
55. Robert Koch-Institut (RKI) 2019. *Krebs in Deutschland für 2015/2016: 12. Ausgabe.* Verfügbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf, abgerufen am: 06.07.2020.
56. Rowen D., Young T., Brazier J. et al. 2012. *Comparison of generic, condition-specific, and mapped health state utility values for multiple myeloma cancer.* Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 15 (8), S. 1059–1068.
57. Sanofi Group (Sanofi) 2017. *Statistical Analysis Plan - Version 1. A phase 3 randomized, open-label, multicenter study comparing isatuximab (SAR650984) in combination with pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma.* Data on file.
58. Sanofi Group (Sanofi) 2018a. *Clinical Trial Protocol No. 04 - A Phase 3 randomized, open-label, multicenter study comparing Isatuximab (SAR650984) in Combination with pomalidomide And low-dose dexamethasone veRsus pomalidomide and low-dose*

dexamethasone In patients with refractory or relapsed And refractory Multiple Myeloma.
Data on file.

59. Sanofi Group (Sanofi) 2018b. *Statistical Analysis Plan - Version 2. A phase 3 randomized, open-label, multicenter study comparing isatuximab (SAR650984) in combination with pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma.*
Data on file.
60. Sanofi Group (Sanofi) 2019. *Clinical Study Report - A Phase 3 randomized, open-label, multicenter study comparing isatuximab (SAR650984) in combination with pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma.* Data on file.
61. Sanofi Group (Sanofi) 2021a. *Post-hoc Analysen ICARIA-MM.*
62. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2021b. *Fachinformation SARCLISA 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: April 2021.*
63. Schwenkglens M. und Matter-Walstra K. 2016. *Is the EQ-5D suitable for use in oncology? An overview of the literature and recent developments.* Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research 16 (2), S. 207–219.
64. Stewart A. K., Rajkumar S. V., Dimopoulos M. A. et al. 2015. *Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma.* The New England journal of medicine 372 (2), S. 142–152.
65. Vogl D. T., Delforge M., Song K. et al. 2018. *Long-term health-related quality of life in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma receiving lenalidomide and dexamethasone.* Leukemia & lymphoma 59 (2), S. 398–405.
66. WHO ICTRP 2021. *Multinational Clinical Study Comparing Isatuximab, Pomalidomide, and Dexamethasone to Pomalidomide and Dexamethasone in Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Patients.* Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02990338>, abgerufen am: 05.05.2021.
67. Wisloff F., Eika S., Hippe E. et al. 1996. *Measurement of health-related quality of life in multiple myeloma. Nordic Myeloma Study Group.* British journal of haematology 92 (3), S. 604–613.

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	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

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

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.03.2021	
Zeitsegment	1974 to 2021 Week 08	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (Wong et al. 2006)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
Disease terms		
1	exp Multiple Myeloma/	79027
2	exp Plasmacytoma/	11495
3	(multiple* adj1 myelom*).mp.	87066
4	((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.	1367
5	myelomatos#s.mp.	526
6	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	112
7	plasm##ytom*.mp.	14167
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	96175
Study design terms		
9	placebo.mp.	472248
10	"random".tw.	348494
11	"double-blind*".tw.	219670
12	9 or 10 or 11	875726
Intervention terms		
13	Isatuximab.mp.	385
14	Sarclisa.mp.	2
15	SAR650984.mp.	64
16	13 or 14 or 15	403
Final facet		
17	8 and 12 and 16	18
Limits		
18	limit 17 to (english or german)	18
19	remove duplicates from 18	18

Datenbankname	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.03.2021	
Zeitsegment	1946 to February 26, 2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (Wong et al. 2006)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
Disease terms		
1	exp Multiple Myeloma/	42097
2	exp Plasmazytome/	8659
3	(multiple* adj1 myelom*).mp.	53435
4	((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.	2325
5	myelomatos#s.mp.	773
6	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	233
7	plasm##ytom*.mp.	11543
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	62336
Study design terms		
9	placebo.mp.	222594
10	randomized controlled trial.pt.	524057
11	randomized.mp.	884290
12	9 or 10 or 11	949183
Intervention terms		
13	Isatuximab.mp.	95
14	Sarclisa.mp.	2
15	SAR650984.mp.	10
16	13 or 14 or 15	101
Final facet		
17	8 and 12 and 16	13
Limits		
18	limit 17 to (english or german)	13
19	remove duplicates from 18	12

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	01.03.2021	
Zeitsegment	1991 - October 2020	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
Disease terms		
1	exp Multiple Myeloma/	1629
2	exp Plasmazytome/	86
3	(multiple* adj1 myelom*).mp.	5536
4	((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.	38
5	myelomatos#s.mp.	36
6	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	7
7	plasm##ytom*.mp.	313
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	5671
Intervention terms		
9	Isatuximab.mp.	69
10	Sarclisa.mp.	1
11	SAR650984.mp.	24
12	9 or 10 or 11	69
Final facet		
13	8 and 12	63
Limits		
14	remove duplicates from 14	63

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	01.03.2021
Eingabeoberfläche	Basic search
Suchstrategie	ISATUXIMAB OR SAR650984 OR "SAR 650984" OR SARCLISA
Treffer	40

Studienregister	EU clinical trials register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	01.03.2021
Eingabeoberfläche	Standard search
Suchstrategie	ISATUXIMAB OR SAR650984 OR "SAR 650984" OR SARCLISA
Treffer	22

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	01.03.2021
Eingabeoberfläche	Standard search
Suchstrategie	ISATUXIMAB OR SAR650984 OR "SAR 650984" OR SARCLISA
Treffer	63

Studienregister	Arzneimittel-Informationssystem (AMICE)
Internetadresse	https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/arzneimittel-recherchieren/amis/#amis-oeff
Datum der Suche	01.03.2021
Eingabeoberfläche	Advanced search
Suchstrategie	ISATUXIMAB [Stoffname] ODER SAR650984 [Stoffname] ODER "SAR 650984" [Stoffname] ODER SARCLISA [Arzneimittelname]
Treffer	3

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Es wurden keine Dokumente identifiziert, die im Volltext gesichtet und ausgeschlossen wurden.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen 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

1. ClinicalTrialsGOV 2020. A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Isatuximab in Patients With Multiple Myeloma: NCT02514668. Studiennummer des Sponsors: TED14154 U1111-1163-1073. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514668>, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
2. ClinicalTrialsGOV 2020. Bortezomib, Isatuximab, Cyclophosphamide and Dexamethasone Induction in Transplant-Eligible Multiple Myeloma Patients: NCT04240054. Studiennummer des Sponsors: PRO00036788. Medical College of Wisconsin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04240054>, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
3. ClinicalTrialsGOV 2020. Clinical Benefit of SAR650984, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone Combination in NDMM Patients Not Eligible for Transplant: NCT03319667 / 2017-002238-21. Studiennummer des Sponsors: EFC12522 U1111-1194-2121. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03319667>, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
4. ClinicalTrialsGOV 2020. Evaluation of Pharmacokinetics, Safety, and Preliminary Efficacy of Isatuximab in Chinese Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: NCT03733717. Studiennummer des Sponsors: TED15085 U1111-1195-6028. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03733717>, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
5. ClinicalTrialsGOV 2020. Isatuximab in Combination With Cemiplimab in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients: NCT03194867 / 2017-001431-39. Studiennummer des Sponsors: TCD14906 U1111-1189-4706. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03194867>, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

6. ClinicalTrialsGOV 2020. Isatuximab Single Agent Study in Japanese Relapsed AND Refractory Multiple Myeloma Patients: NCT02812706. Studiennummer des Sponsors: TED14095 U1111-1175-0679. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02812706>, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A2.
7. ClinicalTrialsGOV 2020. KRDI in Transplant-Eligible MM: NCT04430894. Studiennummer des Sponsors: 19-568. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04430894>, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A2.
8. ClinicalTrialsGOV 2020. Multicenter Open Label Phase 2 Study of Isatuximab Plus Pomalidomide and Dexamethasone With Carfilzomib in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: NCT04287855. Studiennummer des Sponsors: IsKPd - IFM2018-03. Poitiers University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04287855>, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A5.
9. ClinicalTrialsGOV 2020. Multinational Clinical Study Comparing Isatuximab, Carfilzomib And Dexamethasone To Carfilzomib And Dexamethasone In Relapse And/Or Refractory Multiple Myeloma Patients: NCT03275285 / 2017-001940-37. Studiennummer des Sponsors: EFC15246 U1111-1195-5957. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03275285>, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A2.
10. ClinicalTrialsGOV 2020. Phase 1/2 Dose Escalation and Efficacy Study of Anti-CD38 Monoclonal Antibody in Patients With Selected CD38+ Hematological Malignancies: NCT01084252. Studiennummer des Sponsors: TED10893 U1111-1116-5472. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01084252>, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A2.
11. ClinicalTrialsGOV 2020. Phase 2, Multi-Center, Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination Regimen Isatuximab, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: NCT04653246. Studiennummer des Sponsors: 20-207. Jacob Laubach (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04653246>, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A1.
12. ClinicalTrialsGOV 2020. Phase Ib Study of SAR650984 in Combination With Carfilzomib for Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: NCT02332850. Studiennummer des Sponsors: 139511 NCI-2015-00712. Thomas Martin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02332850>, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A2.

13. ClinicalTrialsGOV 2020. S1702 Isatuximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Primary Amyloidosis: NCT03499808. Studiennummer des Sponsors: S1702 NCI-2017-01375 U10CA180888. Southwest Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03499808>, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A2.
14. ClinicalTrialsGOV 2020. Safety and Efficacy of Isatuximab in Lymphoblastic Leukemia: NCT02999633 / 2016-002739-14. Studiennummer des Sponsors: ACT14596 U1111-1179-5294. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999633>, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A2.
15. ClinicalTrialsGOV 2020. Safety, Preliminary Efficacy and PK of Isatuximab (SAR650984) Alone or in Combination With Atezolizumab in Patients With Advanced Malignancies: NCT03637764 / 2018-000390-67. Studiennummer des Sponsors: ACT15377 U1111-1202-0839. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03637764>, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A2.
16. ClinicalTrialsGOV 2020. SAR650984 (Isatuximab), Lenalidomide, and Dexamethasone in Combination in RRMM Patients: NCT01749969. Studiennummer des Sponsors: TCD11863 U1111-1119-3107. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01749969>, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A2.
17. ClinicalTrialsGOV 2020. Study of Isatuximab Combined With Bortezomib + Cyclophosphamide + Dexamethasone (VCD) and Bortezomib + Lenalidomide + Dexamethasone (VRD) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM) Non Eligible for Transplant or No Intent for Immediate Transplantation: NCT02513186 / 2014-001251-23. Studiennummer des Sponsors: TCD13983 U1111-1154-6102. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513186>, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A2.
18. ClinicalTrialsGOV 2020. Trial on the Effect of Isatuximab to Lenalidomide/Bortezomib/Dexamethasone (RVd) Induction and Lenalidomide Maintenance in Patients With Newly Diagnosed Myeloma (GMMG HD7): NCT03617731. Studiennummer des Sponsors: GMMG HD7. University of Heidelberg Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03617731>, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A2.
19. ClinicalTrialsGOV 2021. A Prospective, Non-interventional, Multinational, Observational Study With Isatuximab in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): NCT04458831. Studiennummer des Sponsors: OBS16577. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04458831>, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A5.

20. ClinicalTrialsGOV 2021. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Patients With Metastatic Colorectal Cancer (Morpheus-CRC): NCT03555149 / 2017-004566-99. Studiennummer des Sponsors: CO39612. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03555149>, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
21. ClinicalTrialsGOV 2021. A Study of Isatuximab-based Therapy in Participants With Lymphoma: NCT03769181 / 2018-002442-37. Studiennummer des Sponsors: ACT15320 U1111-1211-9010. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03769181>, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.
22. ClinicalTrialsGOV 2021. Clinical Trial for Autologus NK Cells Alone or in Combination With Isatuximab as Maintenance for Multiple Myeloma: NCT04558931. Studiennummer des Sponsors: ISA-HC-NK. Karolinska Institutet (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04558931>, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A9.
23. ClinicalTrialsGOV 2021. Evaluation iNduction, Consolidation and Maintenance Treatment With Isatuximab , Carfilzomib, LEnalidomide and Dexamethasone: NCT03104842. Studiennummer des Sponsors: GMMG-CONCEPT. Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03104842>, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
24. ClinicalTrialsGOV 2021. Isa-KRd vs KRd in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Eligible for Autologous Stem Cell Transplantation (IsKia TRIAL): NCT04483739. Studiennummer des Sponsors: EMN24. European Myeloma Network (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04483739>, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
25. ClinicalTrialsGOV 2021. Isatuximab, Bendamustine, and Prednisone in Refractory Multiple Myeloma: NCT04083898. Studiennummer des Sponsors: 201910194. Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04083898>, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.
26. ClinicalTrialsGOV 2021. Isatuximab as Upfront Therapy for the Treatment of High Risk AL Amyloidosis: NCT04754945. Studiennummer des Sponsors: STUDY00001440 NCI-2020-06548 Winship5086-20 P30CA138292. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04754945>, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

27. ClinicalTrialsGOV 2021. Isatuximab in Combination With Chemotherapy in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia or Acute Myeloid Leukemia: NCT03860844 / 2018-002697-45. Studiennummer des Sponsors: ACT15378 PIP - U1111-1202-1096. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03860844>, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A1.
28. ClinicalTrialsGOV 2021. Isatuximab in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in High-risk Smoldering Multiple Myeloma: NCT04270409 / 2019-003139-47. Studiennummer des Sponsors: EFC15992 U1111-1222-7068. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04270409>, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A1.
29. ClinicalTrialsGOV 2021. Isatuximab in Combination With Novel Agents in RRMM: NCT04643002 / 2020-003024-16. Studiennummer des Sponsors: ACT16482 U1111-1244-2598. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04643002>, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A9.
30. ClinicalTrialsGOV 2021. Isatuximab in Combination With REGN2810 (Cemiplimab) in Patients With Advanced Malignancies: NCT03367819 / 2017-002846-61. Studiennummer des Sponsors: ACT15319 U1111-1197-7792. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03367819>, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A2.
31. ClinicalTrialsGOV 2021. Isatuximab in Patients With Monoclonal Gammopathy of Renal Significance: NCT04614558. Studiennummer des Sponsors: AAAT0761. Columbia University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04614558>, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A9.
32. ClinicalTrialsGOV 2021. Isatuximab in Treating Patients With High Risk Smoldering Plasma Cell Myeloma: NCT02960555. Studiennummer des Sponsors: 2015-0148 NCI-2016-01922. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02960555>, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A2.
33. ClinicalTrialsGOV 2021. Multi-center, Open-label, Phase 1b Study in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): NCT04045795 / 2018-001996-19. Studiennummer des Sponsors: TCD15484 U1111-1211-9525. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04045795>, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A9.
34. ClinicalTrialsGOV 2021. Platform Study of Belantamab Mafodotin as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Treatments in Participants With Relapsed/Refractory

Multiple Myeloma (RRMM) (DREAMM 5): NCT04126200. Studiennummer des Sponsors: 208887. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04126200>, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A2.

35. ClinicalTrialsGOV 2021. Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Subcutaneous Isatuximab in Adults With Warm Autoimmune Hemolytic Anemia: NCT04661033 / 2020-003880-24. Studiennummer des Sponsors: ACT16832 U1111-1255-5350. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04661033>, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A1.

36. ClinicalTrialsGOV 2021. Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of Isatuximab in Patients Awaiting Kidney Transplantation: NCT04294459 / 2019-004154-28. Studiennummer des Sponsors: TED16414 U1111-1238-9716. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04294459>, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A2.

37. ClinicalTrialsGOV 2021. SAR650984, Pomalidomide and Dexamethasone in Combination in RRMM Patients: NCT02283775. Studiennummer des Sponsors: TCD14079 U1111-1155-7484. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02283775>, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A3.

38. ClinicalTrialsGOV 2021. Study of Isatuximab and Cemiplimab in Relapsed or Refractory Natural Killer/T-cell Lymphoid Malignancy: NCT04763616. Studiennummer des Sponsors: 2020-10-038. Won Seog Kim (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04763616>, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A1.

39. ClinicalTrialsGOV 2021. Study of Isatuximab+Lenalidomide+Dexamethasone With/Without Bortezomib in de Novo Non Frail NTE Multiple Myeloma Elderly Patients: NCT04751877 / 2020-004602-59. Poitiers University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04751877>, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A2.

40. EU-Clinical Trials Register 0. Open-label, Single-arm Trial to Evaluate Antitumor Activity, Safety, and Pharmacokinetics of Isatuximab Used in Combination With Chemotherapy in Pediatric Patients From 28 Days to Less Than 18 Year: 2018-002697-45. Studiennummer des Sponsors: ACT15378. Sanofi-aventis recherche & developpement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002697-45, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A1.

41. EU-Clinical Trials Register 0000. A Phase 3 randomized, open label, multicenter study of isatuximab (SAR650984) in combination with lenalidomide and dexamethasone versus

lenalidomide and dexamethasone in patients with high-risk sm: 2019-003139-47. Studiennummer des Sponsors: EFC15992. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003139-47, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A1.

42. EU-Clinical Trials Register 0000. A Phase I Dose Escalation Safety and Pharmacokinetic Study of Multiple Intravenous Administrations of a Humanized Monoclonal Antibody (SAR650984) Against CD38 In Patients with Selected CD38+ Hemat: 2013-001418-13. Studiennummer des Sponsors: TED10893. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001418-13, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A2.

43. EU-Clinical Trials Register 0000. A randomized phase III trial assessing the benefit of the addition of isatuximab to lenalidomide / bortezomib / dexamethasone (RVd) induction and lenalidomide maintenance in patients with newly dia: 2017-004768-37. Studiennummer des Sponsors: GMMG-HD7. Ruprecht-Karls-University Heidelberg, Medical Faculty, represented by University Hospital Heidelberg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004768-37, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A2.

44. EU-Clinical Trials Register 0000. An Open-Label, Multicenter, Phase 1/2 Trial of GEN3014 (HexaBody(r)-CD38) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma and Other Hematologic Malignancies: 2020-003781-40. Studiennummer des Sponsors: GCT3014-01. Genmab A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003781-40, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A1.

45. EU-Clinical Trials Register 0000. Isa-RVD Study: Phase II, Multi-centre, Single-Arm, Open-Label Study to evaluate the efficacy and safety of the combination regimen Isatuximab, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone in Patient: 2020-000946-32. Studiennummer des Sponsors: 19-34. Cancer Trials Ireland (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000946-32, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A5.

46. EU-Clinical Trials Register 0000. Phase III study of Isatuximab-Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone (Isa-KRd) versus Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone (KRd) in newly diagnosed multiple myeloma patients eligible for autologo: 2019-004844-32. Studiennummer des Sponsors: EMN24. European Myeloma Network by EMN (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004844-32, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A1.

47. EU-Clinical Trials Register 0000. Risk-Adapted therapy Directed According to Response comparing treatment escalation and de-escalation strategies in newly diagnosed patients with multiple myeloma (NDMM) suitable for stem cell trans: 2019-001258-25. Studiennummer des Sponsors: HM20/123197. University of Leeds (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001258-25, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A1.
48. EU-Clinical Trials Register 2016. A Clinical Phase II, multicenter, Open-label study evaluating iNduction, consolidation and maintenance treatment with Isatuximab (SAR650984), Carfilzomib, LEnalidomide and Dexamethasone (I-KRd) in: 2016-000432-17. Studiennummer des Sponsors: GMMG-CONCEPT. University Medical Center of Hamburg Eppendorf (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000432-17, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A2.
49. EU-Clinical Trials Register 2016. A Phase 2b, Open-Label, Single-Arm Study of Selinexor (KPT-330) Plus Low-Dose Dexamethasone (Sd) in Patients with Multiple Myeloma Previously Treated with Lenalidomide, Pomalidomide, Bortezomib, Ca: 2016-003094-18. Studiennummer des Sponsors: KCP-330-012. Karyopharm Therapeutics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003094-18, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A2.
50. EU-Clinical Trials Register 2016. Phase 2, Safety and Efficacy Study of Isatuximab, an Anti-CD38 Monoclonal Antibody, Administered by Intravenous (IV) Infusion in Patients with Relapsed or Refractory T-acute Lymphoblastic Leukemia: 2016-002739-14. Studiennummer des Sponsors: ACT14596. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002739-14, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A2.
51. EU-Clinical Trials Register 2017. A Phase 1/2 Open-label, Multi-center, Safety, Preliminary Efficacy and Pharmacokinetic (PK) Study of Isatuximab (SAR650984) in Combination with REGN2810, or Isatuximab alone, in Patients with Advan: 2017-002846-61. Studiennummer des Sponsors: ACT15319. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002846-61, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A2.
52. EU-Clinical Trials Register 2017. A Phase 1/2 study to evaluate safety, pharmacokinetics and efficacy of isatuximab in combination with REGN2810 in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: 2017-001431-39. Studiennummer des Sponsors: TCD14906. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001431-](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001431-39)

39, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

53. EU-Clinical Trials Register 2017. A Phase 3 Randomized, Open-label, Multicenter Study Assessing the Clinical Benefit of Isatuximab (SAR650984) in Combination with Bortezomib (Velcade(r)), Lenalidomide (Revlimid(r)) and Dexamethasone ve: 2017-002238-21. Studiennummer des Sponsors: EFC12522. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002238-21, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

54. EU-Clinical Trials Register 2017. A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE IMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN CISPLATIN-INELIGIBLE PATIENTS WITH LOC: 2017-004634-28. Studiennummer des Sponsors: WO39613. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004634-28, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

55. EU-Clinical Trials Register 2017. A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE IMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CA: 2017-004566-99. Studiennummer des Sponsors: CO39612. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004566-99, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A1.

56. EU-Clinical Trials Register 2017. Randomized, Open Label, Multicenter Study Assessing The Clinical Benefit Of Isatuximab Combined With Carfilzomib (Kyprolis(r)) And Dexamethasone Versus Carfilzomib With Dexamethasone In Patients Wit: 2017-001940-37. Studiennummer des Sponsors: EFC15246. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001940-37, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

57. EU-Clinical Trials Register 2018. A Phase 1/2 open-label, multi-center, safety, preliminary efficacy and pharmacokinetic (PK) study of isatuximab in combination with other anti-cancer therapies in participants with lymphoma: 2018-002442-37. Studiennummer des Sponsors: ACT15320. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002442-37, abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

58. EU-Clinical Trials Register 2018. A Phase 1/2 open-label, multi-center, safety, preliminary efficacy and pharmacokinetic (PK) study of isatuximab (SAR650984) in combination with atezolizumab or isatuximab alone in patients with adv: 2018-000390-67. Studiennummer des Sponsors: ACT15377. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000390-67, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A2.
59. EU-Clinical Trials Register 2019. Multicenter Open label Phase 2 study of Isatuximab plus Pomalidomide and Dexamethasone with Carfilzomib in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: 2019-001027-12. Studiennummer des Sponsors: IsKpD-IFM2018-03. CHU de Poitiers (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001027-12, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A5.
60. EU-Clinical Trials Register 2020. A Phase 1b/2 study to evaluate the safety, pharmacokinetics, and preliminary efficacy of isatuximab (SAR650984) in patients awaiting kidney transplantation: 2019-004154-28. Studiennummer des Sponsors: TED16414. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004154-28, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A2.
61. WHO ICTRP 2017. Isatuximab in Combination with REGN2810 in RRMM Patients: 2017-001431-39. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001431-39-HU>, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A2.
62. WHO ICTRP 2018. Multinational Clinical Study Comparing Isatuximab, Carfilzomib And Dexamethasone To Carfilzomib And Dexamethasone In Relapse And/Or Refractory Multiple Myeloma Patients: 2017-001940-37. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001940-37-CZ>, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A2.
63. WHO ICTRP 2018. Safety and Efficacy of Isatuximab in Lymphoblastic Leukemia: 2016-002739-14. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002739-14-LT>, abgerufen am: 01.03.2021. Ausschlussgrund: A2.
64. WHO ICTRP 2019. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Cisplatin-Ineligible Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma After Failure with Platinum Containing

Chemotherapy (Morpheus-mUC): 2017-004634-28. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004634-28-FR>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A2.

65. WHO ICTRP 2019. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Cisplatin-Ineligible Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma After Failure with Platinum Containing Chemotherapy (Morpheus-mUC): 2017-004634-28. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004634-28-ES>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A2.

66. WHO ICTRP 2019. A Study of Isatuximab-based Therapy in Participants with Lymphoma: 2018-002442-37. Sanofi-aventis recherche & developpement (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002442-37-ES>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A1.

67. WHO ICTRP 2019. Isatuximab in Combination with REGN2810 (cemiplimab) in Patients with Advanced Maligancies: 2017-002846-61. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002846-61-GB>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A2.

68. WHO ICTRP 2019. Multicenter Open label Phase 2 study of Isatuximab plus Pomalidomide and Dexamethasone with Carfilzomib in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: 2019-001027-12. CHU de Poitiers (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001027-12-FR>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A5.

69. WHO ICTRP 2020. A Clinical Phase II, multicenter, Open-label study evaluating iNduction, consolidation and maintenance treatment with Isatuximab (SAR650984), Carfilzomib, LEnalidomide and Dexamethasone (I-KRd) in Primary diagnosed high-risk multiple myeloma paTients: 2016-000432-17. University Medical Center of Hamburg Eppendorf (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000432-17-DE>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A1.

70. WHO ICTRP 2020. A Clinical trial to compare the combination of Isatuximab-Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone versus the combination of Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma patients eligible for

autologous stem cell transplantation (IsKia TRIAL): 2019-004844-32. European Myeloma Network by EMN (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004844-32-DE>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A1.

71. WHO ICTRP 2020. A Clinical trial to compare the combination of Isatuximab-Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone versus the combination of Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma patients eligible for autologous stem cell transplantation (IsKia TRIAL): 2019-004844-32. European Myeloma Network - EMN (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004844-32-GR>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A1.

72. WHO ICTRP 2020. A phase II and phase III trial comparing treatment escalation and de-escalation strategies in newly diagnosed patients with multiple myeloma suitable for stem cell transplant: ISRCTN46841867. Studiennummer des Sponsors: ISRCTN46841867. University of Leeds (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN46841867>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A2.

73. WHO ICTRP 2020. A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Isatuximab in Patients With Multiple Myeloma: NCT02514668. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02514668>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A2.

74. WHO ICTRP 2020. Bortezomib, Isatuximab, Cyclophosphamide and Dexamethasone Induction in Transplant-Eligible Multiple Myeloma Patients: NCT04240054. Medical College of Wisconsin (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04240054>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A2.

75. WHO ICTRP 2020. Clinical Benefit of SAR650984, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone Combination in NDMM Patients Not Eligible for Transplant: NCT03319667. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03319667>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A2.

76. WHO ICTRP 2020. Clinical Benefit of SAR650984, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone Combination in NDMM Patients Not Eligible for Transplant: 2017-002238-

21. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002238-21-CZ>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A2.

77. WHO ICTRP 2020. Evaluation of Pharmacokinetics, Safety, and Preliminary Efficacy of Isatuximab in Chinese Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: NCT03733717. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03733717>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A2.

78. WHO ICTRP 2020. Isa-RVD Study: A clinical research study to find out how well patients with newly diagnosed multiple myeloma respond to treatment with the combination of lenalidomide, subcutaneous (SQ) bortezomib and dexamethasone (RVD) and isatuximab: 2020-000946-32. Cancer Trials Ireland (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000946-32-IE>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A5.

79. WHO ICTRP 2020. Isatuximab in Combination With Cemiplimab in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients: NCT03194867. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03194867>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A2.

80. WHO ICTRP 2020. Isatuximab in combination with lenalidomide and dexamethasone in high-risk smoldering multiple myeloma: 2019-003139-47. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003139-47-NO>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A1.

81. WHO ICTRP 2020. Isatuximab in Treating Patients With High Risk Smoldering Plasma Cell Myeloma: NCT02960555. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02960555>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A2.

82. WHO ICTRP 2020. Isatuximab Single Agent Study in Japanese Relapsed AND Refractory Multiple Myeloma Patients: NCT02812706. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02812706>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A2.

83. WHO ICTRP 2020. KRDI in Transplant-Eligible MM: NCT04430894. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04430894>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A2.

84. WHO ICTRP 2020. Multicenter Open Label Phase 2 Study of Isatuximab Plus Pomalidomide and Dexamethasone With Carfilzomib in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: NCT04287855. Poitiers University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04287855>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A5.

85. WHO ICTRP 2020. Multinational Clinical Study Comparing Isatuximab, Carfilzomib And Dexamethasone To Carfilzomib And Dexamethasone In Relapse And/OR Refractory Multiple Myeloma Patients: NCT03275285. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03275285>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A2.

86. WHO ICTRP 2020. Phase 1/2 Dose Escalation and Efficacy Study of Anti-CD38 Monoclonal Antibody in Patients With Selected CD38+ Hematological Malignancies: NCT01084252. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01084252>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A2.

87. WHO ICTRP 2020. Phase 1/2 Dose Escalation and Efficacy Study of Anti-CD38 Monoclonal Antibody in Patients with Selected CD38+ Hematological Malignancies: 2013-001418-13. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001418-13-GB>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A2.

88. WHO ICTRP 2020. Phase 2, Multi-Center, Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination Regimen Isatuximab, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: NCT04653246. Jacob Laubach (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04653246>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A1.

89. WHO ICTRP 2020. Phase Ib Study of SAR650984 in Combination With Carfilzomib for Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: NCT02332850. Thomas Martin (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02332850>,

abgerufen am: 01.03.2021.
Ausschlussgrund: A2.

90. WHO ICTRP 2020. S1702 Isatuximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Primary Amyloidosis: NCT03499808. Southwest Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03499808>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A2.

91. WHO ICTRP 2020. Safety and Efficacy of Isatuximab in Lymphoblastic Leukemia: NCT02999633. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02999633>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A2.

92. WHO ICTRP 2020. Safety, pharmacokinetics, and preliminary efficacy of isatuximab in patients awaiting kidney transplantation: 2019-004154-28. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004154-28-ES>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A2.

93. WHO ICTRP 2020. Safety, Preliminary Efficacy and PK of Isatuximab (SAR650984) Alone or in Combination With Atezolizumab in Patients With Advanced Malignancies: NCT03637764. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03637764>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A2.

94. WHO ICTRP 2020. Safety, Preliminary Efficacy and PK of Isatuximab (SAR650984) Alone or in Combination with Atezolizumab in Patients with Advanced Malignancies: 2018-000390-67. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000390-67-BE>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A2.

95. WHO ICTRP 2020. Safety, Preliminary Efficacy and PK of Isatuximab (SAR650984) Alone or in Combination with Atezolizumab in Patients with Advanced Malignancies: 2018-000390-67. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000390-67-CZ>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A2.

96. WHO ICTRP 2020. SAR650984 (Isatuximab), Lenalidomide, and Dexamethasone in Combination in RRMM Patients: NCT01749969. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01749969>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A2.

97. WHO ICTRP 2020. Sarclisa Special Drug Use Investigation (Relapsed or refractory multiple myeloma): JPRN-UMIN000041478. Studiennummer des Sponsors: JPRN-UMIN000041478. Sanofi K.K. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000041478>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A9.

98. WHO ICTRP 2020. Study of Isatuximab Combined With Bortezomib + Cyclophosphamide + Dexamethasone (VCD) and Bortezomib + Lenalidomide + Dexamethasone (VRD) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM) Non Eligible for Transplant or No Intent for Immediate Transplantation: NCT02513186. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02513186>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A2.

99. WHO ICTRP 2020. Trial in patients with newly diagnosed myeloma to evaluate the effect of isatuximab in induction therapy with lenalidomide / bortezomib / dexamethasone and in lenalidomide maintenance treatment: 2017-004768-37. Ruprecht-Karls-University Heidelberg, Medical Faculty, represented by University Hospital Heidelberg (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004768-37-DE>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A2.

100. WHO ICTRP 2021. A Clinical trial to compare the combination of Isatuximab-Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone versus the combination of Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma patients eligible for autologous stem cell transplantation (IsKia TRIAL): 2019-004844-32. European Myeloma Network - EMN (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004844-32-NL>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A1.

101. WHO ICTRP 2021. A PHASE 1/2 DOSE ESCALATION SAFETY, PHARMACOKINETIC AND EFFICACY STUDY OF MULTIPLE INTRAVENOUS ADMINISTRATIONS OF A HUMANIZED MONOCLONAL ANTIBODY (SAR650984) AGAINST CD38 IN PATIENTS WITH SELECTED CD38+ HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES: PER-040-16. Studiennummer des Sponsors: PER-040-16. Sanofi Aventis Recherche & Development, (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-040-16>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A2.

102. WHO ICTRP 2021. A Prospective, Non-interventional, Multinational, Observational Study With Isatuximab in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): NCT04458831. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04458831>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A5.

103. WHO ICTRP 2021. A prospective Phase II study of Isatuximab Rescue for Inadequate response to Lenalidomide and Dexamethasone in transplant ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: ACTRN12619000362190. Studiennummer des Sponsors: ACTRN12619000362190. Australasian Myeloma Research Consortium (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000362190>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A2.

104. WHO ICTRP 2021. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Patients With Metastatic Colorectal Cancer (Morpheus-CRC): NCT03555149. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03555149>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A1.

105. WHO ICTRP 2021. A Study of Isatuximab-based Therapy in Participants With Lymphoma: NCT03769181. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03769181>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A1.

106. WHO ICTRP 2021. Clinical Trial for Autologous NK Cells Alone or in Combination With Isatuximab as Maintenance for Multiple Myeloma: NCT04558931. Karolinska Institutet (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04558931>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A9.

107. WHO ICTRP 2021. Evaluation iNduction, Consolidation and Maintenance Treatment With Isatuximab , Carfilzomib, LEnalidomide and Dexamethasone: NCT03104842. Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03104842>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A2.

108. WHO ICTRP 2021. Isa-KRd vs KRd in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Eligible for Autologous Stem Cell Transplantation (IsKia TRIAL): NCT04483739. European Myeloma Network (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04483739>, abgerufen am:

01.03.2021.

Ausschlussgrund: A2.

109. WHO ICTRP 2021. Isatuximab, Bendamustine, and Prednisone in Refractory Multiple Myeloma: NCT04083898. Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04083898>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A2.

110. WHO ICTRP 2021. Isatuximab as Upfront Therapy for the Treatment of High Risk AL Amyloidosis: NCT04754945. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04754945>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A1.

111. WHO ICTRP 2021. Isatuximab in Combination with Chemotherapy in Pediatric Patients with Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia or Acute Myeloid Leukemia: 2018-002697-45. Sanofi-aventis recherche & developpement (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002697-45-SE>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A1.

112. WHO ICTRP 2021. Isatuximab in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in High-risk Smoldering Multiple Myeloma: NCT04270409. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04270409>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A2.

113. WHO ICTRP 2021. Isatuximab in Combination With Novel Agents in RRMM: NCT04643002. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04643002>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A9.

114. WHO ICTRP 2021. Isatuximab in Combination With REGN2810 (Cemiplimab) in Patients With Advanced Malignancies: NCT03367819. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03367819>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A2.

115. WHO ICTRP 2021. Isatuximab in Patients With Monoclonal Gammopathy of Renal Significance: NCT04614558. Columbia University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04614558>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A9.

116. WHO ICTRP 2021. Multi-center, Open-label, Phase 1b Study in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): NCT04045795. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04045795>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A9.

117. WHO ICTRP 2021. Platform Study of Belantamab Mafodotin as Monotherapy and in Combination With Anti-cancer Treatments in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) (DREAMM 5): NCT04126200. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04126200>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A2.

118. WHO ICTRP 2021. Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of Isatuximab in Patients Awaiting Kidney Transplantation: NCT04294459. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04294459>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A2.

119. WHO ICTRP 2021. Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Subcutaneous Isatuximab in Adults With Warm Autoimmune Hemolytic Anemia: NCT04661033. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04661033>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A1.

120. WHO ICTRP 2021. SAR650984, Pomalidomide and Dexamethasone in Combination in RRMM Patients: NCT02283775. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02283775>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A3.

121. WHO ICTRP 2021. Study of Isatuximab and Cemiplimab in Relapsed or Refractory Natural Killer/T-cell Lymphoid Malignancy: NCT04763616. Won Seog Kim (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04763616>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A1.

122. WHO ICTRP 2021. Study of Isatuximab+Lenalidomide+Dexamethasone With/Without Bortezomib in de Novo Non Frail NTE Multiple Myeloma Elderly Patients: NCT04751877. Poitiers University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04751877>, abgerufen am: 01.03.2021.

Ausschlussgrund: A2.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-148 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 4-148 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-147 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ICARIA-MM (Studennummer: EFC14335)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primäres Studienziel</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Das primäre Ziel der Studie ist der Nachweis eines Vorteils durch eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Progression Free Survival, PFS) für den Interventionsarm IPd (Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason) gegenüber dem Vergleichsarm Pd (Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason) bei Patienten mit refraktär rezidierten multiplen Myelom. <p><u>Sekundäre Studienziele</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Evaluation der objektiven Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR) gemäß IMWG-Kriterien (International Myeloma Working Group) in beiden Studienarmen Vergleich der Gesamtüberlebensrate (Overall Survival, OS) zwischen den zwei Studienarmen <p><u>Weitere sekundäre Studienziele</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Evaluation der Zeit bis zur Progression (Time to Progression, TTP) in beiden Studienarmen Evaluation des PFS in der Patientenpopulation mit Hochrisiko-Zytogenetik, definiert als Patienten mit Träger der Mutationen del(17p), t(4;14) oder t(14;16), in beiden Studienarmen Evaluation der Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) in beiden Studienarmen Evaluation der Sicherheit in beiden Studienarmen Bestimmung des Pharmakokinetik-Profiles (PK) von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid Evaluation der Immunogenität von Isatuximab Beurteilungen der krankheitsspezifischen und generischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health Related Quality of Life, HRQoL), krankheits- und behandlungsbedingten Symptome, Nutzwert des Gesundheitszustands und des Gesundheitszustands <p><u>Explorative Studienziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Untersuchung des Zusammenhangs zwischen immungenetischen Determinanten und Wirksamkeitsendpunkten Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> Untersuchung der Rate der minimalen Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) in beiden Behandlungsarmen
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Es handelt sich um eine offene, multizentrische, multinationale, randomisierte, parallele, 2-Arm- Phase III-Studie mit einem Zuteilungsverhältnis der Probanden zu einem der beiden Behandlungsarme von 1:1. Die Zuordnung erfolgte mithilfe eines Interactive Response Technology (IRT) Systems.</p> <p>Die Stratifizierung vor der Randomisierung erfolgte nach Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. ≥ 3).</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es gab drei globale und zwei länderspezifische Änderungen des Protokolls. Relevante Änderungen aus den Amendments nach Studienbeginn lauteten wie folgt:</p> <p><u>Amendment Nr. 2 (24.02.2017, nur Großbritannien)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ausschlusskriterium 32 hinzugefügt: Schwerwiegende akute oder chronische Erkrankung, die die Fähigkeit des Patienten zur Teilnahme an der Studie oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen könnte (z. B. systemische Infektion, sofern keine antiinfektive Therapie angewendet wird) oder Patienten, die nicht in der Lage sind, die Studienverfahren einzuhalten. <p><u>Amendment Nr. 3 (18.05.2017, alle Länder)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ausschlusskriterium 3 wurde so modifiziert, dass die spezifizierten Patienten, welche zuvor Anti-CD38-Antikörper erhielten, zusätzlich zum Ausbleiben einer Krankheitsprogression bei oder innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Medikation, mindestens ein minimales Ansprechen (Minimal Response, MR) erreichten mussten. Das Screening-Fenster für Frauen im gebärfähigen Alter wurde auf 28 Tage verlängert. Nach vier Infusionen Isatuximab oder zu jedem Zeitpunkt, zu dem eine Transfusion von roten Blutkörperchen erforderlich war, soll ein Antikörper-Screening-Test durchgeführt werden (Begründet durch die Erkenntnis, dass Daratumumab das Screening von Antikörpern gegen rote Blutkörperchen stören kann) Das unabhängige Komitee (Independent Review Committee, IRC) ist nicht länger für die Untersuchung von Patienten auf extramedulläre Erkrankungen vor Studienbeginn zur Feststellung, ob eine radiologische Nachsorge notwendig ist, erforderlich. Es wurde hinzugefügt, dass bei Patienten ohne Infusionsreaktionen (IR) innerhalb der ersten vier Gaben von Isatuximab die Prämedikationsanforderungen nach Ermessen des Prüfarztes überprüft werden konnte. Wenn ein Patient Dexamethason bei der Studienbehandlung nicht vertrag, konnte 100 mg Methylprednisolon als Prämedikation intravenös verabreicht werden. Es konnten allerdings nicht beide Wirkstoffe gleichzeitig eingesetzt werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Da das Registrierungsfenster verkürzt wurde, wurde die Anzahl der zu beobachtenden OS Ereignisse vor der Zwischenanalyse aktualisiert. • Erläuterungen und Änderungen der IMWG Ansprechkriterien • Es wurde hinzugefügt, dass Patienten während der Nachsorge bezüglich zusätzlicher primärer Malignome hin untersucht werden. • Es wurde festgelegt, dass alle IRs erfasst werden, aber nur IRs des Grads ≥ 3 als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest, AESI) betrachtet werden. <p><u>Amendment Nr. 3 (13.09.2018, nur Japan)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurde ein Text hinzugefügt, der angibt, dass für japanische Patienten die Überprüfung durch das IRC nach dem Datenschnitt für die Primäranalyse fortgesetzt wird, bis mindestens sieben PFS-Ereignisse in der japanischen Bevölkerung gemeldet werden <p><u>Amendment Nr. 4 (25.10.2018, alle Länder)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Im Beurteilungsschema wurde klargestellt, dass im Falle von vollständigem Ansprechen (Complete Response, CR) am Ende der Behandlung die minimale Resterkrankung beurteilt werden soll, d. h. 30 Tage, 60 ± 5 Tage und alle 3 Monate (± 7 Tage) nach der letzten Gabe der Studienmedikation • Die folgenden zusätzlichen Hinweise zur Überwachung der Neutropenie wurden hinzugefügt. Bei Grad 4 Neutropenie ist die absolute Neutrophilenzahl alle 2-3 Tage bis zu einem ANC-Wert (Absolute Neutrophil Count) von $\geq 0,5 \times 10^9 /L$ und danach mindestens wöchentlich bis zu einem ANC-Wert von $\geq 1,0 \times 10^9 /L$ zu bestimmen • Details zu Knochenmarkaspirat oder Biopsie als Parameter für die MRD-Beurteilung wurde hinzugefügt. • Aus Konsistenzgründen wurden die zusätzlichen primären Malignitäten in der Tabelle für die AESI-Kategorien hinzugefügt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alter ≥ 18 Jahre bzw. Alter der gesetzlichen Volljährigkeit des jeweiligen Landes, sollte dieses > 18 Jahre sein. 2. Patienten mussten eine dokumentierte Diagnose eines multiplen Myeloms mit Nachweis einer messbaren Krankheit aufweisen <ul style="list-style-type: none"> ○ Serum-M-Protein $\geq 0,5$ g/dl, gemessen mittels Serumprotein-Immunelektrophorese und/oder ○ Urin-M-Protein ≥ 200 mg / 24 Stunden, gemessen mittels mit Urinprotein-Immunelektrophorese 3. Patienten mussten mindestens zwei Therapielinien von Anti-Myelom-Therapien erhalten haben, die mindestens zwei aufeinanderfolgende Zyklen von Lenalidomid und einem Proteasom-Inhibitor (Bortezomib, Carfilzomib oder Ixazomib) enthielten, die einzeln oder in Kombination verabreicht wurden <p>Anmerkung: Eine Induktionstherapie mit anschließender autologer</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Stammzelltransplantation (autologous stem cell transplant, ASCT) und Konsolidierung/Erhaltung wurde als eine Behandlungslinie angesehen.</p> <p>4. Die Therapien für die Patienten mussten bei einer Behandlung mit Lenalidomid und einem Proteasom-Inhibitor (Bortezomib, Carfilzomib oder Ixazomib) allein oder in Kombination nach einer der folgenden Kriterien versagt haben (Versagen der Therapie mit Lenalidomid-Inhibitor und ein Proteasom-Inhibitor konnte in jeder Linie der Therapie aufgetreten sein):</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Die Progression war am Tag der Beendigung oder innerhalb von 60 Tagen nach Beendigung der Behandlung mit Lenalidomid und / oder einem Proteasom-Inhibitor aufgetreten. b. Im Fall eines mindestens partiellen Ansprechens (Partial Response, PR) auf Lenalidomid und / oder einem Proteasom-Inhibitor fand beim Patienten eine Progression innerhalb von sechs Monaten nach Absetzen der Behandlung statt. c. Patienten, die nach mindestens zwei aufeinanderfolgenden Zyklen einer Therapie, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor (Bortezomib, Carfilzomib oder Ixazomib) allein oder in Kombination enthielt, eine nicht tolerierbare Toxizität entwickelt hatten. Eine nicht tolerierbare Toxizität wurde wie folgt definiert: <ol style="list-style-type: none"> i. Für Proteasom-Inhibitor enthaltende Regime: Jede Toxizität, die zum Absetzen des Proteasom-Inhibitors führt, wie z. B. periphere Neuropathie oder \geq Grad 2 neuropathischer Schmerz. Die periphere Neuropathie muss vor Studienbeginn \leq 1 (gemäß der National Cancer Institute Common Terminology for Adverse Events, NCI-CTCAE v4.03) gewesen sein. <p>5. Die Progression musste am Tag der Beendigung oder innerhalb von 60 Tagen nach Beendigung der vorherigen Therapie vor Studieneintritt, d. h. refraktär zur letzten Therapielinie, aufgetreten sein. Die Patientenpopulation umfasst die folgenden zwei Kategorien:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Refraktäre Erkrankung: Patienten, die auf alle vorherigen Behandlungslinien nicht angesprochen haben, aber in einer vorherigen Linie mindestens ein MR erzielt hatten. b. Rezidiv und refraktäre Erkrankung: Patienten, die von mindestens einer vorherigen Behandlungslinie rezidiert und bis zur letzten Behandlungslinie refraktär waren. Die Patienten konnten gegenüber anderen früheren Behandlungslinien refraktär gewesen sein. <p>Anmerkung: Die Patienten mussten eine MR oder höher für mindestens eine der vorherigen Behandlungslinien erreicht haben (d. h. eine primäre refraktäre Erkrankung war nicht eingeschlossen).</p> <p>6. Der Patient hatte vor der Durchführung von studienbezogenen Verfahren, die nicht Teil der normalen medizinischen Versorgung waren, eine freiwillige schriftliche Einwilligung abgegeben mit der Vereinbarung, dass der Patient seine Einwilligung jederzeit ohne</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Beeinträchtigung seiner medizinischen Versorgung hätte widerrufen können.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Primäres refraktäres Multiples Myelom, definiert als Patienten, die während ihres Krankheitsverlaufs bei keiner Behandlung mindestens eine MR erreicht hatten. 2. Nur über freie leichte Ketten (free light chain, FLC) messbare Krankheit 3. Patient mit vorheriger Behandlung mit monoklonalen Anti-CD38-Antikörpern mit Progression zum Behandlungsende oder innerhalb von 60 Tagen nach Behandlungsende oder Versagen, mindestens eine MR bei der Behandlung zu erreichen (d. h. resistent gegen Anti-CD38) 4. Vorherige Therapie mit Pomalidomid 5. Jede medikamentöse Behandlung gegen Multiples Myelom innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung, einschließlich Dexamethason 6. Vorherige allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (hematopoietic stem cell, HSC) mit aktiver Transplantat gegen Wirt-Erkrankung (graft versus host disease, GvHD) jeglichen Grades und/oder unter immunsuppressiver Behandlung innerhalb der letzten zwei Monate. 7. Jeder größere Eingriff innerhalb von 14 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung: Plasmapherese, größere chirurgische Eingriffe (Kyphoplasie wurde nicht als größerer chirurgischer Eingriff angesehen), Strahlentherapie 8. Patient, der innerhalb von 28 Tagen oder fünf Halbwertszeiten nach der Randomisierung, je nachdem, welcher Zeitraum länger war, andere Prüfpräparate oder verbotene Therapien erhalten hat. 9. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status >2 10. Thrombozyten < 75.000 Zellen / µl, wenn < 50 % der kernhaltigen Knochenmarkszellen Plasmazellen waren, und < 30.000 Zellen / µl, wenn ≥ 50 % der kernhaltigen Knochenmarkszellen Plasmazellen waren. Innerhalb von drei Tagen vor dem hämatologischen Screeningtest waren Thrombozytentransfusionen nicht zulässig. 11. ANC < 1000 µ/L (1 × 10⁹/L). Die Verwendung von Granulozytenkolonie-stimulierendem Faktor (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) durfte dieses Niveau nicht erreichen. 12. Kreatinin-Clearance < 30 ml / min (Ernährungsumstellung bei Nierenerkrankungen [modification of diet in renal disease, MDRD]) 13. Gesamtbilirubin > 2x obere Normgrenze (upper limit of normal, ULN) 14. Korrigiertes Serumcalcium > 14 mg/dl (> 3,5 mmol/l) 15. Aspartataminotransferase (AST) und / oder Alaninaminotransferase (ALT) > 3 x ULN 16. Anhaltende Toxizität (mit Ausnahme von Alopezie und den in den Einschlusskriterien gelisteten Toxizitäten) aus einer vorherigen Anti-Myelom-Therapie > Grad 1 (NCI-CTCAE v4.03)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>17. Überempfindlichkeit gegen IMiDs (Thalidomid oder Lenalidomid), definiert als jegliche Überempfindlichkeitsreaktion, die dazu führt, dass IMiDs innerhalb der beiden ersten Zyklen abgesetzt werden oder Reaktionen, die die nicht-tolerierbaren Toxizitätskriterien erfüllen (Siehe E4).</p> <p>18. Überempfindlichkeit gegen Dexamethason, Sucrose-Histidin (als Base und als Hydrochloridsalz) und Polysorbat 80 oder jegliche andere Bestandteile der Studientherapie, die für eine Prämedikation mit Steroiden nicht geeignet sind, oder H2-Blocker, die eine weitere Behandlung mit Histidin verbieten würden</p> <p>19. Signifikante Herzfunktionsstörung; Myokardinfarkt innerhalb von 12 Monaten; instabile, schlecht kontrollierte Angina Pectoris.</p> <p>20. Diagnose oder Behandlung einer anderen Malignität innerhalb von drei Jahren vor der Randomisierung mit der Ausnahme einer vollständigen Resektion des Basalzellkarzinoms oder Plattenzellkarzinoms der Haut, einer in situ-Malignität oder eines Prostatakarzinoms mit geringem Risiko nach kurativer Therapie</p> <p>21. Patient ist positiv für humanes Immundefizienz-Virus (HIV) oder hat eine aktive Hepatitis A, B oder C Infektion</p> <p>22. Malabsorptionssyndrom oder ein Zustand, der die Resorption von Pomalidomid hätte erheblich beeinflussen können</p> <p>23. Aktive primäre Amyloid-Light (AL) Amyloidose (Nachweis einer Endorganschädigung oder Behandlung gegen Amyloidose)</p> <p>24. Konkometierende Plasmazell-Leukämie</p> <p>25. Patient kann oder will sich keiner Thromboprophylaxe unterziehen</p> <p>26. Täglicher Bedarf an Kortikosteroiden (entspricht ≥ 10 mg/Tag Prednison) für mehr als 7 Tage (ausgenommen inhalative Kortikosteroide).</p> <p>27. Schwangere und stillende Frauen oder Frauen, die vor haben, während der Teilnahme an der Studie schwanger zu werden. Frauen im gebärfähigen Alter (females of childbearing potential, FCBP), die nicht bereit sind, eine Schwangerschaft durch die Anwendung von zwei zuverlässigen Verhütungsmethoden für ≥ 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung, während der Behandlung (einschließlich Dosisunterbrechungen) und bis zu drei Monate nach der letzten Dosis der Studie zu verhindern und/oder die vor Beginn der Studienbehandlung nicht bereit oder nicht in der Lage waren auf Schwangerschaft getestet zu werden (zwei negative Tests), wöchentlich während des ersten Behandlungsmonats und dann vor jeder Verabreichung des Behandlungszyklus oder alle zwei Wochen bei unregelmäßigen Menstruationszyklen bis zu drei Monate nach der letzten Dosis der Studienbehandlung</p> <p>28. Männliche Teilnehmer, die sich nicht bereit erklärten, echte Abstinenz zu üben, oder nicht bereit waren, ein Kondom während des sexuellen Kontakts mit einer schwangeren Frau oder einem FCBP während der Teilnahme an der Studie, während Dosisunterbrechungen und mindestens drei Monate nach Beendigung der Studienbehandlung zu verwenden, selbst wenn sie sich einer erfolgreichen Vasektomie unterzogen hatten.</p> <p>Anmerkung 1: Eine FCBP ist eine Frau, die: 1) zu einem bestimmten Zeitpunkt eine Menarche erreicht hatte, 2) keine Hysterektomie oder bilaterale Oophorektomie durchgeführt hatte oder 3) keine natürliche Postmenopause (Amenorrhoe nach</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Krebstherapie schloss das Geburtspotential nicht aus) für mindestens 24 aufeinanderfolgende Monate hatte (d. h. hatte Menstruationen zu jeder Zeit in den vorhergehenden 24 aufeinanderfolgenden Monaten).</p> <p>Anmerkung 2: Wahre Abstinenz wurde akzeptiert, wenn dies dem bevorzugten und üblichen Lebensstil des Patienten entsprach. Periodische Abstinenz (z. B. Kalender, Ovulation, symptothermische, Postovulationsmethoden) und Entzug waren keine akzeptablen Verhütungsmethoden.</p> <p>29. Alle Patienten, die sich nicht bereit erklärten, während der Studienbehandlung und für vier Wochen nach Beendigung der Studienbehandlung kein Blut zu spenden.</p> <p>30. Alle Patienten, die nicht damit einverstanden waren, die Studienbehandlung nur für den persönlichen Gebrauch fortzusetzen</p> <p>31. Jede länderspezifische Vorschrift, die den Patienten daran hinderte, an der Studie teilzunehmen</p> <p>32. Jede schwere akute oder chronische Erkrankung, die die Fähigkeit des Patienten zur Teilnahme an der Studie beeinträchtigt oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigt hätte (z. B. systemische Infektion, sofern keine spezifische antiinfektive Therapie angewendet wurde), oder der Patient war nicht in der Lage, die Anforderungen des Studienverfahren zu erfüllen</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor der Studie war Sanofi. Die Studie wurde an 102 Zentren in 24 Ländern durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die im IPD-Arm (Therapie mit Isatuximab, Pomalidomid und Dexamethason) randomisierten Patienten erhielten folgende Behandlungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dexamethason wurde an den Tagen 1, 8, 15 und 22 mit einer Dosis von 40 mg (oder 20 mg, wenn der Patient \geq 75 Jahre alt war) oral (bevorzugte Administration) oder intravenös (wenn oral nicht möglich war) verabreicht. • Isatuximab wurde an den Tagen 1, 8, 15 und 22 in Zyklus 1 und dann an den Tagen 1 und 15 für die nachfolgenden Zyklen mit einer Dosis von 10 mg/kg intravenös verabreicht. Die erste Infusion wurde mit einer Rate von 175 mg/Stunde begonnen und bei Ausbleiben von Infusionsreaktionen nach einer Stunde Infusion in 30-Minuten-Inkrementen um jeweils 50 mg/Stunde auf ein Maximum von 400 mg/Stunde erhöht. Nachfolgende Infusionen wurden mit einer Rate von 175 mg/Stunde initiiert und bei Ausbleiben von IAR nach einer Stunde Infusion in 30-Minuten-Inkrementen um jeweils 100 mg/Stunde auf ein Maximum von 400 mg/Stunde erhöht. • Pomalidomid wurde an den Tagen 1 bis 21 jedes 28-Tage-Zyklus in einer Dosis von 4 mg oral eingenommen <p>Prämedikation für den IPd-Arm:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die dem IPd-Arm zugeordnet waren, erhielten vor der Isatuximab-Infusion eine Prämedikation, um das Risiko und den Schweregrad der bei monoklonalen Antikörpern häufig beobachteten IRs zu verringern.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Wenn Dexamethason oral verabreicht wurde, wurde die folgende Reihenfolge für die Vorbehandlung empfohlen: <ol style="list-style-type: none"> a. Dexamethason 40 mg oral (oder 20 mg oral für Patienten \geq 75 Jahre) b. Acetaminophen (Paracetamol) 650 mg bis 1000 mg oral c. Ranitidine 50 mg intravenös (oder Äquivalent) d. Diphenhydramin 25 mg bis 50 mg intravenös (oder Äquivalent) • Wenn Dexamethason intravenös verabreicht wurde, wurde die folgende Reihenfolge für die Vorbehandlung empfohlen: <ol style="list-style-type: none"> e. Acetaminophen (Paracetamol) 650 mg bis 1000 mg oral f. Ranitidin 50 mg intravenös (oder Äquivalent) g. Diphenhydramin 25 mg bis 50 mg intravenös (oder Äquivalent) h. Dexamethason 40 mg intravenös (oder 20 mg intravenös bei Patienten ab 75 Jahren) • Unabhängig vom Verabreichungsweg (intravenös oder oral) wurde Dexamethason nur einmal verabreicht, da die einmalige Verabreichung sowohl für die Prämedikation als auch für die Studienbehandlung erfolgte. • Bei Patienten, die Dexamethason während der Studienbehandlung nicht vertragen konnten, konnte Methylprednisolon 100 mg intravenös nur als Prämedikation verabreicht werden, und beide Arzneimittel konnten nicht gleichzeitig zur Prämedikation angewendet werden. <p>Die im Pd-Arm (Therapie mit Pomalidomid und Dexamethason) randomisierten Patienten erhielten folgende Behandlungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dexamethason wurde an den Tagen 1, 8, 15 und 22 mit einer Dosis von 40 mg (oder 20 mg, wenn der Patient \geq 75 Jahre alt war) oral (bevorzugte Administration) oder intravenös (wenn oral nicht möglich war) verabreicht. • Pomalidomid wurde an den Tagen 1 bis 21 jedes 28-Tage-Zyklus in einer Dosis von 4 mg oral eingenommen
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkt e, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS): definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression (beurteilt vom IRC mittels IMWG-Kriterien) oder bis zum Zeitpunkt des Versterbens aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintritt. <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR): definiert als der Anteil der Patienten mit einem stringenten vollständigen Ansprechen (stringent Complete Response, sCR), einem vollständigen Ansprechen (Complete Response, CR), sehr gutem partiellen Ansprechen (Very Good Partial Response, VGPR) und partiellem Ansprechen (Partial Response, PR) als bestes

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungsinstrumenten	<p>Gesamtansprechen (Best Overall Response, BOR) (beurteilt vom IRC mittels IMWG-Kriterien)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (Overall Survival, OS): definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt des Todes aufgrund jeglicher Ursache. • Zeit bis zur Progression (Time to Progression, TTP): definiert als die Zeit vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression (beurteilt vom IRC mittels IMWG-Kriterien) • PFS in der Population mit Hochrisiko-Zytogenetik: definiert als PFS in der Subgruppe der Patienten mit zytogenetischen Hochrisiko-Abnormalitäten, nämlich: del(17p), t(4;14) oder t(14;16). • Ansprechdauer (Duration of Response, DOR): definiert als die Zeit ab dem Zeitpunkt des ersten Ansprechens der Erkrankung bis zum Zeitpunkt der ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression (beurteilt vom IRC mittels IMWG-Kriterien) oder Tod, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Die Ansprechdauer wurde nur für Patienten bestimmt, die mindestens ein partielles Ansprechen erreichten. • Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response, BOR): definiert als bestes Ansprechen (beurteilt durch das IRC mittels IMWG-Kriterien) vom Beginn der Behandlung bis zur Krankheitsprogression, Tod, Beginn einer neuen Anti-Multiples-Myelom-Therapie oder dem Stichtag des Datenschnitts, je nachdem, welches früher eintritt. • Zeit bis zum ersten Ansprechen (Time to First Response, TT1R): definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Dokumentation des Ansprechens (partielles Ansprechen oder besser), das nachfolgend bestätigt wurde (beurteilt durch das IRC mittels IMWG-Kriterien). • Zeit bis zum besten Ansprechen (Time to Best Response, TTBR): definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Zeitpunkt der Dokumentation des BOR (PR oder besser), das nachfolgend bestätigt wurde (beurteilt durch das IRC mittels IMWG-Kriterien). • Pharmakokinetische Expositionsparameter von Isatuximab • Die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit beinhaltet unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Laborparameter, Vitalparameter, ECOG Performance Status und physische Untersuchung. • Vorhandensein von Isatuximab-Anti-Drug Antikörpern (ADA) • Patientenberichtete Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> ○ Krankheitsspezifische HRQoL (Health Related Quality of Life) über den EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire) ○ Krankheits- und Behandlungsbezogene Symptome über den EORTC QLQ-MY20 (EORTC – QLQ Myeloma 20) ○ Gesundheitsstatus über den EQ-5D-5L (EuroQoL Five Dimension Scale). <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Folgende Evaluationen wurden nur zu Studienbeginn durchgeführt: <ol style="list-style-type: none"> i. Demographische Charakterisierung und medizinische Historie, vorherige Historie der Behandlung des Multiplen Myeloms, Molekularanalyse des Blutes, komplette Blutphänotypisierung inklusive Informationen über Crossmatching und Antikörper Screening falls noch nicht verfügbar (Letzteres nur IPd-Arm). • Eine Beurteilung der Sicherheit wurde kontinuierlich über den Verlauf der Studie durchgeführt und beinhaltete: <ol style="list-style-type: none"> j. Vitalfunktionen und körperliche Untersuchung, Beurteilung unerwünschter Ereignisse (NCI-CTCAE v4.03), Labortests im Blut und Urin, ECOG-PS, Zytokine, Interleukine Interferone, Komplementmarker, Serum Tryptase, Marker des Tumor-Lyse-Syndroms, Spiegel der human anti-drug Antikörper (ADA) (nur im IPd-Arm) und zusätzliche primäre Malignitäten zu jedem Zeitpunkt nach Ende der Studie. • Folgende Prozeduren für die Krankheitsbeurteilung wurden beim Screening, an Tag 1 des ersten Zyklus vor Gabe der Studienmedikation und an Tag 1 jedes weiteren Zyklus bis zur Progression bzw. bei Patienten, die die Studie aus anderen Gründen verlassen haben, alle 4 Wochen bis zur Progression, gemessen: <ol style="list-style-type: none"> k. Quantifizierung des M-Proteins, der freien leichten Ketten und Immunglobuline • Andere Untersuchungen zur Krankheitsbeurteilungen wurden wie folgt durchgeführt: <ol style="list-style-type: none"> l. Knochenmark Aspiration: Studienbeginn, zur Bestätigung eines Ansprechens oder Progression wie klinisch indiziert m. Beurteilung der Knochenerkrankung: Studienbeginn, anschließend einmal im Jahr und zusätzlich wie klinisch indiziert n. Extramedulläre Erkrankung (Plasmazytom): Wenn Erkrankung bekannt: Studienbeginn, alle 12 Wochen und wie klinisch indiziert; wenn nicht bekannt: bei Verdacht und wie klinisch indiziert. • Patientenbeurteilte Endpunkte werden elektronisch an Tag 1 vor Gabe der Studienmedikation, an Tag 1 bei allen folgenden Zyklen, zum Ende der Therapie (30 ± 5 Tage nach letzter Verabreichung der Studienmedikation) und 60 Tage (±5 Tage) nach letzter Verabreichung der Studienmedikation erhoben.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Endpunkte TT1R, TTBR, ORR (Prüferbewertung) und Anteil der Patienten mit VGPR oder besser als BOR wurden mit der Begründung, die Wirksamkeit der Studienbehandlung besser charakterisieren zu können, am 07.11.2018 im statistischen Analysenplan (Version 2) ergänzt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlberechnung basiert auf dem primären Wirksamkeitsendpunkt PFS, für den ein medianes Überleben von 4,0 Monaten und eine 40 % Risikoreduktion der Hazard Ratio im Vergleich zum Pd-Arm angenommen wird. Hieraus abgeleitet beträgt die angestrebte Hazard Ratio 0,6, welches einer Verbesserung des echten Medians von PFS um 4 Monate auf 6,67 Monaten entspricht.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Basierend auf diesen Annahmen sind 162 PFS Ereignissen erforderlich, um bei einem Log-rank-Test mit einseitigen Signifikanzniveau von 2,5 % eine Teststärke von 90 % für die Studie zu ermöglichen.</p> <p>Diese Schätzung wird durch eine Fallzahlberechnung für die Gesamtüberlebenszeit gestützt. Unter der Annahme, dass der Pd-Arm eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 13,0 und der IPd-Arm eine Risikoreduktion der Hazard Ratio von 31,5 % im Vergleich zum Pd-Arm aufweist, ergibt sich eine angestrebte Hazard Ratio von 0,685, welches einem 6-Monatsunterschied im medianen Gesamtüberleben zwischen Verum- und Kontrollarm entspricht.</p> <p>Hieraus berechnet sich eine erforderliche Anzahl von 220 Todesfällen, um bei einem Log-rank-Test mit einseitigem Signifikanzniveau von 2,5 % eine Teststärke von 80 % zu erreichen.</p> <p>Insgesamt wird geschätzt, dass ungefähr 300 Patienten (150 in jedem Arm) ausreichen, um die angestrebte Anzahl von Ereignissen sowohl für PFS als auch für OS zu erreichen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Die erste Zwischenanalyse erfolgte am 22.11.2018 zur Analyse des primären Endpunkts PFS, nachdem 162 PFS Ereignisse (53 % der Gesamtzahl der Patienten) eingetreten sind (Datenschnitt für Wirksamkeitsendpunkte: 11.10.2018; Datenschnitt für Sicherheit und Verträglichkeit: 22.11.2018).</p> <p>Die zweite Zwischenanalyse erfolgte mit Datenschnitt 1. Oktober 2020 zur Analyse des Gesamtüberlebens, nachdem 198 OS Ereignisse (90 % der Gesamtzahl der Patienten) eingetreten sind.</p> <p>Eine finale Auswertung des Gesamtüberlebens erfolgt, nachdem mindestens 220 Tode beobachtet wurden.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde mittels eines Computer-generierten zentralisierten Randomisierungssystems (interactive response technology, IRT) durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1. Die Stratifizierung vor der Randomisierung erfolgte nach Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) und Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. ≥ 3).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Durch die Verwendung eines Computer-generierten zentralisierten Randomisierungssystems (IRT) wurde eine verdeckte Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsarmen ermöglicht, ohne dass Patient oder Prüfer vor Beginn der Therapie über die Zuordnung Kenntnis haben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde mittels eines Computer-generierten zentralisierten Randomisierungssystems (Interactive Response Technology, IRT) durchgeführt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) Nein (Patienten waren nicht verblindet)</p> <p>b) Nein (diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, waren nicht verblindet)</p> <p>c) Ja (diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, waren verblindet)</p> <p>Für die Randomisierung wurde ein zentralisiertes Randomisierungssystem (IRT) verwendet, welches eine Zuordnung der Patienten zu den Studienarmen ohne Kenntnis des Prüfers über die Behandlungszuordnung ermöglicht.</p> <p>Die Verabreichung von Isatuximab erfolgte für Patienten und Prüfer unverblindet. Die Bewertung des Krankheitsverlaufs auf Grundlage von radiologischen und zentralen Laborbewertungen wurde vom IRC verblindet durchgeführt.</p> <p>Die für die Validierung der Wirksamkeitsdaten zuständigen Teammitglieder hatten keinen Zugriff auf die Information bzgl. der erhaltenen Therapie des einzelnen Patienten.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Alle Wirksamkeitsanalysen wurden auf Grundlage der intention-to-treat (ITT) Population und alle Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit auf Grundlage der Sicherheitspopulation durchgeführt (Safety Analysis Set, SAS: ITT-Population, die mindestens eine Dosierung oder Teil einer Dosierung der Studienmedikation erhielten).</p> <p><u>Gesamtüberleben (OS)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Die Analyse des OS besteht aus einem Vergleich zwischen dem IPd- und Pd-Arm durch ein einseitiges Log-Rank-Testverfahren, stratifiziert nach den IRT Stratifizierungsfaktoren. Die Hazard Ratio (HR) und der entsprechende 95 % Konfidenzintervall (KI) wurden mithilfe des Cox Proportional Hazard Modell, stratifiziert nach den IRT Stratifizierungsfaktoren, berechnet. Die zugrundeliegenden Annahmen für das Cox Proportional Hazard Modell wurden über graphische Methoden (d. h. log-log Graphical Method) beurteilt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Es wurden die Kaplan-Meier-Schätzer für das 25 %-, 50 %-, und 75 % Perzentil und ihre jeweiligen 95 %-KI berechnet. Die Anzahl der gefährdeten Patienten und ihre Wahrscheinlichkeit des Überlebens ohne Krankheitsprogression mit 95 %-KI wurden für jeden Studienarm über die Kaplan-Meier Methode bestimmt. • Die Anzahl der zensierten Patienten, die Gründe für ihre Zensur und die Zeit zwischen dem letzten Tag des Kontakts und dem Stichtag des Datenschnitts werden nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. • Kaplan-Meier Kurven wurden geplottet. <p><u>Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Für das PFS wurde die Differenz zwischen IPd- und Pd-Arm anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests gemäß den IRT Stratifizierungsfaktoren bewertet. Das Signifikanzniveau wurde dabei auf $\alpha=0,05$ gesetzt. • Wie bei OS wurde das HR und der entsprechende 95 % Konfidenzintervall (KI) mithilfe des Cox Proportional Hazard Modells, stratifiziert nach den IRT Stratifizierungsfaktoren, berechnet und die zugrundeliegenden Annahmen für das Modell über graphische Methoden beurteilt. • Ebenso wurden die Kaplan-Meier-Schätzer für das 25 %-, 50 %-, und 75 % Perzentil und ihre jeweiligen 95 %-KI berechnet. Für die Berechnung des 95 %-KI wurde dabei eine log-log-Transformation der Überlebensfunktion nach den Methoden von Brookmeyer und Crowley bestimmt. • Die Anzahl der gefährdeten Patienten und ihre Wahrscheinlichkeit des Überlebens ohne Krankheitsprogression mit 95 %-KI wurden für jeden Studienarm über die Kaplan-Meier Methode bestimmt. Die Kaplan-Meier-Schätzer wurden für jeden Behandlungsarm über die Zeit aufgetragen und beinhaltet die Anzahl der gefährdeten Patienten zu jedem Zeitpunkt für die jeweilige Behandlungsgruppe. • Bei Patienten mit Ereignis wird die Art des Ereignisses anhand der Anzahl und Anteile nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. Die Art des Krankheitsverlaufs (Progression diagnostiziert über M-Protein-Veränderung oder radiologische Progression) wurde ebenfalls dargestellt. • Bei Patienten, die ohne Anzeichen einer Krankheitsprogression verstorben sind, wird die Zeit vom Zeitpunkt der letzten Krankheitsbeurteilung bis zum Tod nach Behandlungsgruppe unter Verwendung von Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Median und Range zusammengefasst. • Die Anzahl der zensierten Patienten, der Grund und der Zeitpunkt ihrer Zensierung und die Zeit von der letzten Krankheitsbeurteilung bis zum Stichtag werden nach Behandlungsgruppen zusammengefasst. Falls zutreffend, wird für jeden Zensurgrund zwischen Fällen, in denen kein Ereignis beobachtet wurde, und Fällen, in denen ein Ereignis nach der Zensur beobachtet wurde, unterschieden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die Follow-up-Dauer wird als Zeitintervall vom Datum der Randomisierung bis zum Datum des letzten Kontakts mit dem Patienten definiert. Verstorbene Patienten werden am Sterbedatum zensiert. Die mediane Follow-up-Dauer wird nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. <p><u>PFS in der Population mit Hochrisiko-Zytogenetik:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Endpunkt wird mit Kaplan-Meier-Methoden mit denselben Zensierungsregeln wie die Primäranalyse von PFS analysiert. <p><u>Objektive Ansprechrate (ORR), bestes Gesamtansprechen (BOR), Rate des sehr guten partiellen Ansprechens (VGPR)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • BOR, ORR und VGPR-Rate gemäß IRC und Prüferbewertungen wurden zum Zeitpunkt der primären PFS-Analyse anhand der ITT-Population deskriptiv analysiert. Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet. • Die ORR zwischen den Behandlungsgruppen wurde unter Verwendung des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests, stratifiziert nach den IRT-Stratifizierungsfaktoren, verglichen. Der Anteil der Patienten mit BOR\geqVGPR wurde, analog dem Vorgehen für ORR, ebenfalls zwischen den beiden Armen verglichen. <p><u>Zeit bis zur Progression (TTP), Dauer des Ansprechens (DOR), Zeit bis zum ersten Ansprechen (TT1R) und Zeit bis zum besten Ansprechen (TTBR)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • TTP, DOR, TT1R, TTBR werden mittels Kaplan-Meier-Methoden analysiert. • Genauso wie bei der PFS-Analyse werden TTP und DOR zum Zeitpunkt der letzten gültigen Krankheitsbeurteilung ohne Krankheitsprogression vor dem Beginn weiterer Therapien zensiert (je nachdem, was früher eintrat), wenn Progression und Tod (TTP: nur Progression) nicht vor dem Stichtag der Analyse beobachtet wurden. • Wenn kein Ansprechen (PR oder besser) vor dem Stichtag der Analyse beobachtet wurde, wurden TT1R und TTBR zum letzten Datum zensiert, an dem eine gültige Krankheitsbeurteilung vor Krankheitsprogression, Tod oder Beginn einer weiteren Therapie erfolgte bzw. dem Stichtag der Analyse – je nachdem, welches Datum früher lag. • Die Analyse der vordefinierten sekundären Endpunkte erfolgt nur deskriptiv. <p><u>Sicherheit und Verträglichkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Darstellung mittels deskriptiver Statistik auf Grundlage aller randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (SAS). <p><u>HRQoL:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Deskriptive Analysen wurden basierend auf den patientenberichteten Outcomes (Patient Reported Outcomes, PRO) der Fragebögen EORTC QLQ-C30, QLQ-MY20 and EQ-5D-5L in Patienten durchgeführt, die den Fragebogen mindestens zu Baseline und bei einem weiteren Zeitpunkt nach Baseline ausgefüllt haben • Für jeden Fragebogen wurde die Rücklaufquote berichtet: Anzahl und Anteil der erhaltenen vs. erwarteten Fragebögen sowie Anzahl und Anteil der auswertbaren vs. erwartete Fragebögen. • Deskriptive Statistik der mittleren Änderungen für jeden Behandlungsarm: Von Baseline bis zu jeden Zyklus, Baseline bis zum Ende der Therapie, Baseline bis zu 60 Tage nach der letzten Studientherapie. • Zusätzliche Analysen (z.B. Responderanalysen für jeden PRO, Subskalen und Symptom Scores, EQ-5D Shift Tabellen)
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Subgruppenanalysen</u></p> <p>Die Konsistenz der Ergebnisse der Primäranalyse wurde auf Basis von prädefinierten Subgruppen evaluiert. Für jede Subgruppe wurde die Hazard Ratio und der jeweilige 95 %-Konfidenzintervall angegeben. Die Ergebnisse für alle Subgruppen wurden in Form eines Forest-Plot zusammengefasst.</p> <p>Für alle vordefinierten demographischen bzw. Baseline-Charakteristika wird PFS mit einem Cox proportional Hazard-Modell mit Begriffen für Faktoren, Behandlung und Interaktionen analysiert. Der Test wird mit $\alpha=10\%$ durchgeführt.</p> <p>Subgruppenanalysen für die wichtigsten prognostischen Faktoren, wie für PFS definiert, wurden für die wichtigsten sekundären Endpunkte als explorative Analyse durchgeführt werden.</p> <p><u>Sensitivitätsanalysen:</u></p> <p>Für PFS wurde eine Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der IRT Stratifizierungsfaktoren durchgeführt. Sensitivitätsanalysen von PFS werden mit einem einseitigen $\alpha=0,025$ durchgeführt. Die Analysen beinhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS-Analyse ohne Zensurierung für weitere Anti-Myelom-Behandlung • PFS-Analyse basierend auf dem durch Prüferbeurteilung bestimmten Ansprechen • PFS-Analyse basierend auf dem durch Prüferbeurteilung bestimmten Ansprechen, inklusive symptomatischer Verschlechterung als Ereignis (klinischer Progression ohne Progression beim Imaging oder M-Protein durch Prüfer) • Beginn einer weiteren Anti-Myelom-Behandlung als PFS-Ereignis • Analyse basierend auf den geplanten an Stelle der tatsächlichen Bewertungsterminen sowie später PFS Zensurierung (Analyse wurde durchgeführt, wenn Nichteinhaltung des protokoll-definierten Zeitplans für die Krankheitsbewertung zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt wurde). <p>Für OS wurde eine Sensitivitätsanalyse in solchen Fällen durchgeführt, bei denen das OS für die Umstellung auf Daratumumab als Folgebehandlung unter Verwendung der Methoden der inversen Wahrscheinlichkeitszensur (Inverse Probability of Censoring Weighting, IPCW) adjustiert wurde.</p>
-	Resultate	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Anzahl aller randomisierten Patienten: N=307 <ul style="list-style-type: none"> • IPD-Arm: N=154 • Pd-Arm: N=153 b) Anzahl der tatsächlich behandelten Patienten: N=301 <ul style="list-style-type: none"> • IPD-Arm: N=152 • PD-Arm: N=149 c) Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Patienten: <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit: IPD-Arm: 154; PD-Arm: 153 • Sicherheit: IPD-Arm: 152; PD-Arm: 149
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Verlorene und ausgeschlossene Patienten nach Behandlungsarm: IPD-Arm N=87 <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsprogression: N=66 • Unerwünschte Ereignisse: N=11 • Entscheidung des Patienten: N=5 • Andere: N=4 • Schlechte Protokolladhärenz: N=1 Pd-Arm: <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsprogression: N=88 • Unerwünschte Ereignisse: N=19 • Entscheidung des Patienten: N=6 • Andere: N=1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Am 10.01.2017 gab der erste Patient seine Einwilligung zur Studienteilnahme. Der erste Datenschnitt fand am 11.10.2018 statt, nachdem 162 PFS Ereignisse beobachtet wurden. Der Zeitraum für die Nachbeobachtung erstreckt sich vom Zeitpunkt unmittelbar nach dem OFF-Treatment-Besuch, der innerhalb von 30 Tagen nach der Gabe der letzten Dosis erfolgte, solange der Patient lebte, außer er

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		widerrief seine Zustimmung. Die Nachbeobachtung zum Gesamtüberleben wurde alle 3 Monate bei allen Patienten durchgeführt. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug zum Datenschnitt für die Primäranalysen (11.10.2018) 11,57 für den IPd und 11,73 für den Pd Arm.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie laufend (Rekrutierung beendet).

a: nach CONSORT 2010.

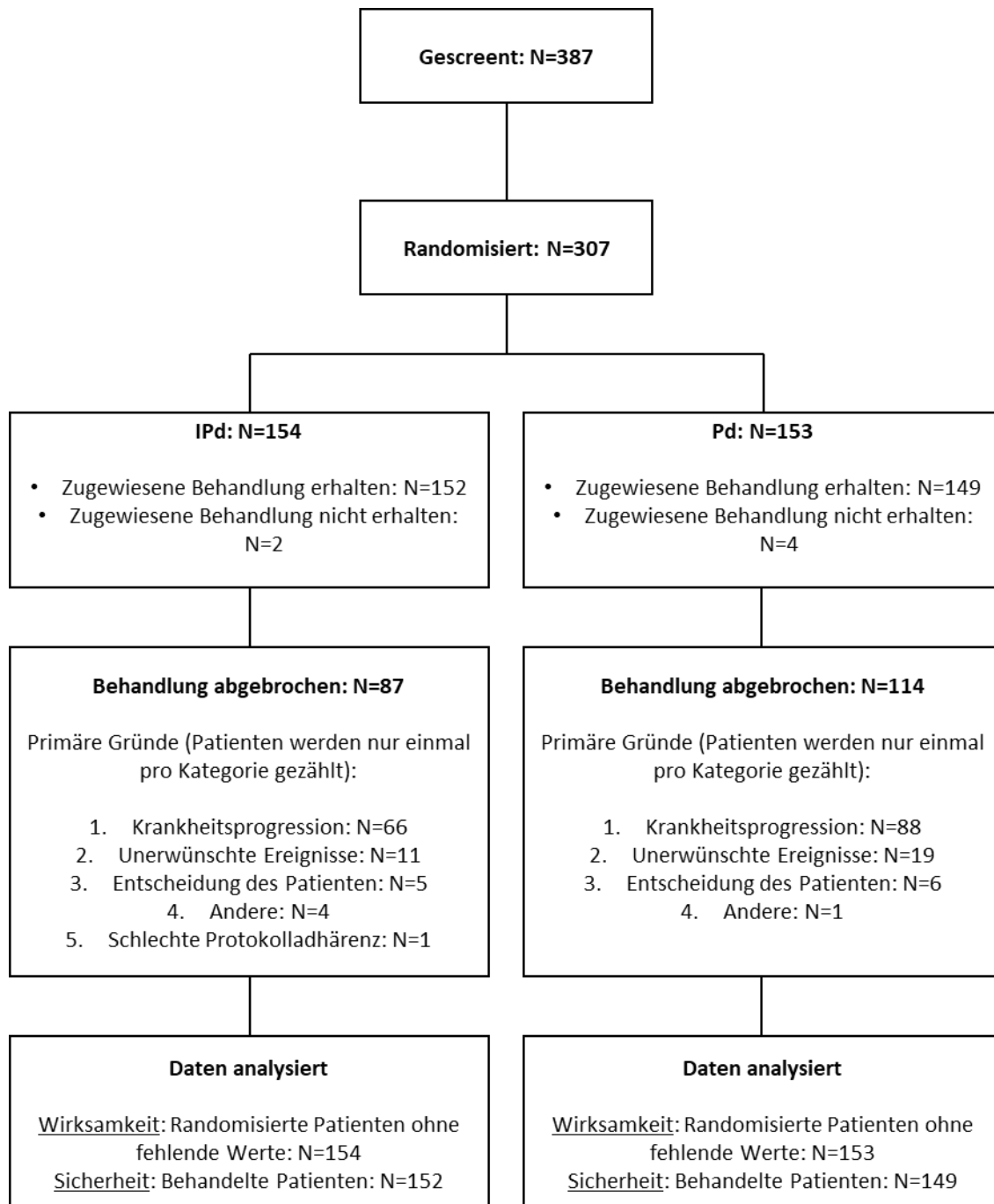
Abkürzungen: ADA: Anti-Drug Antikörper; AESI: Nebenwirkung von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest); AL: Amyloid-Light; ANC: Absolute Neutrophil Count; ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplant); AST: Aspartataminotransferase; BOR: bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response); CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); DOR: Duration of Response; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Myeloma); EQ-5D-5L: EuroQol Five Dimension Scale; FCBP: Frauen im gebärfähigen Alter (Females of Childbearing Potential); FLC: Freie leichte Ketten (Free Light Chain); G-CSF: Granulozytenkolonie-stimulierendem Faktor (granulocyte colony stimulating factor); GvHD: Transplantat gegen Wirt-Erkrankung (Graft versus Host Disease); HIV: humanes Immundefizienz-Virus; HR: Hazard Ratio; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life); HSC Hämatopoetische Stammzellen (Hematopoietic Stem Cells); IMiD: Immunomodulatory imide drugs; IMWG: International Myeloma Working Group; IPCW: inverse probability of censoring weighing; IPd: Therapie mit Isatuximab, IR: Infusionsreaktion; IRC: Unabhängiges Response Committee (Independent Review Committee); IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intent-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MDRD: Ernährungsumstellung bei Nierenerkrankungen (Modification of Diet in Renal Disease); MR: Minimales Ansprechen (Minimal Response); MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology for Adverse Events; Pomalidomid und Dexamethason; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); Pd: Therapie mit Pomalidomid und Dexamethason; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival); PK: Pharmakokinetik; PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); SAS: Safety Analysis Set; sCR: stringentes vollständiges Ansprechen (stringent complete response); TT1R: Zeit bis zum ersten Ansprechen (Time To First Response); TTBR: Zeit bis zum besten Ansprechen (Time To Best Response); TTP: Zeit bis zur Progression (Time to Progression); UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; VGPR: sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response);

Tabelle 4-148 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

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



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 4-149 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ICARIA-MM

Studie: ICARIA-MM

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report (4 th April 2019) (Sanofi 2019)	A
Statistical Analysis Plan (7 th November 2018) (Sanofi 2018b)	B
Clinical Trial Protocol No. 04 (25 th October 2018) (Sanofi 2018a)	C
Clinicaltrials.gov NCT02990338 (ClinicalTrialsGov 2021) WHO ICTRP (WHO ICTRP 2021) EU-CTR 2016-003097-41 (EU-CTR 2016)	D
Attal et al. 2019 (Attal 2019) Dimopoulos et al. 2021 (Dimopoulos 2021)	E

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:

Es handelte sich um eine randomisierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) und Anzahl an vorherigen Therapielinien (zwei vs. mehr als 3), wurde mittels eines Computer-generierten zentralisierten Randomisierungssystems (Interactive Response Technology, IRT) durchgeführt und erfolgte rein zufällig.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Stratifizierungsfaktoren Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) und Anzahl an vorherigen Therapielinien (zwei vs. mehr als 3), wurde mittels eines Computer-generierten zentralisierten Randomisierungssystems (Interactive Response Technology, IRT) durchgeführt und erfolgte rein zufällig.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktorenja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Open-Label Studie.

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

Es handelt sich um eine Open-Label Studie.

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

Ein Abgleich der Angaben der Quellen der Studie (A, B, C) ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

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

Es konnten keine Hinweise auf sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden.

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde adäquat durchgeführt. Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig mittels eines Computer-generierten zentralisierten Randomisierungssystem (Interactive Response Technology, IRT). Eine ergebnisabhängig Berichterstattung kann ausgeschlossen werden, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren bzw. die später ergänzten Änderungen nur unterschiedliche Darstellungen der bereits a priori definierten Angaben zur Krankheitsprogression und Ansprechen sind. Die Darstellung der Ergebnisse gibt keinen Anlass für die Vermutung auf eine selektive Berichterstattung. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben (Overall survival, OS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Open-Label-Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Datenauswertung des Endpunkts Gesamtüberleben erfolgte auf Basis der ITT-Population. Dafür wurden gemäß ITT-Prinzip alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Ein Abgleich der Angaben der Quellen der Studie (A, B, C) ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Es konnten keine Hinweise auf sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden.

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig einzustufen, da das Wissen um die Behandlung durch den Patienten und den Arzt (Open-Label-Design) keine Beeinflussung der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben erwarten lassen. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist auszuschließen, da alle durchgeführten Analysen im statistischen Analyseplan (SAP) vor Studienbeginn vordefiniert waren. Zusätzlich erfolgte die Analyse auf Basis der ITT-Population und es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden. Insgesamt ergibt sich hieraus ein niedriges Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich zwar um eine Open-Label-Studie, allerdings wurde die Bewertung des Endpunkts durch ein verblindetes unabhängiges Komitee (Independent Review Committee, IRC) durchgeführt.

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

Die Datenauswertung des Endpunkts PFS erfolgte auf Basis der ITT-Population. Dafür wurden gemäß ITT-Prinzip alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet.

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

Ein Abgleich der Angaben der Quellen der Studie (A, B, C) ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

Es konnten keine Hinweise auf sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig einzustufen, da der Endpunkt PFS auf Basis von klar definierten, objektiven Kriterien erfasst wurde (IMWG-Kriterien). Weiterhin ist keine Beeinflussung der Ergebnisse des Endpunkts PFS zu erwarten, da die Bewertung der Progression von einem verblindeten unabhängigen Komitee (Independent Review Committee, IRC) durchgeführt wurde. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist auszuschließen, da alle durchgeführten Analysen im statistischen Analyseplan (SAP) vor Studienbeginn vordefiniert waren. Zusätzlich erfolgte die Analyse auf Basis der ITT-Population und es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden. Insgesamt ergibt sich hieraus ein niedriges Verzerrungspotenzial für den Endpunkt progressionsfreies Überleben.

Endpunkt: Progressionsfreie Zeit (Time to progression, TTP)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich zwar um eine Open-Label-Studie, allerdings wurde die Bewertung des Endpunkts durch ein verblindetes unabhängiges Komitee (Independent Review Committee, IRC) durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Datenauswertung des Endpunkts TTP erfolgte auf Basis der ITT-Population. Dafür wurden gemäß ITT-Prinzip alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet.

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

Ein Abgleich der Angaben der Quellen der Studie (A, B, C) ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

Es konnten keine Hinweise auf sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden.

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig einzustufen, da der Endpunkt TTP auf Basis von klar definierten, objektiven Kriterien erfasst wurde (IMWG-Kriterien). Weiterhin ist keine Beeinflussung der Ergebnisse des Endpunkts TTP zu erwarten, da die Bewertung der Progression von einem verblindeten unabhängigen Komitee (Independent Review Committee, IRC) durchgeführt wurde. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist ausgeschlossen, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Zusätzlich erfolgte die Analyse auf Basis der ITT-Population und es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden. Insgesamt ergibt sich hieraus ein niedriges Verzerrungspotenzial für den Endpunkt TTP.

Endpunkt: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR) gemäß IRC-Beurteilung**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich zwar um eine Open-Label-Studie, allerdings wurde die Bewertung des Endpunkts durch ein verblindetes unabhängiges Komitee (Independent Review Committee, IRC) durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

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

Die Datenauswertung des Endpunkts ORR erfolgte auf Basis der ITT-Population. Dafür wurden gemäß ITT-Prinzip alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Ein Abgleich der Angaben der Quellen der Studie (A, B, C) ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

Es konnten keine Hinweise auf sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial ist als niedrig einzustufen, da der Endpunkt ORR auf Basis von klar definierten, objektiven Kriterien erfasst wurde (IMWG-Kriterien). Weiterhin ist keine Beeinflussung der Ergebnisse des Endpunkts ORR zu erwarten, da die Bewertung der Progression von einem verblindeten unabhängigen Bewertungskomitee (Independent Review Committee, IRC) durchgeführt wurde. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist ausgeschlossen, da alle Analysen prospektiv im SAP definiert waren. Zusätzlich erfolgte die Analyse auf Basis der ITT-Population und es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden. Insgesamt ergibt sich hieraus ein niedriges Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ORR.

Endpunkt: Zeit bis zum ersten Ansprechen (Time to first response, TT1R)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich zwar um eine Open-Label-Studie, allerdings wurde die Bewertung des Endpunkts durch ein verblindetes unabhängiges Komitee (Independent Review Committee, IRC) durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Datenauswertung des Endpunkts TT1R erfolgte auf Basis der ITT-Population. Dafür wurden gemäß ITT-Prinzip alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Ein Abgleich der Angaben der Quellen der Studie (A, B, C) ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

Der Endpunkt TT1R wurde erst in der SAP-Version 2 ergänzt, welcher nach dem Datenschnitt für die Wirksamkeitsanalysen in Kraft trat. Allerdings waren die Angaben zu TT1R in der vorherigen SAP-Version bereits als Teil von PFS operationalisiert. Demnach handelt es sich bei TT1R nicht um einen neuen Endpunkt, sondern um eine Abwandlung eines anderen bereits a priori definierten Endpunkts. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist somit unwahrscheinlich.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt TT1R wird auf Basis von klar definierten, objektiven Kriterien erfasst. Es ist keine Beeinflussung der Ergebnisse des Endpunkts TT1R zu erwarten, da die Bewertung der Progression von einem verblindeten unabhängigen Review-Komitee (Independent Review Committee, IRC) durchgeführt wurde. Zwar wurde der Endpunkt TT1R erst in der SAP-Version 2 ergänzt, welcher nach dem Datenschnitt für die Wirksamkeitsanalysen in Kraft trat, allerdings waren die Angaben zu TT1R in der vorherigen SAP-Version bereits als Teil von PFS operationalisiert. Demnach handelt es sich bei TT1R nicht um einen neuen Endpunkt, sondern um eine Abwandlung eines anderen bereits a priori definierten Endpunkts. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist somit unwahrscheinlich. Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population und es konnten keine Hinweise als die genannten auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden. Insgesamt ergibt sich hieraus ein hohes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt TT1R.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei diesem subjektiv beurteilten Endpunkt ist der Patient selbst der Endpunkterheber. Da die Patienten nicht verblindet waren, ist dementsprechend auch die Erhebung des Endpunkts EORTC QLQ-C30 nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Bei der Auswertung des Endpunkts wurden alle Patienten mit Werten zu Baseline und mindestens einem nachfolgenden Messwert der ITT-Population berücksichtigt.
Am Ende der Therapie betrug der Anteil der erhaltenen und auswertbaren Fragebögen verglichen mit der Anzahl erwarteter Fragebögen 75,3 % für den IPd- und 78,6 % für den Pd-Arm. Die erwartete Anzahl an Fragebögen entspricht der Anzahl an Patienten der ITT-Population minus der verstorbenen Patienten..

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Ein Abgleich der Angaben der Quellen der Studie (A, B, C) ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

Es konnten keine Hinweise auf sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial ist als hoch einzustufen: Mit 75,3 % für den IPd- und 78,6 % für den Pd-Arm war die Rücklaufquote zum Therapieende sehr hoch und es wurden mehr als 70 %, aber unter 95 % der Patienten der ITT-Population in die Analysen aufgenommen. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist auszuschließen. Dementgegen besteht ein Risiko für die Beeinflussung des Ergebnisses durch das Wissen des Patienten um die Behandlung. Es konnten keine weiteren Aspekte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial identifiziert werden. Insgesamt ergibt sich hieraus ein hohes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-C30.

Endpunkt: EORTC QLQ-MY20

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei diesem subjektiv beurteilten Endpunkt ist der Patient selbst der Endpunkterheber. Da die Patienten nicht verblindet waren, ist dementsprechend auch die Erhebung des Endpunkts EORTC QLQ-MY20 nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Bei der Auswertung des Endpunkts wurden alle Patienten mit Werten zu Baseline und mindestens einem nachfolgenden Messwert der ITT-Population berücksichtigt.
Am Ende der Therapie betrug der Anteil der erhaltenen und auswertbaren Fragebögen verglichen mit der Anzahl erwarteter Fragebögen 75,3 % für den IPd- und 78,6 % für den Pd-Arm. Die erwartete Anzahl an Fragebögen entspricht der Anzahl an Patienten, die zum Zeitpunkt der Visite tatsächlich behandelt wurden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Ein Abgleich der Angaben der Quellen der Studie (A, B, C) ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

Es konnten keine Hinweise auf sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial ist als hoch einzustufen: Mit 75,33 % für den IPd- und 78,6 % für den Pd-Arm war die Rücklaufquote am Ende der Therapie sehr hoch und es wurden mehr als 70 %, aber unter 95 % der Patienten der ITT-Population in die Analysen aufgenommen. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist auszuschließen. Dementgegen besteht ein Risiko für die Beeinflussung des Ergebnisses durch das Wissen des Patienten um die Behandlung. Es konnten keine weiteren Aspekte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial identifiziert werden. Insgesamt ergibt sich hieraus ein hohes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-MY20.

Endpunkt: EQ-5D-VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei diesem subjektiv beurteilten Endpunkt ist der Patient selbst der Endpunkterheber. Da die Patienten nicht verblindet waren, ist dementsprechend auch die Erhebung des Endpunkts EQ-5D-VAS nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Bei der Auswertung des Endpunkts wurden alle Patienten mit Werten zu Baseline und mindestens einem nachfolgenden Messwert der ITT-Population berücksichtigt.
Am Ende der Therapie betrug der Anteil der erhaltenen und auswertbaren Fragebögen verglichen mit der Anzahl erwarteter Fragebögen 75,3 % für den IPd- und 78,6 % für den Pd-Arm. Die erwartete Anzahl an Fragebögen entspricht der Anzahl an Patienten, die zum Zeitpunkt der Visite tatsächlich behandelt wurden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Ein Abgleich der Angaben der Quellen der Studie (A, B, C) ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

Es konnten keine Hinweise auf sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden.

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

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial ist als hoch einzustufen: Mit 75,3 % für den IPd- und 78,6 % für den Pd-Arm war die Rücklaufquote am Ende der Therapie sehr hoch und es wurden mehr als 70 %, aber unter 95 % der Patienten der ITT-Population in die Analysen aufgenommen. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist auszuschließen. Dementgegen besteht ein Risiko für die Beeinflussung des Ergebnisses durch das Wissen des Patienten um die Behandlung. Es konnten keine weiteren Aspekte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial identifiziert werden. Insgesamt ergibt sich hieraus ein hohes Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D-VAS.

Endpunkte: Unerwünschte Ereignisse (UE)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Open-Label-Studie. Der behandelnde Arzt, welcher die unerwünschten Ereignisse gemäß NCI CTCAE dokumentiert, ist nicht verblindet.

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

Die Datenauswertung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse erfolgte auf Basis des Sicherheitsanalysesets (SAS). Die Population umfasst alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl aufgetreten. Der Anteil der nichtberücksichtigten Patienten lag bei 1,2 % (2 von 154 Patienten) für den IPd und 2,6 % (4 von 153 Patienten) für den Pd-Arm und ist somit deutlich unter 5 %. Dementsprechend wurde das ITT-Prinzip eingehalten werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Ein Abgleich der Angaben der Quellen der Studie (A, B, C) ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

Es konnten keine Hinweise auf sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden.

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

<input type="checkbox"/> niedrig	<input checked="" type="checkbox"/> hoch	Jegliche UE
<input type="checkbox"/> niedrig	<input checked="" type="checkbox"/> hoch	Milde und moderate UE (CTCAE Grad 1-2)
<input checked="" type="checkbox"/> niedrig	<input type="checkbox"/> hoch	Schwere UE (CTCAE Grad 3-4)
<input checked="" type="checkbox"/> niedrig	<input type="checkbox"/> hoch	Schwerwiegende UE (SUE)
<input checked="" type="checkbox"/> niedrig	<input type="checkbox"/> hoch	UE mit Therapieabbruch zur Folge

Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist bei den Endpunkten zur Sicherheit und Verträglichkeit auszuschließen, da alle durchgeführten Analysen im statistischen Analyseplan (SAP) vordefiniert waren. Mit einer Übereinstimmung von 98,7 % für den IPd- und 97,4 % für den Pd-Arm entspricht das Sicherheitsanalyseset (SAS) weitgehend der ITT-Population. Es konnten keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, identifiziert werden.

Die Gesamtrate für jegliche UE ist kein objektiv bestimmbarer Endpunkt und die Endpunkterhebung fand nicht verblindet statt. Daher kann eine Verzerrung der Ergebnisse dieses Endpunkts nicht ausgeschlossen werden.

Da die Endpunkte schwere und schwerwiegenden UE durch objektive Kriterien definiert werden, kann eine Verzerrung der Ergebnisse trotz fehlender Verblindung ausgeschlossen werden.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

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

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)

- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, 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.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

